UDK 61(061.231)=862=20 CODEN LIVJA5 ISSN 0024-3477

140 1877. - 2017.

LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

SMJERNICE

Smjernice za liječenje stenoze karotidne arterije
Ivan Cvjetko, Miljenko Kovačević, Sani Penović, Marko Ajduk, Hrvoje Palenkić, Lidija Erdelez, Krešimir Pinotić, Andrija Škopljanac-Mačina, Ivo Lovričević, Mladen Petrunić
51

IZVORNI RADOVI

Prijelomi distalnog radijusa u djece – uzroci i mjesta nastanka
Anko Antabak, Abdulah Chouehne, Selena Ćurković, Dino Papeš, Marko Bogović, Tomislav Luetić, Stanko Ćavar, Damir Halužan, Marija Mihić Surić
56

PREGLEDI

Uzroci smrti u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom: uloga sistemske bolesti i komorbiditeta
Ivan Padjen, Mislav Cerovec, Miroslav Mayer, Branimir Anić
61

Postupnici za periproceduralno zbrinjavanje i zbrinjavanje krvarenja u bolesnika liječenih novim oralnim antikoagulantnim lijekovima
Ivan Gornik, Ingrid Prkačin, Višnja Nesek Adam, Vlatko Grabovac, Vanja Giljača, Aljoša Šikić
67

Određivanje gradusa adenokarcinoma prostate prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije iz 2016. godine
Božo Krušlin, Tihana Džombeta, Davor Tomas, Monika Ulamec
72

Klinički pristup ginekomastiji
Anela Novak, Darko Kaštelan
75

LIJEKOVI I METODE

Transkateterska implantacija aortalnog zalistka (TAVI) u liječenju bolesnika s teškom aortalnom stenozom: prikaz metode i rezultata u Kliničkome bolničkom centru Zagreb
Joško Bulum, Zvonimir Ostojić, Maja Strozzi, Ivica Šafradin, Višnja Ivančan, Jadranka Šeparović-Hanževački, Vlatka Rešković-Lukšić, Bojan Biočina, Davor Miličić
82

ZDRAVSTVENA ZAŠTITA

Pravo Jehovinih svjedoka na ostvarivanje kirurške zdravstvene zaštite u Republici Hrvatskoj – prema vrijedećim zakonima (*de lege lata*)
Sunčana Roksandić Vidlička, Lada Zibar, Jozo Čizmić, Kristijan Grđan
91

PISMA UREDNIKU

Možemo li iskorijeniti hepatitis C iz centara za hemodijalizu?
Nikolina Bašić Jukić, Vesna Lovčić
99

Zadovoljstvo mladih liječnika u Republici Hrvatskoj: idemo li u pravom smjeru?
Kristina Poljski
100

IN MEMORIAM

Prof. dr. sc. Branimir Smiljanić, mr. sc. Josip Filipan
104

VIJESTI
60, 103

BROJ 3–4

LIJEČ VJESN 139:51–106 **ZAGREB, OŽUJAK–TRAVANJ 2017.**

LIJEČNIČKI VJESNIK

THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

GUIDELINES

Guidelines for treatment of carotid artery stenosis
Ivan Cvjetko, Miljenko Kovačević, Sani Penović, Marko Ajduk, Hrvoje Palenkić, Lidija Erdelez, Krešimir Pinotić, Andrija Škopljanac-Mačina, Ivo Lovričević, Mladen Petrunić
51

ORIGINAL ARTICLES

Distal radius fractures in children – causes and places of occurrence
Anko Antabak, Abdulah Chouehne, Selena Ćurković, Dino Papeš, Marko Bogović, Tomislav Luetić, Stanko Ćavar, Damir Halužan, Marija Mihić Surić
56

REVIEWS

Causes of death of patients with systemic lupus erythematosus: role of the systemic disease and comorbidities
Ivan Padjen, Mislav Cerovec, Miroslav Mayer, Branimir Anić
61

Algorithms for periprocedural management and management of bleeding in patients treated with non-vitamin K oral anticoagulants
Ivan Gornik, Ingrid Prkačin, Višnja Nesek Adam, Vlatko Grabovac, Vanja Giljača, Aljoša Šikić
67

Prostatic adenocarcinoma grading system according to 2016 World Health Organization classification of tumors
Božo Krušlin, Tihana Džombeta, Davor Tomas, Monika Ulamec
72

Clinical evaluation of gynecomastia
Anela Novak, Darko Kaštelan
75

DRUGS AND PROCEDURES

Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in treatment of patients with sever aortic stenosis: method review and results from Zagreb University Hospital Center
Joško Bulum, Zvonimir Ostojić, Maja Strozzi, Ivica Šafradin, Višnja Ivančan, Jadranka Šeparović-Hanževački, Vlatka Rešković-Lukšić, Bojan Biočina, Davor Miličić
82

HEALTH CARE

Rights of Jehovah's Witnesses on surgical health care in the Republic of Croatia – *de lege lata*
Sunčana Roksandić Vidlička, Lada Zibar, Jozo Čizmić, Kristijan Grđan
91

LETTERS TO THE EDITOR

Can we eradicate hepatitis C from dialysis centers?
Nikolina Bašić Jukić, Vesna Lovčić
99

Satisfaction of young doctors in Croatia: are we heading in the right direction?
Kristina Poljski
100

OBITUARIES

Prof. dr. sc. Branimir Smiljanić, mr. sc. Josip Filipan
104

NEWS

60, 103

LIJEČNIČKI VJESNIK

Utemeljen 1877. Founded 1877

SAVJET / ADVISORY BOARD

PREDSJEDNIK / PRESIDENT

Mladen Belicza

TAJNIK / SECRETARY

Miroslav Hromadko

ČLANOVI / MEMBERS

Hedviga Hricak (New York) – Miroslav Hromadko (Zagreb) – Mirko Jung (Zürich) – Ivica Kostović (Zagreb) – Mladen Križ (Rijeka) – Ante Padjen (Montreal) – Marko Pećina (Zagreb) – Dinko Podrug (New York) – Miljenko Pukanić (Sydney) – Smiljan Puljić (Upper Saddle River, New Jersey) – Petar Reić (Split) – Berislav Tomac (Hagen) – Marko Turina (Zürich) – Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb) – Živojin Žagar (Zagreb)

UREDNIČKI ODBOR / EDITORIAL BOARD

Branimir Anić (Zagreb) – Darko Antičević (Zagreb) – Alen Babacanli (Zagreb) – Želimir Bradamante (Zagreb) – Mislav Čavka (Zagreb) – Nada Čikeš (Zagreb) – Željko Ferenčić (Zagreb) – Rudolf Gregurek (Zagreb) – Smilja Kalenić (Zagreb) – Nikola Mandić (Osijek) – August Mijić (Zagreb) – Davor Miličić (Zagreb) – Mislav Planinc (Zagreb) – Stojan Polić (Split) – Željko Reiner (Zagreb) – Darko Richter (Zagreb) – Zvonko Rumboldt (Split) – Juraj Sepčić (Rijeka) – Zdenko Sonicki (Zagreb) – Davor Štimac (Rijeka)

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK / EDITOR-IN-CHIEF

Branimir Anić

TAJNIK UREDNIČKOG ODBORA / SECRETARY OF THE EDITORIAL BOARD

Željko Ferenčić

Osnivač i izdavač / Founder and Publisher
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

Za izdavača / For Publisher
ŽELJKO KRZNARIĆ

Glavni i odgovorni urednik / Editor-in-Chief
BRANIMIR ANIĆ

Tajnica redakcije / Secretary of the Editorial Office
DRAŽENKA KONTEK

Lektor za hrvatski jezik / Croatian Language Revision
BRANKO ERDELJAC

Lektorica za engleski jezik / English Language Revision
MIRJANA MAREČIĆ

Deskriptori / Descriptors
ANAMARIJA LABOŠ

Rješenje naslovne stranice / Front Page Design
BRANKO VUJANOVIĆ

Tehnički urednik / Technical Editor
JOSIP VLAHOVIĆ

Korektorica / Proof Reader
DANKA STARČEVIĆ

Slog / Typesetting
»GREDICE« – Zagreb, Horvaćanska 67

Tisak / Printed by
PRINTERA – Sveta Nedelja

Web stranica / Web page
ALEN BABACANLI

Zagreb 2017.

Naklada 8.200 primjeraka

Rukopis i svi članci šalju se *Uredništvu Liječničkog vjesnika,* Zagreb, Šubićeva ul. 9, tel. (01) 46-93-300, e-mail: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr. Članarina, pretplata i sve novčane pošiljke šalju se Hrvatskomu liječničkom zboru, Zagreb, Šubićeva ulica 9, odnosno na žiro račun br. 2360000-1101214818 ili devizni račun br. 2100060384, Zagrebačka banka d.d., Savska c. 60, Zagreb, Swift: Zaba HR 2X, IBAN HR7423600001101214818, OIB 60192951611. Članarina Hrvatskoga liječničkog zbora iznosi 200 kuna; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 100 kuna. Pretplata za Liječnički vjesnik je 315 kuna (inozemstvo 84 eura). Radi redovitog primanja časopisa svaku promjenu adrese potrebno je javiti Uredništvu. Svaki član Hrvatskoga liječničkog zbora ima pravo besplatno objaviti članak u Liječničkom vjesniku; autori koji nisu članovi Zbora moraju platiti naknadu u iznosu od 187,50 kuna.

Liječnički vjesnik citiraju: MEDLINE/Index Medicus, PubMed, EMBASE/Excerpta Medica i SCOPUS, HRČAK.

UPUTA AUTORIMA

Liječnički vjesnik, glasilo Hrvatskoga liječničkog zbora, objavljuje uvodnike, stručne i znanstvene radove, preglede, prikaze bolesnika, lijekova i metoda, preliminarna znanstvena i stručna priopćenja, osvrte, pisma uredništvu, prikaze knjiga, referate iz literature i druge priloge uz uvjet da već nisu u istom obliku objavljeni u drugim časopisima ili knjigama. LV obavještava o djelatnostima HLZ i stručnih društava te o društvenim teškoćama zdravstvenih djelatnika. Svi radovi šalju se na adresu: Uredništvo Liječničkog vjesnika, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb. Radno vrijeme uredništva za stranke je utorkom i četvrtkom od 17 do 19 sati, telefon (01) 46-93-300.

Uputa autorima u skladu je s tekstom – *International Committee of Medical Journal Editors.* Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. N Engl J Med 1997;336:309–15.

1. TEKST ČLANKA

Čitav rad, uključujući sve priloge, treba poslati u triplikatu (uz original, drugi primjerci slika i tablica mogu biti fotokopije). Rad mora biti tipkan dvostrukim proredom, na jednoj strani lista, tako da na jednoj stranici bude najviše 30 redaka, pri računalnom ispisu veličinom slova 11 točaka ili s razmjerno manjim brojem redaka po stranici, ako su veća slova; s obje strane teksta valja ostaviti bijeli rub širok najmanje 2,5 cm. Pregledi, stručni i znanstveni radovi smiju imati do 15 stranica teksta, a prikazi bolesnika, lijekova i metoda, preliminarna priopćenja te osvrti do 8 stranica. Svaki dio članka treba započeti na novoj stranici. Sve stranice trebaju biti numerirane, počevši s naslovnom. Broj stranice treba otipkati u donjem desnom kutu. Sve osobe navedene kao autori rada moraju ispunjavati sljedeće uvjete: a) da su značajno pridonijele planiranju i izradi rada ili analizi i interpretaciji rezultata, i b) da su sudjelovale u pisanju i ispravljanju rada te da se slažu s krajnjom inačicom teksta. Osobe koje su samo sudjelovale u prikupljanju podataka ili su nadređene istraživačima, ali nisu aktivno sudjelovale u izradi rada ne mogu biti autori. Urednik ima pravo tražiti od autora da objasne doprinos svakog od njih. Redoslijed autora određuju dogovorno autori. Radovi moraju imati ovaj sadržaj:

1.1. Naslovnu stranicu s naslovom na hrvatskom i engleskom jeziku te imenima, prezimenima autora. Ispod toga treba navesti ustanove u kojima autori rade i naziv ustanova u kojima je rad napravljen te ponoviti ime i prezime svakog autora s akademskim stupnjem uz naziv ustanove u kojoj radi (kao što je objavljeno u LV). Zatim slijedi adresa autora kojem se Uredнički odbor može obraćati i adresa autora od kojeg će se moći tražiti separati, a koja se kasnije objavljuje u članku. Potom treba navesti poduzeća, organizacije i ustanove koji su na bilo koji način pomogli (novčano, lijekovima, kemikalijama ili opremom) izradu rada. Na dnu stranice trebaju autori predložiti skraćeni naslov članka do 40 slova koji će se kao tekući naslov tiskati na stranicama na kojima će rad biti objavljen.

1.2. Sažetak se prilaže na posebnom papiru, a ne smije biti duži od 150 riječi. Mora sadržavati sve bitne činjenice iznesene u radu: svrhu rada, metodu, bitne rezultate s brojčanim podacima, osnovne zaključke.

1.3. Sažetak na engleskom jeziku piše se također na posebnom papiru. On sadrži i naslov članka na engleskom jeziku. Neprevedene ili loše prevedene sažetke uredništvo će dati na popravak ili prijevod lektoru engleskog jezika na autorov trošak. Mogu se, dakle, slati i neprevedeni sažeci.

1.4. Ključne riječi. Na listu papira koji sadrži hrvatski odnosno engleski sažetak ispod teksta valja napisati 3–10 ključnih riječi koje su bitne za brzu identifikaciju i klasifikaciju rada. U pravilu treba kao ključne riječi rabiti glavne natuknice (MeSH) iz Index Medicusa.

1.5. Uvod je kratak i jasan prikaz biti problema i svrhe istraživanja. Kratko se spominju radovi koji su u izravnoj vezi s problemom što ga prikazuje članak.

1.6. Metode primijenjene u radu prikazuju se kratko, ali dovoljno da se čitatelju omogući ponavljanje opisanog istraživanja. Metode poznate iz literature opisuju se okvirno, a navodi se izvorni literaturni podatak. Lijekovi se navode generičkim imenom. Uređaje kojima se radilo treba navesti, navodeći u zagradi naziv i adresu proizvođača. Korištene statističke metode treba objasniti dovoljno detaljno da bi čitatelj mogao iz originalnih rezultata izračunati navedene vjerojatnosti.

Za pokuse na ljudima treba navesti jesu li provedeni u skladu s etičkim načelima i Deklaracijom iz Helsinkija iz 1975. godine i njezinim izmjenama iz 1983. godine. Također treba navesti je li i koji etički odbor dao pristanak za provođenje pokusa. U radu se ne smiju navoditi imena, inicijali ili matični brojevi bolesnika. Potrebno je navesti kriterije izbora odnosno isključivanja bolesnika iz pokusne skupine, kao i detalje randomizacije. Treba navesti kako je postignuta jednostruka odnosno dvostruka sljepoća pokusa, komplikacije liječenja i broj bolesnika izgubljenih iz praćenja.

U preglednim člancima treba objasniti kako su podaci pronalaženi, birani i sintetizirani. To treba ukratko navesti i u sažetku.

1.7. Rezultate treba jasno i precizno prikazati. Značajnost rezultata potrebno je statistički obraditi. Treba se služiti SI jedinicama.

1.8. Rasprava i zaključci. Svrha rasprave jest tumačenje rezultata i njihova usporedba s postojećim značajnijim spoznajama na tom području iz čega mogu proizaći jasni zaključci.

2. TABLICE I SLIKE

Rad treba popratiti razumnim brojem slika i tablica; treba priložiti samo reprezentativne ilustracije koje dokumentiraju rad.

Naslovi tablica, opisi slika te tekstualni dio tablica i slika moraju biti dvojezični, na hrvatskom i engleskom jeziku.

2.1. Tablice. Svaka se tablica piše na posebnom listu papira, mora imati svoj redni broj koji je povezuje s tekstom, i naslov. U tablicama valja izbjegavati okomite naslove stupaca. Umjesto njih mogu se upotrijebiti rimske brojke ili velika slova kojima se označava svaki pojedini stupac, a objašnjavaju se legendama na dnu tablice. U tablicama se ne smiju upotrebljavati kratice osim uobičajenih mjernih jedinica. Unutar tablica ne treba rabiti okomite i vodoravne crte.

2.2. Slike. Svaka slika također ima svoj redni broj prema redoslijedu kojim se pojavljuje u tekstu. Opisi slika – legende – tipkaju se na posebnom listu papira, također prema svom rednom broju.

Prilažu se crno-bijele slike na sjajnom papiru. Na poleđini slike treba nalijepiti naljepnicu s brojem slike, imenom prvog autora i oznakom vrha slike. Preporučuje se bitna mjesta na slikama označiti strelicama. Na mikroskopskim fotografijama mora postojati mjerilo. Bolesnici sa slika ne smiju biti prepoznatljivi ili je uz slike potrebno dostaviti pismeni pristanak bolesnika, odnosno roditelja ili skrbnika za malodobnike, za njihovo objavljivanje. Nije dovoljno prekriti oči bolesnika crnom trakom.
Crteži se mogu izraditi tušem na bijelom ili paus papiru ili otisnuti na računalnom štampaču. U prvom slučaju treba priložiti originale. Ako se crteži izrađuju na računalu, moraju biti otisnuti na laserskom ili tintanom pisaču (Ink-Jet) grafičkim tehnikama visoke rezolucije. Slova i znakovi moraju biti jasni, jednake jačine, proporcija koje će smanjivanjem u tisku dopuštati da svaki podatak ostane dovoljno jasan.
Reprodukcije slika i tablica iz drugih izvora potrebno je popratiti pismenom dozvolom njihova izdavača i autora.

3. POPIS LITERATURE

Literatura se navodi rednim brojem, prema redoslijedu citiranja u tekstu. (Prva referenca nosi broj 1.) Ako rad ima šest ili manje autora, treba ih navesti sve, a ako ih je sedam ili više, treba navesti prva tri i dodati: i sur.

Literatura se citira ovako:

Članak u časopisu

Golubić D, Rapić D, Breitenfeld V. Neka klinička, dijagnostička i terapijska zapažanja o humanoj trihinelozi. Liječ Vjesn 1985;107:11–4.

Zajednički autor

The Royal Marsden Hospital Bone-Marrow Transplantation Team. Failure of syngeneic bone-marrow graft without preconditioning in post-hepatitis marrow aplasia. Lancet 1977;2:242–4.

Bez autora

Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial). Br Med J 1981;283:628.

Suplement časopisa

Lundstrom I, Nylander C. An electrostatic approach to membrane bound receptors. Period Biol 1983;85Suppl 2:53–60.

Časopis označen brojem

Seaman WB. The case of the pancreatic pseudocyst. Hosp Pract 1981 Sep;16:24–5.

Knjige i monografije
Autor(i) pojedinci

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5. izd. New York: Harper and Row; 1974, str. 406.

Urednik

Dausset J, Colombani J, ur. Histocompatibility testing 1972. Copenhagen: Munksgaard; 1973, str. 12–8.

Poglavlje u knjizi

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA jr, Sodeman WA, ur. Pathogenic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974, str. 457–72.

Zbornik radova

DuPont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency with an unrelated MLC compatible donor. U: White HJ, Smith R, ur. Proceedings of the third annual meeting of the International Society for Experimental Haematology. Houston: International Society for Experimental Haematology; 1974, str. 44–6.

Monografija u seriji

Hunninghake GW, Gadek JE, Szapiel SV, i sur. The human alveolar macrophage. U: Harris CC ur. Cultured human cells and tissues in biomedical research. New York: Academic Press; 1980, str. 54–6. (Stoner GD, ur. Methods and respectives in cell biology; vol 1).

Publikacije agencija, društava, itd.

Ranofsky AL. Surgical operations in short-stay hospitals: United States – 1975. Hyattsville, Maryland: National Centre for Health Statistics; 1978. DHEW publication no. (PHS) 78–1785. (Vital and health statistics; series 13; no 34).

Disertacija ili magisterij

Cairns RB. Infrared spectroscopic studies of solid oxygen (disertacija). Berkeley, California: University of California; 1965, str. 156.

Drugi članci
Novinski članak

Martinović S. Dnevno boluje sto tisuća zaposlenih. Vjesnik 1985 Feb 19; 5 (col. 1).

Članci iz magazina (periodičnih časopisa)

Wallis C. Chlamydia: the silent epidemic. Time 1985 Feb 4; 33.

Časopise treba prikazivati kraticom koju upotrebljava Index Medicus.

4. POPRATNO PISMO

Popratno pismo trebaju potpisati svi autori. U njemu treba navesti (a) je li, gdje i koji dio članka već objavljen ili javno prikazan; (b) financijske i druge interese autora koji bi mogli dovesti do sukoba interesa; (c) izjavu da su svi autori članak pročitali i s njim se složili, da svi ispunjavaju uvjete da budu autori i da svaki od njih vjeruje da je članak rezultat poštenog rada; te (d) navesti ime, adresu i telefonski broj autora koji će preuzeti na sebe da s ostalim autorima dogovori potrebne izmjene i ispravi probne otiske. U pismu treba navesti i mišljenje autora o kojoj se vrsti članka radi.
Prispjele radove Uredнички odbor šalje dvojici recenzenata anonimno. Ako recenzent predlaže izmjene ili dopune, kopija recenzije, bez imena recenzenta, dostavlja se autoru radi njegove konačne odluke i ispravka teksta.
Uredništvo ne mora radove objavljivati onim redom kojim pristižu. Izneseni stavovi predstavljaju mišljenje autora.
Rukopisi se ne vraćaju, a svi tiskani prilozi vlasništvo su Hrvatskoga liječničkog zbora.
Sadržaj Liječničkog vjesnika može se reproducirati uz navod »preuzeto iz Liječničkog vjesnika«.

SMJERNICE ZA LIJEČENJE STENOZE KAROTIDNE ARTERIJE

GUIDELINES FOR TREATMENT OF CAROTID ARTERY STENOSIS

IVAN CVJETKO, MILJENKO KOVAČEVIĆ, SANI PENOVIĆ, MARKO AJDUK, HRVOJE PALENKIĆ, LIDIJA ERDELEZ, KREŠIMIR PINOTIĆ, ANDRIJA ŠKOPLJANAC-MAČINA, IVO LOVRIČEVIĆ, MLADEN PETRUNIĆ*

Deskriptori: Karotidna stenoza – dijagnoza, kirurgija, komplikacije; Unutarnja karotidna arterija – patologija; Moždani udar – etiologija, prevencija; Karotidna endarterektomija; Stentovi; Asimptomatske bolesti; Vaskularni kirurški zahvati – metode, standardi; Recidiv; Ishod liječenja; Smjernice i preporuke; Hrvatska

Sažetak. Stenoza unutarnje karotidne arterije povećava rizik od moždanog udara. Velike randomizirane studije pokazale su da karotidna endarterektomija (engl. *carotid endarterectomy* – CEA) ima važnu ulogu u prevenciji moždanog udara te da se kod operiranih bolesnika smanjuje rizik i dugoročno poboljšava kvaliteta života. Tijekom posljednjeg desetljeća metoda postavljanja stenta u karotidnu arteriju (engl. *carotid artery stenting* – CAS) razvila se kao način liječenja ekstrakranijalne stenoze karotide. Ideja je da se karotidna endarterektomija zamijeni manje invazivnim postupkom koji je poštedniji za bolesnika, a s jednakim rezultatima liječenja (što tek treba potvrditi randomiziranim studijama). Zahvat izvode liječnici različitih specijalnosti poput vaskularnih kirurga, općih kirurga, neurokirurga, kardiologa, radiologa i sl.[1] Stoga su smjernice namijenjene potonjima radi zauzimanja jedinstvenog stajališta o liječenju bolesnika sa znatnim suženjem unutarnje karotidne arterije. Dodatak smjernicama jest dio koji se odnosi na CEA-u do 2 tjedna nakon moždanog udara te indikacija za liječenje restenoze nakon CEA-e ili CAS-a. Članovi Hrvatskog društva za vaskularnu kirurgiju (HDVK) prihvatili su izložene smjernice na stručnom sastanku HDVK u Vodicama u svibnju 2016. god. Njihova izrada nije bila financijski potpomognuta. Smjernice su namijenjene ponajprije vaskularnim kirurzima i interventnim radiolozima koji provode invazivno liječenje bolesnika sa znatnim suženjem unutarnje karotidne arterije radi zauzimanja jedinstvenog stajališta.

Descriptors: Carotid stenosis – complications, diagnosis, surgery; Carotid artery, internal – pathology; Stroke – etiology, prevention and control; Endarterectomy, carotid; Stents; Asymptomatic diseases; Vascular surgical procedures – methods, standards; Recurrence; Treatment outcome; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Carotid artery stenosis is a risk factor for developing a stroke. Large randomized studies have shown that carotid endarterectomy (CEA) plays a significant role in preventing a stroke. Carotid endarterectomy decreases the risk of stroke and increases the quality of life after surgery. During the past decades carotid artery stenting (CAS) has evolved as a less invasive way of treating extracranial artery stenosis. Carotid artery stenting is supposed to be less invasive but equally successful and durable (randomized studies are expected to support this statement). Carotid artery stenting is being performed by vascular surgeons, general surgeons, neurosurgeons, cardiologists, radiologists etc[1]. In addition to these guidelines we provide indications for CEA (especially within 2 weeks after the onset of symptoms) and indications for the treatment of restenosis after CEA or CAS. Indications were presented and accepted by the members of the Croatian Society for Vascular Surgery **(**CSVS) during the meeting in Vodice in May, 2016. Making of these guidelines is not financially supported. The guidelines are primarily intended for vascular surgeons and interventional radiologists to provide a unified stance in the treatment of patients with a significant narrowing of the internal carotid artery.

Liječ Vjesn 2017;139:51–55

Stenoza unutarnje karotidne arterije povećava rizik od moždanog udara. U različitim promatranim skupinama četvrtina do trećine svih moždanih udara uzrokovana je tromboembolijom iz područja račvišta karotidne arterije. Velike randomizirane studije pokazale su da karotidna endarterektomija (engl. *carotid endarterectomy* – CEA) ima važnu ulogu u prevenciji moždanog udara te da se u operiranih bolesnika smanjuje njegov rizik i dugoročno poboljšava kvaliteta života[2,3] (klasa preporuke I, razina dokaza A). Tijekom posljednjeg desetljeća metoda postavljanja stenta u karotidnu arteriju (engl. *carotid artery stenting* – CAS) razvila se kao način liječenja ekstrakranijalne stenoze karotide s idejom da se karotidna endarterektomija zamijeni manje invazivnim postupkom poštednijim za bolesnika te s jedna-

* **Zavod za vaskularnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Merkur** (prim. dr. sc. Ivan Cvjetko, dr. med.; Lidija Erdelez, dr. med.), **Zavod za vaskularnu kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Miljenko Kovačević, dr. med.), **Zavod za torakalnu i vaskularnu kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (Sani Penović, dr. med.), **Zavod za vaskularnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava** (dr. sc. Marko Ajduk, dr. med.), **Odjel za plastičnu, vaskularnu, opću i dječju kirurgiju, OB „Dr. Josip Benčević“, Slavonski Brod** (dr. sc. Hrvoje Palenkić, dr. med.), **Zavod za kardijalnu i vaskularnu kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek** (Krešimir Pinotić, dr. med.), **SB za kardiovaskularnu kirurgiju i kardiologiju, Klinika Magdalena** (doc. dr. sc. Andrija Škopljanac-Mačina, dr. med.), **Zavod za vaskularnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice** (prof. dr. sc. Ivo Lovričević, dr. med.), **Zavod za vaskularnu kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Mladen Petrunić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. dr. sc. I. Cvjetko, Zajčeva 19, 10000 Zagreb, e-mail: ivancvjetko@yahoo.com

Primljeno: 27. siječnja 2017., prihvaćeno 5. travnja 2017.

kim rezultatima liječenja (što tek treba potvrditi randomiziranim studijama)[1] (klasa I, razina A). Zahvat izvode liječnici različitih specijalnosti poput vaskularnih kirurga, općih kirurga, neurokirurga, kardiologa, radiologa i sl.[1]

Prema dobro poznatoj i široko prihvaćenoj sjevernoameričkoj (NASCET) i europskoj (ECST) randomiziranoj studiji, CEA je indicirana kod simptomatske stenoze unutarnje karotidne arterije > 50%[2,3] (klasa I, razina A).

Prema studijama ACS i ACST, CEA ima prednost pred medikamentnom terapijom i korisna je za bolesnika dok god je učestalost moždanog udara i smrti kod pojedinog operatera manja od 3%[4,5] (klasa I, razina A). Liječenje karotidne stenoze (CAS) u asimptomatskih bolesnika započeto je prema analogiji s CEA-om te su indikacije za CAS bile iste kao i za CEA-u.[1]

Ako bolesnik ima stenozu karotidne arterije, potrebno je odlučiti hoće li se on liječiti medikamentno ili invazivno, odnosno postavljanjem stenta ili će se postaviti indikacija za CEA-u. Većina studija kao rezultat liječenja uspoređuje moždani udar, smrt ili infarkt miokarda kod pojedinih metoda liječenja.[2,3,6] Prema studiji CREST, godinu dana nakon liječenja kvaliteta života puno je bolja u bolesnika koji su kao komplikaciju liječenja doživjeli infarkt miokarda nego u bolesnika koji su pretrpjeli moždani udar[6] (klasa I, razina A). Prema tomu, da bi kvaliteta života bolesnika s ekstrakranijalnom karotidnom bolesti bila što bolja, potrebno je uložiti veći napor u prevenciju moždanog udara nego u prevenciju infarkta miokarda.

U Hrvatskoj su već publicirane smjernice za liječenje ekstrakranijalne karotidne stenoze.[7] U međuvremenu su publicirani rezultati velike studije ACST-1 koja uzima u obzir poboljšanu medikamentnu terapiju pa se postavlja pitanje je li za asimptomatsku stenozu karotide i dalje indicirano invazivno liječenje.[1,6,7] Objavljeni su rezultati studija koje dodatno rasvjetljuju odnos između CEA-e i CAS-a te su sjevernoamerička i europska društva za vaskularnu kirurgiju obnovila i publicirala svoje smjernice.[1,6,7] U skladu s tim želimo navesti sve relevantne studije i sjediniti rezultate studija i vodećih svjetskih društava liječnika koji se bave prevencijom i liječenjem moždanog udara uzrokovanog stenozom ekstrakranijalnog dijela karotidne arterije.

Dodatak smjernicama jest dio koji se odnosi na CEA-u do 2 tjedna nakon moždanog udara te indikacija za liječenje restenoze nakon CEA-e ili CAS-a. Članovi Hrvatskog društva za vaskularnu kirurgiju (HDVK) prihvatili su izložene smjernice na stručnom sastanku HDVK u Vodicama u svibnju 2016. god. Njihova izrada nije bila financijski potpomognuta. Smjernice su namijenjene ponajprije vaskularnim kirurzima i interventnim radiolozima kako bi omogućile zauzimanje jedinstvenog stajališta o liječenju bolesnika sa znatnim suženjem unutarnje karotidne arterije.

Dijagnostika ekstrakranijalne karotidne stenoze

Ne postoji dogovor o slikovnim pretragama ili probiru (*screeningu*) asimptomatskih bolesnika sa stenozom karotidne arterije. Rutinski probir nije potreban ni za asimptomatske bolesnike s auskultacijski prisutnim šumom na karotidi[1] (klasa I, razina A).

Preventivni pregledi imaju, možda, smisla u asimptomatskih bolesnika ako boluju od izraženije periferne aterosklerotske bolesti, neovisno o životnoj dobi i u bolesnika kod kojih se planira kirurška revaskularizacija miokarda[1] (klasa I, razina A).

Slikovne pretrage jasno su indicirane za sve bolesnike s neurološkim simptomima koji mogu odgovarati ekstrakranijalnoj stenozi karotidne arterije[1] (klasa I, razina A).

Doplerski pregled karotidnih arterija vrlo je subjektivna metoda te bi je preoperativno trebali raditi samo liječnici u vaskularnim centrima i liječnici s iskustvom u dijagnosticiranju bolesti krvnih žila[1] (klasa I, razina A).

Magnetska rezonancija također je neinvazivna metoda koja, međutim, ima tendenciju da precijeni stupanj stenoze karotidne arterije[1] (klasa I, razina A).

Kompjutorizirana tomografija (CT) točnije procjenjuje stupanj stenoze, jeftinija je i brža dijagnostička metoda. U usporedbi s angiografijom (DSA) pokazuje 85%-tnu osjetljivost i 93%-tnu specifičnost za dijagnosticiranje stenoza većih od 70%. Za stenoze blizu okluzije osjetljivost i specifičnost rastu do 97 i 99%[1] (klasa I, razina A).

Angiografija (DSA) još se, prema mnogima, smatra zlatnim standardom za dijagnosticiranje ekstrakranijalne stenoze karotidne arterije. Mjerenje stupnja stenoze provodi se prema kriterijima NASCET-a[2] (klasa I, razina A).

Medikamentno liječenje ekstrakranijalne karotidne stenoze

Liječenje visokoga krvnog tlaka

Visoki krvni tlak neovisni je rizik za moždani udar. Visina krvnog tlaka u direktnoj je korelaciji s učestalošću moždanog udara[8] (klasa IIA, razina B).

Liječenje šećerne bolesti

Povišene vrijednosti šećera u krvi povećavaju vjerojatnost nastanka moždanog udara. Šećerna bolest povezana je sa zadebljanjem stijenke karotidne arterije[9] (klasa IIB, razina B).

Liječenje povišenih vrijednosti lipida

Medikamentno snižavanje vrijednosti lipida pokazalo se vrlo važnim u prevenciji moždanog udara u bolesnika s ekstrakranijalnom stenozom karotidne arterije. Moguća korist od medikamentne terapije i liječenja povišenih vrijednosti tolika je da se provode randomizirane studije kako bi se vidjelo je li u bolesnika s asimptomatskom stenozom karotidne arterije dovoljna samo medikamentna terapija. Dosad provedene studije pokazuju: ako se invazivna terapija provodi uz komplikacije veće od 3%, ne postoji indikacija za invazivno liječenje bolesnika s asimptomatskom stenozom karotidne arterije, već je dovoljno samo medikamentno liječenje[5] (klasa I, razina A).

Prestanak pušenja

Pušenje je neovisni rizik za nastanak moždanog udara. Ono pridonosi i povećanju perioperativnog rizika zbog nepovoljnog utjecaja na koronarnu i perifernu aterosklerotsku bolest[10] (klasa I, razina A). Bolesnici s ekstrakranijalnom karotidnom bolesti trebali bi prestati pušiti neovisno o indikaciji za kirurški zahvat.

Antitrombocitna terapija

Bolesnici s dvojnom terapijom acetilsalicilnom kiselinom 100 mg i klopidogrelom 75 mg imaju povećan rizik od krvarenja. Istodobno dvojna antiagregacijska terapija smanjuje rizik od moždanog udara. S obzirom na povećani rizik od krvarenja, ne postoji generalna preporuka za dvojnu antitrombocitnu terapiju u bolesnika kojima se planira CEA. Ako su bolesnici na terapiji samo acetilsalicilnom kiselinom ili pak klopidogrelom, ne postoji povećan rizik od krvarenja tijekom CEA-e. Za većinu bolesnika kojima se planira CEA dovoljan je samo jedan antitrombotik. Acetil-

salicilna kiselina u dozama od 80 do 300 mg smanjuje rizik od postoperativnih komplikacija[1] (klasa I, razina A).

U bolesnika s CAS-om indicirana je dvojna antitrombotska terapija te ju treba nastaviti i mjesec dana nakon zahvata. Nakon mjesec dana acetilsalicilna kiselina indicirana je kontinuirano.[1]

Asimptomatska stenoza karotidne arterije

Prema NASCET-u, CEA je vrlo korisna u bolesnika s asimptomatskom stenozom karotidne arterije > 70% ako su perioperativni mortalitet i morbiditet < 6%[2] (klasa I, razina A). Karotidna endarterektomija u bolesnika s gotovo okludiranom karotidnom arterijom nije se pokazala korisnom[2] (klasa I, razina A). Za bolesnike liječene medikamentnom terapijom rizik od moždanog udara nakon 3 godine je 26,5%, a za one liječene CEA-om samo 7%.[2]

Prema studijama ACAS i ACST, kirurško liječenje stenoze karotidne bolesti indicirano je i kod asimptomatskih stenoza karotidne arterije > 60% ako su perioperativni mortalitet i morbiditet < 3%[4,5] (klasa I, razina A).

Studija CREST s velikim brojem asimptomatskih karotidnih stenoza (1181, a ukupno više od 2500 bolesnika) pokazala je da se CEA i CAS mogu izvoditi s malim periproceduralnim rizikom od smrti, moždanog udara ili infarkta miokarda[6] (klasa I, razina A). Zbog veće učestalosti moždanog udara kod CAS-a, SVS i ESVS smatraju da je uloga CAS-a u liječenju asimptomatskih bolesnika ograničena[6,11,12] (klasa I, razina A).

Simptomatska stenoza karotidne arterije

Prema NASCET-u, karotidna endarterektomija korisna je za bolesnika sa simptomatskom stenozom karotidne arterije > 50%[2,3] (klasa I, razina A). Karotidna endarterektomija nije indicirana za bolesnike sa stenozom karotidne arterije < 50%[2,3] (klasa I, razina A). Za bolesnike sa simptomatskom stenozom karotidne arterije i medikamentnim liječenjem rizik od moždanog udara nakon 2 godine iznosi 24%, a za liječene CEA-om rizik od moždanog udara nakon dvije godine iznosi samo 7%[2] (klasa I, razina A).

Vrijeme zahvata nakon pojave simptoma

Novije studije pokazale su da se kirurški zahvat može učiniti već tijekom nekoliko sati nakon nastupa simptoma, čak i netom nakon provedene trombolize, a da se pritom periproceduralni rizik znatno ne poveća[13] (klasa III, razina C). Rizik od CAS-a u ranom je periodu nešto veći, osobito ako se CAS radi u roku od 48 sati[14,15] (klasa IIA, razina B). U 14 dana od nastupa simptoma sigurno je učiniti i CEA-u i CAS[16] (klasa IIA, razina B). Smjernice AHA/ASA već su prepoznale: ako je CEA indicirana, bolje ju je učiniti do 2 tjedna nakon pojave simptoma nego odgađati za kasnije[17] (klasa I, razina A).

CEA prema CAS-u za simptomatske bolesnike

Za simptomatske bolesnike karotidna endarterektomija najbolja je metoda liječenja (klasa I, razina A), što proizlazi iz Cochraneove metaanalize 8 prospektivnih studija koje su uspoređivale CEA i CAS.[18] Prospektivne studije uključene u metaanalizu bile su: CAVATAS, Kentucky, Leicester, Wallstent, SAPPHIRE, EVA-3S, SPACE and BACASS. Studije koje nisu uključene u metaanalizu, a također uspoređuju CAS i CEA-u jesu ICSS i CREST. U studiji ICSS rizik od moždanog udara 120 dana nakon CAS-a bio je 8,5%, a nakon CEA-e 4,7%[19] (klasa IIA, razina B). U CREST-u je za simptomatske bolesnike rizik od moždanog udara 6,0% za CAS i 3,2% za CEA-u.[6] Prema Cochraneovoj metaanalizi, relativni je rizik kod CAS-a 39% veći, a ako bi se rezultati studija ICSS i CREST uključili u metaanalizu, relativni rizik od CAS-a za moždani udar bio bi 61% veći nego od CEA-e.[6,19] Rezultati su isti i ako se isključe studije CAVATAS, Leicester i Wallstent za koje se smatra da imaju manjkavosti u planiranju.[6]

Smjernice ESVS-a i smjernice SVS-a smatraju da je prevencija moždanog udara glavna indikacija za liječenje ekstrakranijalne karotidne bolesti te daju prednost CEA-i[6,11] (klasa I, razina A). Smjernice AHA/ASA i smjernice 14 udruženja smatraju da je infarkt srca jednako važan pokazatelj kao i moždani udar te se navodi da imaju liberalnije stajalište prema CAS-u[17,20] (klasa I, razina A). Međutim, smjernice samo AHA/ASA (bez ostalih udruženja) i dalje daju prednost CEA-i, rezervirajući CAS samo za bolesnike koji imaju visok rizik od CEA-e[17] (klasa I, razina A). Smjernice Europskoga kardiološkog društva navode da se CAS može smatrati alternativom CEA-i i za simptomatske i za asimptomatske bolesnike samo u centrima s velikim brojem zahvata i dokumentiranim niskim periproceduralnim rizikom od smrti, moždanog udara ili infarkta miokarda[21] (klasa I, razina A). Mislimo da infarkt srca koji nema trajne posljedice ne može biti ekvivalent moždanom udaru ili smrti od moždanog udara. Manji moždani udar znatno utječe na kvalitetu života za razliku od periproceduralnoga srčanog infarkta koji ne mora nužno ograničavati bolesnika i smanjivati kvalitetu života[6] (klasa I, razina A). Uključi li se srčani udar bez trajnih posljedica, u rezultate studije trebalo bi ubrojiti asimptomatske moždane udare kojih kod CAS-a ima 50%, a kod CEA-e 17% ako se učini MR mozga jedan dan nakon procedure[22] (klasa IIB, razina B). Neke studije koje su imale manjkavosti (SPACE i EVA-3S) pokazale su lošije rezultate CAS-a u usporedbi s CEA-om za liječenje bolesnika sa simptomatskom stenozom karotidne arterije i time prevenciju moždanog udara[1] (klasa I, razina A).

U bolesnika koji se smatraju visokorizičnima za CEA-u prihvatljiva je alternativa CAS zajedno s protekcijom od embolizacije. Iz studije SAPPHIRE proizlazi da je CAS indiciran kod bolesnika sa simptomatskom stenozom karotidne arterije > 50% ako se smatraju rizičnima za CEA-u[23] (klasa IIB, razina B). To su bolesnici s teškom koronarnom bolesti koja se ne može revaskularizirati ili oni s teškom opstruktivnom plućnom bolesti.[1] Prema smjernicama Sjevernoameričke udruge za srce (AHA) i smjernicama Sjevernoameričkog udruženja za moždani udar (ASA), CAS je indiciran prije CEA-e uglavnom u bolesnika koji se smatraju visokorizičnima za kirurgiju[17] (klasa I, razina A). Udruge AHA/ASA kao posebno teške bolesnike navode one s kongestivnim zatajenjem srca stadija NYHA III/IV, anginom stadija III/IV, s bolestima stabla lijeve koronarne arterije, s koronarnom bolesti koja zahvaća dvije ili tri koronarne arterije, s EF-om < 30%, nedavnim srčanim udarom, teškom bolesti pluća ili bubrega, kao i bolesnike s prethodnim zahvatom na vratu, kontralateralnom okluzijom karotidne arterije, kontralateralnom lezijom glasnice ili restenozom nakon karotidne endarterektomije[17] (klasa I, razina A).

Karotidni stent u bolesnika sa simptomatskom stenozom karotidne arterije > 50% ima prednost u onih s prethodnim kirurškim zahvatima na vratu, nakon radioterapije vrata, kod lezije moždanih živaca ili kod stenoza koje su distalno od tijela drugoga vratnog kralješka[1] (klasa I, razina A).

Obnovljene smjernice SVS-a iz 2011. navode da je CEA metoda izbora prije CAS-a za većinu bolesnika kad postoji

indikacija za liječenje ekstrakranijalne karotidne bolesti[1] (klasa I, razina A).

CEA prema CAS-u za asimptomatske bolesnike

Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti moždanog udara i smrti između CAS-a i CEA-e (4,1 : 3,0%).[6] Kod CAS-a incidencija je periproceduralnog inzulta nešto veća (2,5 : 1,4%), dok CEA ima veći rizik od infarkta miokarda (3,6 : 3,5%). No, nijedna razlika nije statistički značajna.[6] Manjkavost studije CREST, koja u zaključku navodi da bi CEA i CAS mogle biti komplementarne metode, jest da nije naveden broj bolesnika koji su isključeni iz studije zbog toga što su neprihvatljivi za jednu ili drugu metodu.[6] Drugim riječima, radi se ipak o selektiranoj skupini bolesnika te se rezultati o usporedbi CEA-e i CAS-a ne odnose na opću populaciju.[1]

Istodobno rizik od moždanog udara u bolesnika s najboljim farmakoterapijskim liječenjem znatno se smanjio od 1980-ih godina do danas. Prosječni rizik od ipsilateralnoga moždanog udara u bolesnika s > 50%-tnom stenozom smanjio se s 3,0 na 0,5%[24] (klasa IIA, razina B). Prema novim dokazima, farmakoterapija sama, bez invazivnog liječenja, možda je dovoljna za asimptomatsku stenozu karotida. Rezultati studije SPACE-2 odgovorit će, nadamo se, na ulogu invazivnog liječenja u bolesnika s asimptomatskom stenozom karotide. Neinvazivno liječenje treba uzeti u obzir osobito u bolesnika koji uz asimptomatsku karotidnu bolest imaju i druge važne komorbiditete. Studija koja je već pokazala da medikamentna terapija, osobito statini, smanjuje, i to značajno, rizik od komplikacija jest ACST-1.[5] Perioperativni rizik od CEA-e u ovoj je skupini oko 3%.[5] Iz ove se studije zaključuje da je medikamentna terapija dovoljna za liječenje asimptomatskih bolesnika[5] (klasa I, razina A). Valja napomenuti da, ipak, u svim skupinama bolesnika u studiji ACST-1, neovisno o medikamentnoj terapiji, CEA dodatno smanjuje rizik od moždanog udara, dok autori u posljednjoj rečenici zaključuju: „Rezultati ove studije pokazuju korist od CEA-e dok god je perioperativni rizik malen.“[5] Isti autori u preliminarnim rezultatima svoje najnovije studije ACST-2 navode da usprkos smanjenu riziku od moždanog udara kod provedene medikamentne terapije, CEA dodatno smanjuje rizik od moždanog udara[25] (klasa IIA, razina B). Zaključak je u suglasju s prvim studijama NASCET i ECST iz kojih već znamo da se korist od CEA-e mora uspoređivati s perioperativnim rizicima te da invazivno liječenje nije indicirano ako postoperativne komplikacije nadmašuju potencijalnu korist od liječenja[2,3] (klasa I, razina A).

U tijeku je najveća randomizirana studija za asimptomatske bolesnike – ACST-2 koja uspoređuje rezultate liječenja CEA-e i CAS-a. Cilj je studije obuhvatiti 5000 bolesnika, a u nju su uključeni i bolesnici iz Hrvatske. Rezultati se očekuju tijekom 2019. godine, a preliminarni su rezultati publicirani krajem 2013. god. nakon prvih 986 bolesnika.[25] Za bolesnike koji su praćeni 6 mjeseci učestalost smrti, moždanog udara i infarkta miokarda bila je samo 1,0%.[25] U usporedbi sa studijom ACST-1 gdje je učestalost teškoga moždanog udara, smrti ili infarkta miokarda bila 3,0%, ovo je značajno smanjenje postoperativnih komplikacija.[25]

Perintervencijski rizik veći od 3% u bolesnika s asimptomatskom karotidnom bolesti neprihvatljiv je bez obzira na medicinske komorbiditete. U bolesnika starijih od 70 godina značajno raste rizik od moždanog udara i smrti kod CAS-a u usporedbi s CEA-om (12,0 : 5,9%)[5,6] (klasa I, razina A), a u mlađih od 70 godina ne postoji značajna razlika u riziku od moždanog udara i smrti između CAS-a i CEA-e[6] (klasa I, razina A).

Ako se radi s protekcijom od embolizacije, CAS je prihvatljiva alternativa u bolesnika koji se smatraju visokorizičnima za CEA-u. Iz studije SAPPHIRE proizlazi da je CAS indiciran u bolesnika s asimptomatskom stenozom karotidne arterije > 70% ako se smatraju rizičnima za CEA-u[23] (klasa IIA, razina B). Periproceduralni rizik mora biti manji od 3%[6,11,12,17,21] (klasa I, razina A).

Restenoza nakon karotidne endarterektomije

Restenoze nakon CEA-e, ako se javljaju odmah nakon kirurškog zahvata, najčešće su posljedica tehničke pogreške. One koje se pojavljuju nakon duljeg perioda nastaju zbog neointimalne hiperplazije i uglavnom su asimptomatske.

Smjernice Europskog društva za vaskularnu kirurgiju navode da je kod restenoza karotidne arterije nakon prethodne CEA-e indiciran CAS[6,11] (klasa I, razina A). Prema smjernicama sjevernoameričkih društava za vaskularnu kirurgiju, moguće je uspješno učiniti reoperaciju nakon prethodne CEA-e osobito ako je druga strana vrata „zdrava“, tj. neoperirana. No, oni smatraju da su bolesnici s prethodnom CEA-om u skupini bolesnika koji bi zbog anatomskih uvjeta mogli imati koristi od CAS-a[1] (klasa I, razina A). Prema smjernicama AHA/ASA, restenoza nakon karotidne endarterektomije smatra se visokorizičnim zahvatom te se također preporučuje CAS umjesto CEA-e[17] (klasa I, razina A). Dakle, iako je poznato da se i nakon prethodne CEA-e ona može ponoviti na istoj karotidnoj arteriji, čini se kako postoji suglasje između kirurških i nekirurških društava da je metoda izbora za liječenje restenoza nakon CEA-e ipak CAS[1,6,11,17] (klasa I, razina A).

Restenoza nakon CAS-a

Mehanizam restenoze nakon CAS-a nešto je drugačiji te je moguće da je postotak simptomatskih bolesnika s restenozom nešto veći nego postotak simptomatskih bolesnika s restenozom nakon CEA-e. Prema rijetkim publikacijama, postotak restenoza nakon CAS-a u bolesnika koji imaju simptome veći je od 33%[26,27] (klasa III, razina C). Restenoze nakon CAS-a mogu se liječiti angioplastikom s ponovnim postavljanjem stenta ili bez njega.[26] Rezidualna stenoza > 30% ostaje u polovice bolesnika, a učestalost moždanog udara i smrti je oko 25%[26] (klasa III, razina C). Iskustvo je drugih autora da se restenoza nakon CAS-a gotovo potpuno može liječiti angioplastikom te da takav zahvat nema periproceduralnih komplikacija[28] (klasa III, razina C).

Bolesnici s restenozom nakon CAS-a obično su visokorizični za kirurgiju (što je možda i bilo indikacija za CAS), a prikaz karotidnih arterija nakon prethodnog zahvata može biti težak i dugotrajan. Jednom kada se prikažu karotidne arterije endarterektomija, zajedno s odstranjenjem stenta, vrlo je jednostavna jer se odstranjuje zajedno s intimom[27,29] (klasa III, razina C).

Ponovna CEA nakon prethodne CEA-e tehnički je moguća i bez većih komplikacija. Mogućnost odstranjenja stenta i plaka daje širi rezidualni lumen. Budući da su serije re-do CEA-e vrlo malene, a sam zahvat može biti tehnički zahtjevan, ne može se dati sigurna preporuka.

Zaključak

Novije studije potvrđuju ranije smjernice HDVK, SVS-a i ESVS-a za liječenje ekstrakranijalne karotidne bolesti.

CEA ostaje zlatni standard, dok je CAS važan u bolesnika sa simptomatskom karotidnom bolesti koji imaju znatan rizik od CEA-e. CAS trebaju izvoditi iskusni interventni liječnici u centrima s velikim brojem zahvata i dokumentiranim niskim periproceduralnim rizikom.

Karotidna endarterektomija indicirana je kod bolesnika sa simptomatskom stenozom karotidne arterije > 50%. Nijedna od provedenih randomiziranih studija nije dokazala premoć CAS-a u odnosu prema CEA-i za liječenje bolesnika sa simptomatskom stenozom karotidne arterije u općoj populaciji. Prednost CAS-a odnosi se na specifične populacije bolesnika koji imaju povećan rizik od CEA-e. Karotidni stent indiciran je u bolesnika koji imaju indikaciju za CEA-u i znatne komorbiditete (uglavnom tešku bolest srca) ili u bolesnika koji imaju indikaciju za CEA-u i anatomski nepovoljne uvjete za operaciju (kao što je prethodna operacija na vratu, distalna lezija ili sl.).

U bolesnika s asimptomatskom stenozom karotidne arterije > 70% CEA je indicirana uz periproceduralni rizik manji od 3%. Uloga CAS-a u liječenju bolesnika s asimptomatskom karotidnom stenozom nije dokazana (uglavnom zbog veće perioperativne učestalosti moždanog udara u usporedbi s CEA-om) te se odnosi samo na bolesnike u kojih je indicirana CEA, ali uz veliki rizik od perioperativnih komplikacija ili uz anatomski nepovoljne uvjete.

Medikamentna terapija, osobito snižavanje povišenih vrijednosti lipida znatno pridonosi prevenciji moždanog udara u bolesnika sa stenozom (asimptomatskom i simptomatskom) karotidne arterije. U bolesnika s pravilno provedenim medicinskim liječenjem CEA-om dodatno se smanjuje rizik od smrti i moždanog udara.

Budući da nijedna od provedenih studija nije pokazala inferiornost CEA-e za liječenje bolesnika s karotidnom stenozom, cilj istraživanja pomaknuo se na medikamentno liječenje. Njegova se prednost očekuje osobito u bolesnika s asimptomatskom stenozom karotidne arterije. Dosada provedene randomizirane studije pokazuju da u asimptomatskih bolesnika sa stenozom karotidne arterije CEA dugoročno osigurava bolju kvalitetu života dokle god je periproceduralni rizik manji od 3%.

LITERATURA

1. *Ricotta JJ, Aburahma A, Ascher E, Eskandari M, Faries P, Lal BK.* Updated society for vascular surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. J Vasc Surg 2011;54:e1–31.
2. *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (NASCET).* Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med 1991;325:445.
3. *Farrell B, Fraser A, Sandercock P i sur.* European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). Lancet 1998;351:1379-87.
4. *Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study.* Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA 1995;273:1421–8.
5. *Halliday A, Mansfield A, Marro J i sur.; MRC Asymptomatic carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative group*. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. Lancet 2004;363:1491–502.
6. *Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G i sur.; CREST investigators*. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid artery stenosis. N Engl J Med 2010;363:11–23.
7. *Demarin V, Huzjan-Lovrenčić A, Bašić S i sur.* Recommendations for the management of patients with carotid stenosis. Acta Clin Croat 2010;49:101–118.
8. *Sacco RL, Adams R, Albers G i sur.* Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular radiology and Intervention: the American Academy of neurology affirms the value of this guideline. Stroke 2006;37:577–617.
9. *Wagenknecht LE, D'Agostino R Jr, Savage PJ, O'Leary DH, Saad MF, Haffner SM.* Duration of diabetes and carotid wall thickness. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Stroke 1997;28:999–1005.
10. *Shinton R, Beevers G.* Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. Br Med J 1989;298:789–94.
11. *Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D i sur.; ESVS Guidelines Collaborators*. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. Eur J Vasc Endovasc Surg 2009;37(Suppl 4):1–19.
12. *Hobson RW, Mackey WC, Ascher E i sur.* Management of atherosclerotic carotid artery disease; Clinical practice guidelines of the society for vascular surgery. J Vasc Surg 2008;48:480–6.
13. *Azzini C, Gentile M, De Vito A i sur.* Very Early Carotid Endarterectomy After Intravenous Thrombolysis. Eur J Vasc Endovasc Surg 2016;51: 482–6.
14. *Rantner B.* How safe are carotid endarterectomy and carotid artery stenting in the early period after carotid-related cerebral ischemia? J Cardiovasc Surg (Torino) 2015;56:853–7.
15. *De Rango P, Brown MM, Chaturvedi S i sur.* Summary of Evidence on Early Carotid Intervention for Recently Symptomatic Stenosis Based on Meta-Analysis of Current Risks. Stroke 2015;46:3423–36.
16. *Meschia JF, Hopkins LN, Altafullah I i sur.* Time From Symptoms to Carotid Endarterectomy or Stenting and Perioperative Risk. Stroke 2015;46:3540–2.
17. *Furei KL, Kasner SE, Adams RJ i sur.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research*. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischaemic attack: a guideline for healthcare professional from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011;42:227–76.
18. *Ederle J, Featherstone RL, Brown MM.* Metaanalysis of procedurale stroke and death among octogenarians: carotid stenting versus carotid endarterectomy. J Am Coll Surg 2009;208:1124–31.
19. *Brown MM, Ederle J, Bonati LH, Featherstone RJ, Dobson J.* Safety results of the International Carotid Safety Study (ICCS): early outcome of the patients randomised between carotid stenting and endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Cerebrovasc Dis 2009;27–10.
20. *Brott TG, Halperin JL, Abbara S i sur.* 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients with Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. Developed in Collaboration with the American Academy of Neurology and Society of Cardiovascular Computed Tomography. J Am Coll Cardiol 2011;57:e16–94.
21. *Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML i sur.* ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery disease. Eur Heart J 2011; 32:2851–906.
22. *Bonati LH, Jongen LM, Haller S i sur.; ICSS-MRI study group*. New ischaemic brain lessions on MRI after stenting and endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS). Lancet Neurol 2010;9:353–62.
23. *Yadav JS, Wholey MK, Kuntz RE i sur.* Protected carotid artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. N Engl J Med 2014;351: 1493–501.
24. *Abott AL.* Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: result of a systematic review and analysis. Stroke 2009;40:e573–83.
25. *Halliday AW, Bulbulia R, Gray W i sur. ACST-2 Collaborative Group*. Status report and interim results from the asymptomatic carotid surgery trial-2 (ACST-2). Eur J Vasc Endovasc Surg 2013;46:510–18.
26. *Setacci S, Donato de G, Setacci F i sur.* In-stent restenosis after carotid angioplasty and stenting: a challenge for the vascular surgeon. Eur J Vasc Endovas Surg 2005;29:601–607.
27. *Borst GJ, Ackerstaff RGA, Mauser HW, Moll FL.* Operative Management of Carotid Artery In-stent Restenosis: First experiences and Duplex Follow up. Eur J Vasc Endovasc Surg 2003;26:137–40.
28. *Zhou W, Hin PL, Bush RL i sur.* Management of in-stent restenosis after carotid artery stenting in high-risk patients. J Vasc Surg 2006;43: 305–12.
29. *Reichmann BL, Van Laanen JHH, De Vries JPPM i sur.* Carotid endarterectomy for treatment of in-stent restenosis after carotid angioplasty and stenting. J Vasc Surg 2011;54(1):87–92.

Izvorni radovi
Original articles

PRIJELOMI DISTALNOG RADIJUSA U DJECE – UZROCI I MJESTA NASTANKA

DISTAL RADIUS FRACTURES IN CHILDREN – CAUSES AND PLACES OF OCCURRENCE

ANKO ANTABAK, ABDULAH CHOUEHNE, SELENA ĆURKOVIĆ, DINO PAPEŠ, MARKO BOGOVIĆ, TOMISLAV LUETIĆ, STANKO ĆAVAR, DAMIR HALUŽAN, MARIJA MIHIĆ SURIĆ*

Deskriptori: Prijelomi palčane kosti – epidemiologija, etiologija, liječenje; Nezgodan pad – statistički podatci; Sportske ozljede – epidemiologija; Vožnja biciklom – ozljede, statistički podatci; Epifizioliza – epidemiologija; Hrvatska – epidemiologija; Djeca

Sažetak. Prijelomi distalnog dijela radijusa najčešći su prijelomi u djece i čine oko 25% svih prijeloma. Glavni mehanizam nastanka je pad na ispruženu ruku. Ovi prijelomi najčešće nastaju kao posljedica nesretnih slučajeva, a rjeđe zbog ozljeda i patoloških stanja. U ovom retrospektivnom istraživanju analizirali smo 182 bolnički liječena prijeloma distalnog radijusa, od čega 61 (29,8%) otpada na epifizeolize. Uzroci su podijeljeni u tri skupine: pad 124 (68,1%), ozljeda u prometu 50 (27,5%) i udarac 8 (4,4%). Padovi najčešće nastaju tijekom igre ili sporta – 72 (39,6%), a prometne ozljede tijekom vožnje bicikla – 30 (52%) i koturaljki – 25 (43%). Djeca su se najčešće ozljeđivala na mjestima sportske i rekreacijske aktivnosti – 115 (63%), na ulici 38 (21%) te u školi 16 (9%). U naše djece najveća je pojavnost prijeloma distalnog radijusa tijekom sportskih i rekreacijskih aktivnosti, a najmanja u školi i kod kuće.

Descriptors: Radius fractures – epidemiology, etiology, therapy; Accidental falls – statistics and numerical data; Athletic injuries – epidemiology; Bicycling – injuries, statistics and numerical data; Epiphyses, slipped – epidemiology; Croatia – epidemiology; Child

Summary. Distal radius fractures are the most common fractures in children and account for about 25% of all fractures. The main mechanism of occurrence is a fall on the outstretched hand. These fractures usually occur as a result of accidents, and rarely because of injuries and pathological conditions. In this retrospective study, we analyzed 182 hospital-treated distal radius fractures, of which 61 fractures (29.8%) represent epiphysiolysis. The causes are divided into three groups: fall 124 (68.1%), injuries in traffic 50 (27.5%), and strikes 8 (4.4%). Falls usually occur during sport or game playing 72 (39.6%), and traffic injuries occur during cycling 30 (52%) and roller skating 25 (43%). Children were most often injured in the areas of sports and recreational activities 115 (63%), on the street 38 (21%), and at the school 16 (9%). In our children the highest incidence of distal radius fractures was during sports and recreational activities, and the lowest in school and at home.

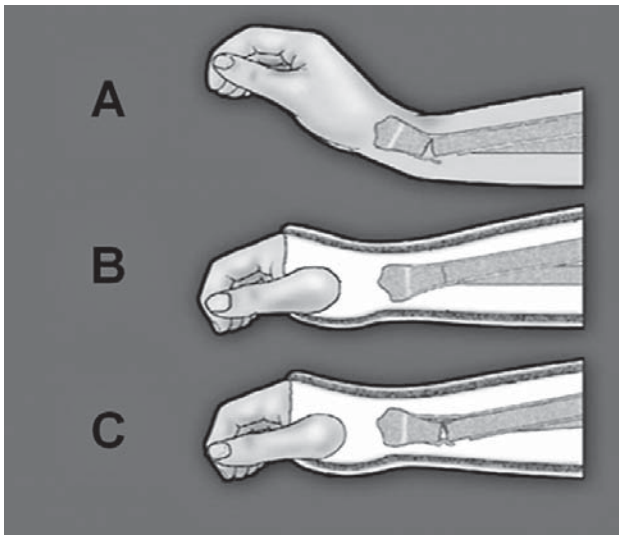
Liječ Vjesn 2017;139:56–60

Distalni dio palčane kosti (slika 1.) daleko je najčešća (oko 25%) lokalizacija prijeloma u djece.[1] Tu nastaju različiti tipovi prijeloma. Prema anatomskom smještaju, mogu se svrstati u dvije skupine. Prvu, veću, čine metafizni prijelomi. Drugu, manju, čine ozljede epifizne ploče rasta (epifizeolize). Metafizni prijelomi bez ozljede epifizne ploče cijele brzo i rijetko ostavljaju trajne posljedice. Oni mogu biti nepotpuni i potpuni. Za dječju dob tipični su nepotpuni prijelomi (subperiostalni ili prijelomi tipa zelene grančice). Subperiostalni prijelomi (pokidan korteks, uz očuvan periost) nastaju na spoju metafize i epifize, stabilni su i ne nalažu repoziciju. Najčešći su oblik prijeloma kostiju podlaktice u djece.[2] Prijelome tipa zelene grančice karakteriziraju pokidan korteks i periost na strani tenzije (konveksna strana angulacije), uz očuvan periost konkavne strane. Prate ih kutne deformacije. Lako se reponiraju i retiniraju longetom. Takvim su prijelomima sklonija djeca do osme godine života. Potpuni prijelomi metafize palčane kosti praćeni su pomakom ulomaka. Ako se radi o većem pomaku, potrebne su repozicija i anestezija. Kod nestabilnih prijeloma nakon repozicije i imobilizacije naknadni pomaci ulomaka nastaju kod oko trećine djece (28,8%).[3] Mnogo čimbenika uzrokuje naknadni pomak ulomaka u imobilizaciji; većina ih nije predvidiva, stoga odluka o postupku liječenja nije uvijek jednostavna.[4] Pri sekundarnomu pomaku ulomaka u neprimjeren položaj (pomak za polovinu širine dijafize i više od 15 stupnjeva angulacije), a nakon repozicije ulomaka, prijelom redovito treba fiksirati Kirschnerovom žicom. Sve nestabilne prijelome u starije djece treba primarno operativno fiksirati. Izuzetno veliki biološki potencijal remodeliranja u području metafize ispravlja kutne deformacije manje od 20°. Izostanak rotacijskih kretnja podlaktice zabilježen je u 15 – 29% djece s ovim prijelomom.[5]

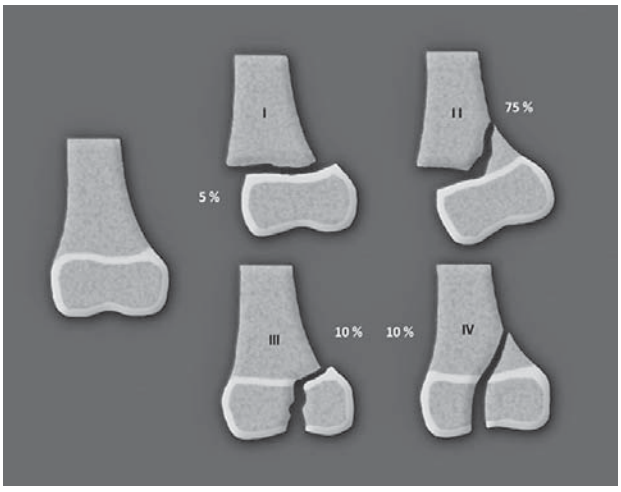
* **Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Anko Antabak, dr. med.; Dino Papeš, dr. med.; dr. sc. Marko Bogović, dr. med.; prof. dr. sc. Tomislav Luetić, dr. med.; dr. sc. Stanko Ćavar, dr. med.; Damir Haluža, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (Abdulah Chouehne, cand. med.), **Odjel za dječju kirurgiju, Opća bolnica Karlovac** (Selena Ćurković, dr. med.), **Institut za medicinska istraživanja, Zagreb** (dr. sc. Marija Mihić Surić, dipl. ing.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. A. Antabak, Klinika za kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: aantabak@kbc-zagreb.hr

Primljeno 10. siječnja 2017., prihvaćeno 27. ožujka 2017.



Slika 1. *Nepotpuni prijelom distalnog radijusa. A) Tipična dorzalna angulacija B) Repozicija i imobilizacija, C) Imobilizacija bez repozicije*
Figure 1. *Incomplete distal radial fracture. A) Tipical dorsal angulation B) Reposition and immobilisation C) Immobilisation without reposition*



Slika 2. *Salter-Harris klasifikacija ozljede epifizne ploče, pojavnost po tipovima I-IV*
Figure 2. *Salter- Harris classification of growth plate injuries, incidence by I-IV typs*

Trećinu ozljeda distalnog dijela palčane kosti čine ozljede epifize.[6] Ozljede epifizne zone rasta u većoj ili manjoj mjeri ometaju uzdužni rast palčane kosti. Neke od njih mogu uzrokovati težak stupanj invalidnosti i stoga nalažu posebnu pozornost. Prema položaju frakturne pukotine, Salter-Harrisovom (S-H) klasifikacijom dijele se u pet skupina (slika 2.). No peti tip (kompresijska ozljeda bez pomaka) nastaje tako rijetko da ga u ovom radu ne spominjemo. Distalna epifiza palčane kosti odgovorna je za gotovo sav (75 – 81%) uzdužni rast podlaktice. Prijelomi u ovom području mogu ubrzati, usporiti, djelomično ili potpuno zaustaviti rast palčane kosti. Rizik od poremećaja rasta distalne epifize radijusa u slučaju prijeloma s pomakom procjenjuje se na 4 – 5%.[7] On se povećava ako je fraktura reponirana tri i više dana nakon traume i nakon ponavljanih neuspješnih pokušaja. No postoji rizik od nastanka komplikacija i nakon posve primjereno provedenog postupka liječenja. Prerano zatvaranje epifize jedan je od najtežih ishoda traume ploče rasta. Potencijal rasta dopunski je stimuliran hiperemijom (osobito nakon ponovljenih pokušaja repozicija, višestrukih prijeloma i kirurških zahvata). Ta hiperemija stimulira i rast ulne pa dolazi do približno urednog odnosa između kostiju podlaktice s minimalnim funkcionalnim deficitom koji je neznatan u svakodnevnim aktivnostima. Međutim, postojat će razlika u odnosu prema suprotnoj ruci. Rijetko može doći do djelomičnog i potpunoga preuranjenog zatvaranja epifiza te posljedičnoga progresivnog deformiteta i funkcionalnih ograničenja. Ova će se progresivna deformacija povećavati do završetka rasta kosti. Posljedice poremećaja rasta nakon epifizeolize bit će to teže što je dijete mlađe. Na sreću, najveća je pojavnost prijeloma epifize u vrijeme preadolescentnog zamaha rasta, a u djece mlađe od pet godina iznimno rijetko. Prijelomi distalnog radijusa većinom se vide u školske djece (najčešće u dobi od 11. do 14. godine života).[8] Većina fraktura S-H I i II stabilna je pa ih liječimo zatvorenom repozicijom i imobilizacijom. Namještanje ulomaka provodi se pod kontrolom rendgenske dijaskopije u budnoj sedaciji, lokalnoj ili općoj anesteziji. Ako nakon sedam dana dođe do naknadnog pomaka, ne preporučuje se ponovna manualna repozicija. Prijelomi SH III i IV nestabilni su i uvijek nalažu preciznu poziciju ulomaka te fiksaciju jednom od operativnih metoda (kanulirani vijak ili Kirschnerova žica). Opasne komplikacije koje prate prijelome epifize distalnog radijusa jesu i kompartmentski sindrom, neuropatija i sindrom karpalnog tunela.

Prijelomi distalnog radijusa u djece zbog velike pojavnosti i mogućih teških posljedica i nakon provedenog ispravnog postupka liječenja opravdavaju propitivanja mogućnosti prevencije njihova nastanka. Poznato je da bez mjera zaštite pojavnost prijeloma raste. Za provođenje preventivnih mjera nužno je poznavati način i uzroke nastanka prijeloma. Prijelomi nastaju na puno načina, a njihova pojavnost uvjetovana je načinom života i navikama djece. Razvojem modernog društva mijenjaju se životne navike i pretežite aktivnosti djece. Urbane sredine svojim sociokulturološkim stajalištima znatno mijenjaju pojavnost i načine nastanka ozljeda u djece.[9] Suvremene društvene zajednice kojima pripadamo i mi uvelike populariziraju rekreacijske i sportske aktivnosti djece svih dobi. Razumljivo je da u takvim sredinama raste i broj sportskih ozljeda.[10] Dobro je poznato da je pad vodeći uzrok nastanka ozljeda.[11]

Pri padu dijete refleksno ispruži ruke da bi se zaštitilo i tako ozlijedi podlakticu. Općenito, tri su glavne skupine načina nastanka svih prijeloma. Najčešće su to nesretni slučajevi, rjeđe nanošenje ozljeda i patološka stanja. Nesretni slučajevi događaju se kod kuće (37%), u prometu (22%), u školi (20%), dok ostatak otpada na igru i rekreaciju te nesvakidašnje okolnosti.[12] To su podaci za američku djecu, a za ciljane preventivne aktivnosti nužni su specifični i detaljni podaci. Podaci vezani za uzroke ozljeđivanja mijenjaju se pa su nužne epidemiološke studije praćenja tijekom određenog razdoblja.[13] Rade se nacionalne studije praćenja za točno određene ozljede ili životnu dob.[14,15] U Hrvatskoj nema registra ozljeda djece niti djelotvornoga nacionalnog sustavnog praćenja pojavnosti uzroka ozljeda u djece (izuzetak je prometni traumatizam). Tako na 1000 bolnički liječene ozlijeđene djece (period od 2002. do 2006. godine) epidemiološka služba ima podatke za samo njih 32%, ostali su svrstani u skupinu „nepoznat uzrok".[16] Važnost ovog problema prepoznala je Vlada RH. Ona je 2006. godine obvezala nekoliko ministarstava i različitih institucija na izradu „Nacionalnog programa prevencije ozljeda djece" s

jasno definiranim zadaćama lokalne zajednice, zdravstvene službe i sustava obrazovanja.[17] Hrvatski zavod za javno zdravstvo u izvješću za 2013. godinu navodi da je uzrok nastanka ozljeda poznat u samo 30% djece, a za ostale nema podataka, već ih svrstava u skupinu „ostale ozljede".[18] Unatoč „Nacionalnom programu prevencije ozljeda djece" nema pomaka u sustavnom i sveobuhvatnom bilježenju uzroka i načina na koje stradavaju hrvatska djeca. To krajnje neprecizno bilježenje uzroka i mehanizama nastanka nesreća onemogućava osmišljavanje i uvođenje mjera prevencije. Uz to je zamijećen trend porasta i pojavnosti prijeloma i kirurškog pristupa liječenju prijeloma distalnog radijusa u više nacionalnih studija.[19–22]

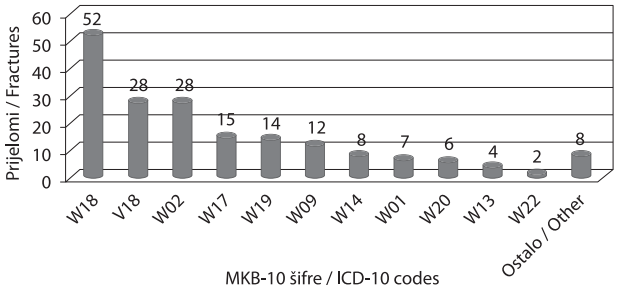
U ovom radu autori sukladno „Nacionalnom programu prevencije ozljeda djece" u petogodišnjem razdoblju analiziraju bolnički liječenu djecu s prijelomima distalnog dijela palčane kosti, prema tipu, mjestu i načinu nastanka prijeloma. Podaci su obrađeni statističkim paketom programa Excel za obradu tabličnih podataka (Microsoft Office 2010).

Ispitanici i metode

Provedeno je retrospektivno istraživanje na uzorku od 211 pacijenata mlađih od 18 godina koji su bolnički liječeni zbog prijeloma distalnog dijela palčane kosti u razdoblju od 1. 1. 2010. do 25. 12. 2015. godine u Zavodu za dječju kirurgiju Klinike za kirurgiju KBC-a Zagreb. Zbog nepotpune medicinske dokumentacije, ponovljenog liječenja istog prijeloma te osteogenezis imperfekte iz istraživanja je isključeno 31 dijete. Ukupno su analizirana 182 prijeloma distalnog radijusa (dvoje djece imalo je istodobno prijelom obiju podlaktica). Potrebni podaci prikupljeni su retrogradno iz Bolničkog informacijskog sustava (BIS) i arhiva Zavoda za dječju kirurgiju. Analizirani su pacijenti kojima je tijekom liječenja pridružena jedna od dvije dijagnoze: S52.5 – Prijelom donjeg dijela palčane kosti (radijusa); S52.6 – Prijelom donjeg dijela lakatne kosti (ulne) i palčane kosti (radijusa). Iz gore navedenih dvaju izvora bilježene su ove varijable: godište, dob, spol, prijelom lijeve ili desne palčane kosti, prijelom metafize, epifizeoliza radijusa, uzrok nastanka ozljede, mjesto nastanka ozljede. Uzrok ozljede klasificiran je prema šiframa MKB-10, poglavlja XX., vanjski uzroci morbiditeta i mortaliteta. Od 182 bolnički liječena prijeloma bio je 61 prijelom distalne epifizeolize palčane kosti (29,8%). Ukupno je 36 dječaka slomilo epifizu. Pritom ju je jedan dječak istodobno slomio na oba distalna radijusa te je broj prijeloma epifize među dječacima 37. Stoga je udio epifizeolize distalnog radijusa među dječacima 60,07%. Broj epifizeoliza kod djevojčica iznosi 24 (39,93%). Djeca su lijevu epifizu slomila 29 puta (47,54%), a desnu 32 puta (52,46%). Ukupna prosječna dob iznosi 11,32 godine; kod dječaka 13,03 godine, a kod djevojčica 8,83 godine. Podaci su upisani i obrađeni u programu Windows Excel 2007.

Rezultati

Od sveukupno 180-ero djece bilo je 125 dječaka (69,4%) i 55 djevojčica (30,6%). Dvoje djece slomilo je obje ruke te je ukupni broj ozljeda radijusa 182. Lijeva je ruka slomljena 90 puta (48,13%), a desna 97 puta (51,87%). Ukupna prosječna dob djece je 10,38 godina. Prosječna dob dječaka je 11 godina, a djevojčica 9,2 godine. Samo je u osmero djece provedeno inicijalno ambulantno liječenje, a nakon sekundarnog pomaka liječena su bolnički. Pacijenti su podijeljeni u četiri dobne skupine. Prevalencija prijeloma distalnog radijusa prema dobnim skupinama prikazana je na grafikonu 1.



Legenda / Legend:
MKB-10 / ICD-10 – Međunarodna klasifikacija bolesti, deseta revizija
The 10th revision of the International Statistical Classification of Diseases
W 18 – Pad, spoticanje o predmet / Fall due to bumping against object
V18 – Ozljede vožnjom bicikla / Pedal cycle driver injured
W02 – Pad s rola, skateboards, …
/ Fall involving ice-skates, skis, roller-skates or skateboards
W17 – Pad s jedne razine na drugu / Fall into well
W19 – Nespecificirani pad / Unspecified fall
W09 – Pad na igralištu / Fall on or from playground slid
W 14 – Pad s drveta, penjane / Fall from tree
W01 – Pad na istoj razini / Fall on same level
W20 – Odgurnut, bačen / Struck by thrown, projected or falling object
W13 – Pad s balkona / Fall from, out of or through balcon
W22 – Udaranje s kasnijim padom / Striking against stationary object

Grafikon 1. *Broj prijeloma po uzrocima nastanka (MKB-10 šifre)*
Graph 1. *Fractures by causes (ICD-10 codes)*

Tablica 1. *Pojavnost prijeloma distalnog radijusa po dobnim skupinama.*
Table 1. *Distal radius fractures frequency by age groups*

Dobna skupina (godine) Age groups (years)	Prijelomi Fractures	%
0–4	4	2,2
5–9	63	34,6
10–14	104	57,1
15–17	11	6,1
Ukupno / Total	182	100

Uzroci prijeloma distalnog radijusa podijeljeni su u tri skupine: pad 124 (68,1%), ozljeda u prometu 50 (27,5%) i udarac 8 (4,4%), što podrazumijeva i udarac predmetom i guranje od druge osobe ili samog ozlijeđenog djeteta. Detaljan pregled uzroka prijeloma prikazan je u tablici 1.

U padu u razini tla najveći je broj prijeloma nastao tijekom igre ili sporta – 72 (39,6%), spoticanjem ili posklizнućem njih 18 (10%). Od padova tijekom igre ili sporta 31 pripada dječacima koji su ozljedu zadobili igrajući nogomet. Od padova s visine mahom su nespecificirani uzroci. Od specificiranih uzroka vodeći je pad s dječjih naprava za igru: ljuljačke, tobogani ili penjalice. Ovdje je zastupljenost prema spolovima razmjerno jednaka. U slučaju pada sa stabla u svih sedam slučajeva bila je riječ o dječacima. Sve ozljede u prometu nastale su bez kontakta s motornim vozilima. Tijekom vožnje bicikla bilo je 30 (52%) prijeloma, koturaljki 25 (43%), *skateboarda* 2 (3%) i jedan prijelom tijekom vožnje romobila. Kod biciklističkih nezgoda kao uzroka prijeloma distalnog radijusa u prometu u 22 od 30 slučajeva (73,33%) biciklisti su bili dječaci. No, pri koturaljkanju je situacija obrnuta. Djevojčice ovdje čine udio od 80%. Kod prijeloma nastalih udarcem lopta je bila uzrok u šestero djece, a udarac u zid i ljuljačku u po jednog djeteta. Prijelomi distalnog dijela palčane kosti nastali su na mjestima sportskih i rekreacijskih aktivnosti u 115 (63%) slučajeva, na ulici ili cesti 38 (21%), u školi 16 (9%), a kod kuće u 13 (7%). Od 115 prijeloma koji su nastali na sportskim,

rekreacijskim terenima i igralištima bio je 31 prijelom na nogometnim igralištima, 25 na terenima za rekreacijsku vožnju bicikla i rolanje (staze oko jezera Jarun i Bundek), 10 na košarkaškim, rukometnim i odbojkaškim igralištima, 10 na terenima za borilačke vještine, s gimnastičkim spravama, na atletskoj stazi, bazenu, 8 prijeloma na uređenim dječjim igralištima grada Zagreba (Jelkovec, Sopnica, Trnje-Savica, skateboardski (daskaški) park Bundek), 8 na igralištima na javnim površinama grada (park Maksimir, Ribnjak, Savski nasip), 8 prijeloma na igralištima odgojno-obrazovnih ustanova, 4 na klizalištima (Šalata, Dom sportova), 3 na sanjkanju i skijanju (Cmrok, Sljeme). Dvoje djece ozlijeđeno je na hipodromu, a jedno pri natjecanju u jedrenju. Od 13 prijeloma koji su nastali kod kuće četvero djece imalo je prijelom padom s trampolina. Četvero je palo niza stube, troje u razini tla, a dvoje s niskog predmeta.

Rasprava

Brojni su načini kako nastaju prijelomi. Naša epidemiološka studija uzroka nastanka prijeloma distalnog dijela palčane kosti regionalnog je karaktera. Obuhvaća djecu prema teritorijalnoj pripadnosti. Prema nekim pokazateljima, slična je drugim studijama. Tako su prosječna dob i raspodjela ozljeda metafize i epifize gotovo identične navodima autora nekih nacionalnih studija.[23,24] Također se podudaraju podaci raspodjele prijeloma prema spolu i životnoj dobi.[25] Tako trećinu prijeloma distalnog radijusa čine ozljede epifize. U svim dobnim skupinama prijelomi distalnog radijusa u dječaka zastupljeniji su od prijeloma u djevojčica. Pad je vodeći uzrok prijeloma kod naše djece i čini više od dvije trećine svih prijeloma. I drugi autori nalaze sličnu pa i veću pojavnost uzrokovanu padom (do 83%).[26,27] Većinom se radi o prijelomima koji nastaju padom u razini tla. Glavna karakteristika naše skupine djece jest iznimno velik broj ozljeda koje nastaju tijekom sportskih i rekreacijskih aktivnosti. Kod autora koji su istraživali pojavnost uzroka prijeloma u djece u državi Washington dominiraju padovi s malih visina (najčešće pad s trampolina), a uzrokuju 27% svih prijeloma podlaktice.[28] Kod nas posebice dominiraju ozljede dječaka pri igranju nogometa. Ovo se može objasniti lokalizacijom naše bolnice, odnosno njezinim okruženjem. Uz bolnicu je velika koncentracija terena amaterskih i profesionalnih nogometnih klubova svih dobi muške djece. Druga aktivnost koja dominira kao način nastanka prijeloma u naše djece jest vožnja bicikla. U nas je ona jako popularna rekreacijska aktivnost, no prava je rijetkost sresti biciklista koji nosi kacigu i eventualno štitnike za ruke i koljena. Kod padova s visine uzroci su mahom nespecificirani. Od specificiranih uzroka vodeći je pad s dječjih naprava za igru: ljuljačke, tobogani ili penjalice. Padovi s trampolina najčešći su uzrok prijeloma u američke djece. U našoj skupini radi se o zanemarivo niskom postotku prijeloma nastalih na ovaj način. U istraživanju provedenom u urbanoj dječjoj populaciji grada Glasgowa dominiraju prijelomi u djece koja su pala s visine do jednog metra. Sportske su aktivnosti na drugome mjestu.[29] Trećina prijeloma u skupini djece koju smo analizirali nastala je u vezi s prometom. No to su ozljede nastale bez kontakta s motornim vozilom. U nas je glavni način nastanka prijeloma, vezanih uz promet, pad s bicikla. Druga po redu opasna aktivnost jest vožnja na koturaljkama. Ostali uzroci vezani uz promet iznimno su male pojavnosti. Za našu je djecu specifičan velik broj ozljeda distalnog radijusa uzrokovan padom tijekom rekreacijskih i sportskih aktivnosti, na uređenim i neuređenim prostorima. Gotovo da nema sportskog i rekreacijskog igrališta na kojem nije bilo prijeloma distalnog radijusa. Za promatranu skupinu djece specifičan je razmjerno malen postotak prijeloma koji je nastao kod kuće.

Zaključak

U naše djece najveća je pojavnost prijeloma distalnog radijusa tijekom sportskih i rekreacijskih aktivnosti (nogomet i vožnja bicikla). U nas nema tipično američke velike pojavnosti prijeloma u igri na trampolinu. Najmanji broj prijeloma nastaje kod kuće i u školi. Opasni su uređeni rekreacijski i sportski tereni, igrališta na javnim površinama te u gradskim parkovima.

LITERATURA

1. *Nellans KW, Kowalski E, Chung KC.* The Epidemiology of Distal Radius Fractures. Hand Clinics 2012;28(2):113–25.
2. *Pountos I, Clegg J, Siddiqui A.* Diagnosis and treatment of greenstick and torus fractures of the distal radius in children: a prospective randomised single blind study. J Child Orthop 2010;4(4):321–6.
3. *Asadollahi S, Ooi KS, Hau RC.* Distal radial fractures in children: risk factors for redisplacement following closed reduction. J Pediatr Orthop 2015;35(3):224–8.
4. *Pretell Mazzini J, Rodriguez Martin J.* Paediatric forearm and distal radius fractures: risk factors and re-displacement–role of casting indices. Int Orthop 2010;34(3):407–12.
5. *Mani GV, Hui PW, Cheng JC.* Translation of the radius as a predictor of outcome in distal radial fractures of children. J Bone Joint Surg 1993; 75:808–11.
6. *Antabak A.* Prijelomi i iščašenja u dječjoj dobi. U: Šoša T (ur.). Kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2007.
7. *Cannata G, De Maio F, Mancini F, Ippolito E.* Physeal fractures of the distal radius and ulna: long-term prognosis. J Orthop Trauma 2003; 17(3):172–9.
8. *Qudsi R, Souder Ch.* Distal Radius Fractures-Pediatric. Dostupno na: http://www.orthobullets.com/ pediatrics/4014/distal-radius-fractures-pediatric. Datum pristupa: 23. 12. 2016.
9. *Santagati G, Vezzosi L, Angelillo IF.* Unintentional Injuries in Children Up to Six Years of Age and Related Parental Knowledge, Attitudes, and Behaviors in Italy. J Pediatr 2016;177:267–72.
10. *Tirabassi J, Brou L, Khodaee M, Lefort R, Fields SK, Comstock RD.* Epidemiology of High School Sports-Related Injuries Resulting in Medical Disqualification: 2005-2006 Through 2013-2014 Academic Years. Am J Sports Med 2016;44(11):2925–32.
11. *Shi X, Shi J, Wheeler KK i sur.* Unintentional injuries in children with disabilities: a systematic review and meta-analysis. Inj Epidemiol 2015;2(1):21.
12. *Beaty JH, Kasser JR.* Rockwood & Wilkins' Fractures In Children. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
13. *Janssens L, Holtslag HR, Leenen LP, Lindeman E, Looman CW, van Beeck EF.* Trends in moderate to severe paediatric trauma in Central Netherlands. Injury 2014;45:1190–5.
14. *Trefan L, Houston R, Pearson G i sur.* Epidemiology of children with head injury: a national overview. Arch Dis Child 2016;101(6):527–32.
15. *Pierpoint LA, Williams CM, Fields SK, Comstock RD.* Epidemiology of Injuries in United States High School Track and Field: 2008-2009 Through 2013-2014. Am J Sports Med 2016;44(6):1463–8.
16. *Rodin U, Mujkić A, Tomić B, Dadić L.* Epidemiologija ozljeda u dječjoj dobi u Hrvatskoj. 20., jubilarni simpozij socijalne pedijatrije i 3. simpozij patronažnih sestara Hrvatske. Grgurić J, Nenadić N (ur.). Zagreb: QuoVadis tisak; 2008, str. 68–77.
17. *Vlada Republike Hrvatske.* Nacionalni program prevencije ozljeda djece. Zagreb, 2006.
18. *Poljičanin T, Benjak T (ur.*). Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis za 2013. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2014, str. 110–6.
19. *Hagino H, Yamamoto K, Ohshiro H, Nose T.* Increasing incidence of distal radius fractures in Japanese children and adolescents. J Orthop Sci 2000;5(4):356–60.
20. *Sundeep K, Dekutoski M, Achenbach JS, Oberg AL, Riggs BL.* Incidence of childhood distal forearm fractures over 30 years: a population-based study. JAMA 2003;290:1479–85.
21. *Chung KC, Shauver MJ, Birkmeyer JD.* Trends in the United States in the treatment of distal radial fractures in the elderly. J Bone Joint Surg Am 2009;91(8):1868–73.
22. *Hedström EM, Svensson O, Bergström U, Michno P.* Epidemiology of fractures in children and adolescents: Increased incidence over the past decade: a population-based study from northern Sweden. Acta Orthopaed 2010;81(1):148–53.
23. *Morten K, Bødtker S.* Epidemiology of distal forearm fractures in Danish children. Acta Orthopaed Scand 1988;59(5):557–9.

24. *Cooper C, Dennison EM, Leufkens HG, Bishop N, van Staa TP.* Epidemiology of childhood fractures in Britain: a study using the general practice research database. J Bone Min Res 2004;19(12):1976–81.
25. *Moon RJ, Harvey NC, Curtis EM, de Vries F, van Staa T, Cooper C.* Ethnic and geographic variations in the epidemiology of childhood fractures in the United Kingdom. Bone 2016;85:9–14.
26. *Tiderius CJ, Landin L, Diippe H.* Decreasing incidence of fractures in children: an epidemiological analysis of 1,673 fractures in Malmö, Sweden, 1993–1994. Acta Orthopaed Scand 1999;70(6):622–6.
27. *De Putter CE, van Beeck EF, Looman CWN, Toet H, Hovius SER, Selles RW.* Trends in wrist fractures in children and adolescents, 1997–2009. J Hand Surg 2011;36(11):1810–15.
28. *Ryan LM, Teach SJ, Searcy K i sur.* Epidemiology of pediatric forearm fractures in Washington, DC. J Trauma Acut Care Surg 2010;69(4): 200–5.
29. *Bell SW, McLaughlin D, Huntley JS.* Paediatric forearm fractures in the west of Scotland. Scott Med J 2012;57(3):139–43.

* * *

Vijesti
News

II. simpozij

Pravni, etički i medicinski aspekti suvremenog vođenja poroda

Solaris, Šibenik, 11. – 13. svibnja 2017.

Organizatori: Klinika za ginekologiju i porodništvo KB Sveti Duh,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Hrvatska udruga bolničkih liječnika (HUBOL),
Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju (HDGO),
Hrvatski liječnički zbor (HLZ)

Organizacijski odbor: prim. dr. sc. Vladimir Blagaić
prof. dr. sc. Jozo Čizmić
doc. dr. sc. Berivoj Mišković
prof. dr. sc. Ante Čorušić
Ada Barić, dr. med.
dr. sc. Edina Berberović

UZROCI SMRTI U BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM: ULOGA SISTEMSKE BOLESTI I KOMORBIDITETA

CAUSES OF DEATH OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: ROLE OF THE SYSTEMIC DISEASE AND COMORBIDITIES

IVAN PADJEN, MISLAV CEROVEC, MIROSLAV MAYER, BRANIMIR ANIĆ*

Deskriptori: Sistemski eritemski lupus, uzroci smrti; Kardiovaskularne bolesti; Maligne bolesti; Infekcije

Sažetak. Uzroci smrti i obolijevanja u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) uključuju osnovnu sistemsku bolest te više komorbiditeta, od kojih su najčešći kardiovaskularne bolesti, infekcije i maligni tumori. Zbog složenog odnosa SLE-a i komorbiditeta umrlim bolesnicima sa SLE-om nije uvijek moguće pripisati samo jedan uzrok smrti. U ovom pregledu prikazani su najvažniji uzroci obolijevanja i način na koji doprinose smrti bolesnika sa SLE-om. Povrh toga, analiziran je problem (ne)evidentiranja SLE-a u obrascima za prijavu smrti bolesnika sa SLE-om. Sparivanje podataka iz barem dvaju izvora – medicinskih kartona iz lupusnog centra i baza podataka vitalne statistike – moglo bi unaprijediti prepoznavanje SLE-a kao uzroka smrti u općoj populaciji.

Descriptors: Systemic lupus erythematosus, causes of death; Cardiovascular diseases; Malignant diseases; Infections

Summary. Causes of death and morbidity of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) include the systemic disease itself and a number of comorbidities, most frequently cardiovascular diseases, infections and malignancies. Given the complex relationship between SLE and comorbidities, it is not always possible to ascribe a single cause of death to deceased patients with SLE. In this review we present the most important causes of morbidity and the way they contribute to death in patients with SLE. Furthermore, we analyze the problem of (non)recording of SLE in death certificates of SLE patients. Matching data from at least two different sources – medical charts from a lupus center and a vital statistics database – may improve the recognition of SLE as a cause of death in the general population.

Liječ Vjesn 2017;139:61–66

Bolesnici sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) umiru od istih bolesti kao i pripadnici opće populacije koji nemaju dijagnozu SLE-a. SLE može uzokovati smrt sam po sebi – uslijed aktivnosti osnovne bolesti,[1,2] a isto tako do smrti može dovesti i posredno – pospješujući razvoj komorbiditeta i povećavajući smrtnost od komorbiditeta.[3,4] Pretpostavi li se da SLE u bitnome pridonosi svim komorbiditetima, može se reći da je SLE osnovni uzrok smrti u svih bolesnika sa SLE-om. S druge strane, promatra li se svaki komorbiditet kao potpuno neovisni entitet, svaki komorbiditet (odnosno skupina komorbiditeta: kardiovaskularne, infektivne, maligne bolesti itd.) osnovni je uzrok smrti sam za sebe. Točna klasifikacija osnovnog uzroka smrti, tj. odgovor na pitanje je li osnovni uzrok smrti u pojedinog bolesnika osnovna bolest ili komorbiditet istodobno, nije u potpunosti moguća. Isto tako, nije prihvaćen način kako definirati, a pogotovo kako kvantificirati, udio doprinosa SLE-a svakom pojedinom komorbiditetu.

Najvažnije skupine komorbiditeta, a ujedno i uzroka smrti uz osnovnu bolest, u bolesnika sa SLE-om su infekcije, kardiovaskularne bolesti i maligni tumori.[1–5] Od početaka istraživanja uzroka smrti u bolesnika sa SLE-om postoji predodžba da su aktivna bolest i infekcije najvažniji uzrok rane smrti, dok su kardiovaskularne bolesti najvažniji uzroci kasne smrti, uz sve važniju ulogu malignih tumora.[6–9] Unatoč tome, u literaturi postoje velike razlike između udjela pojedinih uzroka smrti, kako zbog stvarnih razlika između bolesnika sa SLE-om, tako i zbog velikih metodoloških razlika između studija.[10]

U ovom pregledu prikazani su najvažniji uzroci morbiditeta i način na koji doprinose smrti u bolesnika sa SLE-om. Povrh toga, analiziran je problem (ne)evidentiranja SLE-a u obrascima za prijavu smrti bolesnika sa SLE-om. Pregled se temelji na opsežnoj pretrazi literature dostupne putem baze podataka *Pubmed* do 31. svibnja 2016.

Aktivna bolest

Aktivnost SLE-a podrazumijeva upalnu aktivnost bolesti koja se u rutinskom praćenju bolesnika procjenjuje na temelju kliničke slike i vrijednosti odgovarajućih laboratorijskih parametara. Upalna aktivnost tijekom bolesti poprima tri različita obrasca u bolesnika sa SLE-om: relapsno-remitentni oblik, trajno aktivnu bolest i dugotrajnu remisiju.[11] Aktivnost nije samo praktični problem u tijeku bolesti pojedinog bolesnika sa SLE-om, nego je prepoznata kao nezavisni prediktor oštećenja i smrtnosti.[12] Postotak aktivnog lupusa kao uzroka smrti među svim uzrocima smrti uvelike se razlikuje u objavljenim studijama. Tako je npr. u finskoj studiji uzroka smrti bolesnika sa SLE-om u razdoblju od 2000. do

*** Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (dr. sc. Ivan Padjen, dr. med.; doc. dr. sc. Mislav Cerovec, dr. med.; doc. dr. sc. Miroslav Mayer, dr. med.; prof. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. I. Padjen, Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 27. siječnja 2017., prihvaćeno 15. svibnja 2017.

2008. godine aktivni SLE utvrđen kao uzrok smrti u 4/30 (13%) bolesnika,[13] dok je u tajlandskoj studiji provedenoj u razdoblju od 1986. do 2000. godine utvrđen kao uzrok smrti u 18/52 bolesnika (35%).[2]

U svrhu kvantifikacije aktivnosti u pojedinog bolesnika i usporedbe između bolesnika i skupina bolesnika razvijeno je više različitih indeksa aktivnosti. Indeksi su uobičajeno podijeljeni na globalne i organ-specifične. Najčešće korišteni globalni indeksi su SLEDAI (engl. *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*), ECLAM (engl. *European Consensus Lupus Activity Measurements*), SLAM-R (engl. *Systemic Lupus Activity Measurement, Revised*) te BILAG (engl. *British Isles Lupus Assessment Group*), koji je ujedno i najkompleksniji (14, 15). Primjeri organ-specifičnih indeksa su organ-specifične kategorije indeksa BILAG i indeks za procjenu aktivnosti kožnog lupusa CLASI (engl. *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index*).[14]

Većina validiranih indeksa za procjenu aktivnosti u određenoj vremenskoj točki uzima u obzir klinička očitovanja i laboratorijske nalaze koji su zabilježeni unatrag najviše mjesec dana od točke promatranja.[16] Stoga u istraživanjima smrtnosti i uzroka smrti nije moguće odrediti indeks aktivnosti bolesti za sve bolesnike kojima je zadnja medicinska dokumentacija dostupna u trenutku ranijem od mjesec dana prije smrti.

Zbog toga se u kategorizaciji aktivnog SLE-a kao uzroka smrti pribjegava mjerama kao što su konsenzus stručnjaka, kojima se na temelju kliničkih dokaza ili dokaza dobivenih obdukcijom nastoji procijeniti je li bolesnik umro od aktivne bolesti.[17] Takav je pristup primijenjen u studiji uzroka smrti bolesnika uključenih u projekt Euro-Lupus[18] u kojoj je aktivna bolest utvrđena kao uzrok smrti 26,5% bolesnika. Slično tome, u multicentričnoj europskoj studiji Nossenta i suradnika uzrok smrti kao posljedicu aktivne bolesti su na temelju dostupne medicinske dokumentacije definirali koordinatori pojedinih centara – u potonjoj studiji je 45,1% bolesnika umrlo od aktivne bolesti.[1] Sličan pristup određivanja primijenjen je u studiji Dorije i suradnika u kojoj je aktivna bolest utvrđena kao uzrok smrti 35,3% bolesnika,[6] u korejskoj studiji Kanga i suradnika u kojoj je 30% bolesnika umrlo od aktivne bolesti[19] te u istraživanju uzroka smrti od 2002. do 2011. u našem centru u kojem je u skupini od 90 bolesnika 29% umrlo od aktivne bolesti.[20]

U literaturi se stanja koja uzrokuju smrt u sklopu aktivnosti SLE-a predstavljaju ili na način da se prikažu organski sustavi zahvaćeni aktivnom bolešću (studija Euro-Lupus),[18] ili da se sva stanja prikažu pojedinačno. U slučaju aktivne bolesti kao uzroka smrti najčešće su zahvaćeni sljedeći organi/organski sustavi (izdvojeno ili u kombinacijama): bubreg, središnji živčani sustav, kardiovaskularni sustav, pluća i hematopoetski sustav (u slučaju teške anemije i/ili trombocitopenije).[18,20]

Infekcije

Najčešća su sijela infekcija u bolesnika sa SLE-om dišni i mokraćni sustav te koža i sluznice.[21,22] Sepsa je najvažniji infektivni uzrok smrti, osobito bolesnika primljenih u jedinicu intenzivnog liječenja.[23,24] Bakterije su najčešći uzročnici infekcija u bolesnika sa SLE-om – uzrokuju više od 80% slučajeva,[25] a slijede ih virusi i gljive.[22] Prema dosadašnjim istraživanjima spektar uzročnika bakterijskih infekcija u bolesnika sa SLE-om u bitnome se ne razlikuje od uzročnika zabilježenih u općoj populaciji. Najčešći Gram-pozitivni uzročnici su *S. pneumoniae, S. pyogenes* i *S. aureus*. Od Gram-negativnih uzročnika najčešće je zabilježena *E. coli*, a spominje se i *Salmonella* koja se u bolesnika sa SLE-om vrlo često očituje slikom sepse.[21,25] Čini se da je rizik za infekciju *M. tuberculosis* viši u odnosu na opću populaciju, a u bolesnika sa SLE-om opisane su i infekcije atipičnim mikobakterijama.[22] Najčešće zabilježena virusna infekcija je herpes zoster, a zabilježene su infekcije i drugim virusima kao što su Epstein-Barrin virus, citomegalovirus, virusi infektivnog hepatitisa i gripe te parvovirus B19.[21,22,25] Vrijedi istaknuti infekciju humanim papiloma virusom koji u bolesnika sa SLE-om uzrokuje povišeni rizik cervikalne displazije, ako ne i povišeni rizik karcinoma vrata maternice.[26] Iako su invazivne mikoze rijetke, treba ih naglasiti jer u velikom postotku imaju smrtni ishod. U sustavnom pregledu 316 invazivnih mikoza zabilježenih u literaturi tijekom više desetljeća,[27] smrtni ishod zabilježen je u njih 161 kratko nakon dijagnoze infekcije. U bolesnika sa SLE-om anegdotalno su opisani i drugi rijetki uzroci infekcija, od kojih među iskustvima našeg centra vrijedi istaknuti bolesnika s kriptokoknim meningitisom[28] i bolesnicu s infekcijom hemotrofnom mikoplazmom,[29] što je do sada jedini slučaj infekcije tim uzročnikom u bolesnika sa SLE-om opisan u literaturi.

U kohorti bolesnika uključenih u projekt Euro-Lupus infekcije su činile četvrtinu uzroka smrti,[18] a u multicentričnom istraživanju uzroka smrti u Europi više od polovice bolesnika umrlo je zbog infekcije.[1] U našem je istraživanju od infekcija umrla trećina bolesnika.[20] Podložnost bolesnika sa SLE-om infekcijama objašnjava se intrinzičnim defektom vlastitog imunog sustava bolesnika i primjenom imunosupresivnog liječenja.[25,30] U prospektivnoj kontroliranoj studiji španjolskih autora na 110 bolesnika s dijagnozom SLE-a i 220 bolesnika iz kontrolne skupine univarijatnom su analizom utvrđeni sljedeći čimbenici rizika za nastup infekcije: aktivnost bolesti, leukopenija, snižena ukupna hemolitička aktivnost komplementa, povišen titar protutijela anti-dsDNA, lupusni nefritis te liječenje prednizonom i ciklofosfamidom. Ipak, u multivarijatnoj analizi kao nezavisni predskazatelji infekcije utvrđeni su tek snižena ukupna hemolitička aktivnost komplementa i imunosupresivno liječenje (primjena prednizona u dozi ≥20 mg dnevno tijekom najmanje mjesec dana te primjena ciklofosfamida).[21] U retrospektivnoj studiji bolesnika uključenih u zdravstveni program *Medicaid* u SAD-u kao rizični čimbenici za nastup teške infekcije utvrđeni su dob iznad 50 godina, muški spol, crna rasa te imunosupresivno liječenje. Za istaknuti je da je u toj studiji hidroksiklorokin identificiran kao čimbenik zaštite od nastupa infekcije.[31]

U prethodno navedenoj multicentričnoj studiji Bernatsky i suradnika u bolesnika sa SLE-om i infekcijom zabilježen je pet puta viši rizik umiranja u odnosu na opću populaciju (izražen standardiziranim omjerom smrtnosti, uz 95%-tni interval pouzdanosti, engl. *confidence* interval, skraćeno CI 3,7-6,7).[5] Pri tome najveći rizik predstavljaju teške infekcije koje su definirane kao infekcije koje zahtijevaju hospitalizaciju, liječenje intravenskim antibioticima ili koje uzrokuju smrt.[32,33] U retrospektivnoj studiji provedenoj u SAD-u tijekom razdoblja od 1996. do 2011. utvrđen je porast relativnog rizika za hospitalizaciju uslijed svih skupina teških infekcija, uz pad bolničke smrtnosti od 2002. do 2010.[23] Diskrepanciju je moguće djelomično objasniti podizanjem kvalitete skrbi za bolesnike u vidu ranije hospitalizacije i provođenja antibiotskog i potpornog liječenja.

Iako se infekcija uobičajeno dijagnosticira na temelju kliničke slike i rezultata odgovarajućih laboratorijskih i/ili sli-

kovnih pretraga, u bolesnika sa SLE-om nije uvijek moguće jednoznačno definirati radi li se o infekciji i/ili aktivaciji osnovne bolesti. Problem otežava činjenica da su bolesnici sa SLE-om podložniji razvoju infekcija te da pojedini infektivni uzročnici mogu dovesti do aktivacije bolesti.[25] Iako se u definiciji pojedinih indeksa aktivnosti nastoje razgraničiti argumenti koji govore u prilog aktivnosti osnovne bolesti od infekcijom uzrokovanih kliničkih znakova i laboratorijskih nalaza,[34] do sada nije razvijena niti validirana općeprihvaćena metoda koja bi to bila u mogućnosti učiniti. Kao korak prema tome vrijedno je istaknuti nedavno razvijen izračun rizika za razlikovanje relapsa SLE-a i infekcija u bolesnika sa SLE-om i vrućicom u koji su kao varijable uključeni trajanje febriliteta, koncentracija C-reaktivnog proteina u serumu i titar protutijela anti-dsDNA.[35] Izračun se temelji na logističkom modelu u kojemu prediktore relapsa predstavljaju trajanje vrućice u danima (omjer izgleda 1,28, 95%-tni CI 1,1-1,5) te visoki i vrlo visoki titar protutijela anti-dsDNA (omjer izgleda 14,15 i 95%-tni CI 1,75-114,5 za visoki titar te omjer izgleda 6,14 i 95%-tni CI 1,3-29,6 za vrlo visoki titar, u odnosu na niski titar protutijela). S druge strane, u ovom modelu nije demonstrirana uloga visine serumske koncentracije C-reaktivnog proteina u razlikovanju relapsa i infekcije. Ipak, budući da je riječ o razmjerno malenom broju bolesnika na temelju kojih je izračun razvijen (130 bolesnika u kojih je nastupilo 210 epizoda vrućice), praktična primjenljivost izračuna tek čeka potvrdu.

Infekcije se mogu promatrati i u kontekstu oštećenja organa. Preživljenje bolesnika sa sepsom, kao najčešćeg infektivnog uzročnika smrti, niže je u bolesnika s većim brojem oštećenih organa.[24]

Kardiovaskularne bolesti

Kardiovaskularne bolesti u bolesnika sa SLE-om nastaju kao posljedica ubrzane ateroskleroze i povišenog rizika za zgrušavanje krvi uz sustavnu upalu.[36] Posljedicama ubrzane ateroskleroze smatraju se zatajivanje srca te bolesti arterija (tj. ishemijska bolest srca, cerebrovaskularna bolest i periferna vaskularna bolest).[37] Povišen rizik zgrušavanja krvi uz sustavnu upalu dovodi do pojave venskog tromboembolizma (duboke venske tromboze i plućne embolije),[38] ali je hiperkoagulabilnost prisutna i u arterijskom sustavu. Kao treća skupina kardiovaskularnih bolesti u bolesnika sa SLE-om izdvaja se plućna hipertenzija. Najčešći uzrok plućne hipertenzije je plućna arterijska (prekapilarna) hipertenzija (PAH), a nešto su rjeđi uzroci intersticijska bolest pluća, već prethodno spomenuti venski tromboembolizam, bolest lijevog srca, primarna bolest srca i plućna venookluzivna bolest.[39]

U bolesnika iz kohorte Euro-Lupus kardiovaskularni uzroci smrti zabiilježeni su u nešto manje od trećine bolesnika,[18] u našem je istraživanju od kardiovaskularnih bolesti umrlo nešto više od trećine bolesnika,[20] dok je u multicentričnoj studiji Nossenta i suradnika smrt uslijed kardiovaskularnih bolesti utvrđena u otprilike polovice bolesnika.[1] Čimbenici rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, pri čemu se prvenstveno misli na one u čijoj je podlozi ateroskleroza, u bolesnika sa SLE-om dijele se na tradicionalne čimbenike i čimbenike specifične za SLE. U tradicionalne čimbenike za koje je dokazano da u bolesnika sa SLE-om predstavljaju rizik za nastanak kardiovaskularne bolesti ubrajaju se muški spol, viša životna dob, arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, pušenje i obiteljska anamneza srčane bolesti, dok za dijabetes melitus još uvijek nema dovoljno dokaza u skupina bolesnika sa SLE-om.[37,40] U čimbenike specifične za SLE ubrajaju se aktivnost i dulje trajanje bolesti, bubrežna bolest, neuropsihijatrijska bolest, prisutnost antifosfolipidnih protutijela, liječenje glukokortikoidima (naročito višim dozama) i azatioprinom. Liječenje hidroksiklorokinom je identificirano kao mogući protektivni čimbenik.[37,40,41] S druge strane, rizični čimbenici za razvoj venskog tromboembolizma djelomično se razlikuju od onih za razvoj ateroskleroze. Tako su u studiji provedenoj na multietničkoj kohorti bolesnika iz SAD-a u dva multivarijatna modela identificirani sljedeći čimbenici rizika, odnosno prediktori razvoja venskog tromboembolizma: viša dob u trenutku dijagnoze, dulje trajanje bolesti u trenutku uključenja u studiju, aktivnost bolesti, prisutnost lupusnog antikoagulansa (LAC-a), pušenje i viša prosječna doza glukokortikoida.[42] S treće strane, kao prediktori razvoja plućne arterijske hipertenzije u bolesnika sa SLE-om utvrđena su protutijela karakteristična za antifosfolipidni sindrom, Raynaudov fenomen i prisutnost protutijela anti-U1RNP.[39]

Unatoč napretku u skrbi i liječenju bolesnika sa SLE-om, u što je uključena i bolja kontrola prethodno navedenih čimbenika rizika, kardiovaskularne bolesti i dalje predstavljaju važan, ako ne i najvažniji uzrok smrti. Ta je tvrdnja dobro ilustrirana u švedskoj kohorti više od 4700 bolesnika praćenih u razdoblju od 1964. do 1995. godine tijekom kojeg je zabilježeno sniženje općeg mortaliteta u bolesnika sa SLE-om (engl. *all-cause mortality*), prvenstveno na račun sniženja mortaliteta uslijed infekcija i zatajivanja bubrega, tj. aktivnosti bolesti.[43] No, nije zabilježeno sniženje smrtnosti uslijed kardiovaskularnih bolesti, što se djelomično može objasniti produljenjem životnog vijeka i posljedičnom kumulacijom kardiovaskularnih rizika.[43]

U nedavno objavljenom sustavnom pregledu u bolesnika sa SLE-om zabilježen je barem dva do tri puta povišen rizik obolijevanja i umiranja od infarkta miokarda, zatajivanja srca i cerebrovaskularne bolesti, kao i općenito od kardiovaskularnih bolesti u usporedbi s općom populacijom. Rizik je posebno izražen u mlađim dobnim skupinama.[37] U multicentričnoj studiji Bernatsky i suradnika rizik umiranja od kardiovaskularnih bolesti u bolesnika sa SLE-om je 1,7 puta viši u odnosu na opću populaciju (izraženo standardiziranim omjerom smrtnosti, uz 95%-tni CI 1,5-1,9).[5] Posebno je izdvojen infarkt miokarda s rizikom 1,7 (95%-tni CI 1,4-2,0), dok za moždani udar u navedenoj studiji nije utvrđen viši rizik smrtnosti u odnosu na opću populaciju (standardizirani omjer smrtnosti 1,1, 95%-tni CI 0,7-1,7).[5]

Potrebno je istaknuti manjak podataka u literaturi o riziku umiranja od venskog tromboembolizma, odnosno od plućne embolije, u bolesnika sa SLE-om. U prvoj populacijskoj studiji učestalosti venskog tromboembolizma u bolesnika sa SLE-om, provedenoj u kanadskoj provinciji Britanskoj Kolumbiji, utvrđen je 5,5 puta viši rizik za razvoj venskog tromboembolizma u odnosu na opću populaciju (uz 95%-tni CI 4,35-6,94). Pri tome je najviši relativni rizik prisutan u prvoj godini od dijagnoze SLE-a te iznosi 12,89 (95%-tni CI 8,56-19,41), a protekom vremena od dijagnoze postupno se smanjuje.[38] Temeljem navedenoga moguće je pretpostaviti da je plućna embolija češći uzrok rane u odnosu na kasnu smrt, no za takvu tvrdnju u literaturi nema jasnih dokaza.

Slično venskom tromboembolizmu, plućna arterijska hipertenzija javlja se najčešće u ranijem tijeku SLE-a, te prosječno nastupa između tri i devet godina od postavljanja dijagnoze SLE-a.[44] U nedavno objavljenoj studiji utvrđeno je nisko preživljenje bolesnika sa SLE-om i plućnom arterijskom hipertenzijom: jednogodišnje preživljenje iznosi 88%, trogodišnje 81%, a petogodišnje tek 68%.[45] Takav

nalaz govori u prilog činjenici da, iako rijetka u bolesnika sa SLE-om (procijenjena prevalencija je 1–14%), plućna (arterijska) hipertenzija predstavlja ozbiljnu komplikaciju bolesti i/ili komorbiditet koji unatoč uvođenju novih lijekova nije adekvatno liječen.[44]

Kardiovaskularne komplikacije SLE-a, odnosno kardiovaskularni komorbiditeti, uključeni su u više različitih indeksa aktivnosti SLE-a[15] te u indeks oštećenja SLICC/ACR-a (engl. *Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology)*[46] gdje su klasificirani u kategorije prema organskim sustavima. U rezultatima istraživanja norveških autora[47] tijekom 12 godina praćenja utvrđena je 3,8 puta viša smrtnost u bolesnika s kardiovaskularnim oštećenjem (izražena omjerom izgleda, uz 95%-tni CI 1,74-8,30).

Maligni tumori

Maligni tumori važan su komorbiditet i uzrok smrti u bolesnika sa SLE-om, a kao posebna su kategorija uključeni i u indeks oštećenja SLICC/ACR-a.[46] U recentno objavljenim dvjema meta-analizama zabilježen je povišen rizik nastupa malignih tumora u bolesnika sa SLE-om. U meta-analizi temeljenoj na 16 kohortnih studija objavljenih između 1992. i 2013. godine utvrđen je relativni rizik od 1,28 (95%-tni CI 1,17-1,41).[48] U drugoj meta-analizi temeljenoj na 18 kohortnih studija objavljenih u istom razdoblju utvrđen je vrlo sličan relativni rizik, 1,44 (95%-tni CI 1,23-1,69).[49] U obje meta-analize najviši je relativni rizik utvrđen za pojavu ne-Hodgkinovog limfoma: 5,40 (95%-tni CI 3,75-7,77);[48] odnosno 5,15 (95%-tni CI 2,18-12,14).[49] Od ostalih tumora u bolesnika sa SLE-om u obje su meta-analize češće zabilježeni Hodgkinov limfom, leukemija te karcinomi štitnjače, pluća, jetre i vagine/vulve. Za tumore drugih analiziranih lokalizacija barem u jednoj od dvije navedene meta-analize nije utvrđen značajno različit rizik naspram opće populacije. To vrijedi i za tri tumora za koje je u po jednoj meta-analizi utvrđen niži rizik u odnosu na opću populaciju: karcinom ovarija i kolorektuma[49] te melanom.[48] U obje je meta-analize zabilježen postupni pad relativnog rizika razvoja malignog tumora nakon prve godine od postavljanja dijagnoze SLE-a. Viši rizik nastanka malignoma u ranom tijeku bolesti mogao bi biti posljedica više aktivnosti SLE-a neposredno nakon dijagnoze i imunosupresivne terapije kojom se u tom razdoblju nastoji kontrolirati aktivnost.[49] S druge strane, s obzirom na to da ne-Hodgkinov limfom ima najviši relativni rizik nastupa od svih tumora, nije isključeno da je u dijelu bolesnika s ranim nastupom limfoma SLE zapravo njegova sekundarna, paraneoplastička manifestacija.[50,51] Tome ide u prilog činjenica da je u meta-analizi Caoa i suradnika isključenjem bolesnika s nastupom malignoma u prvoj godini nakon dijagnoze SLE-a gotovo dvostruko smanjen relativni rizik nastupa ne-Hodgkinovog limfoma.[48] U studiji incidencije malignoma u bolesnika sa SLE-om uključenih u multicentričnu kohortu SLICC-a utvrđen je pak tek neznatno snižen relativni rizik ukupnog nastanka tumora, nakon isključenja bolesnika kojima je u prvoj godini od dijagnoze SLE-a dijagnosticiran malignom.[52]

Kao potencijalni rizični čimbenici za razvoj tumora u bolesnika sa SLE-om opisani su genetski čimbenici, disfunkcija stanične i humoralne imunosti uslijed osnovne bolesti, kontinuirano podražajno djelovanje upale (začarani krug apoptoze i regeneracije), utjecaj imunosupresivnog liječenja na nastanak staničnih mutacija i supresiju imunosnog odgovora, intersticijska bolest pluća (rizik za nastanak karcinoma pluća), virusne infekcije (Epstein-Barrin virus za nastanak limfoma, virusi hepatitisa B i C za nastanak hepatocelularnog karcinoma, humani papilomavirus za nastanak cervikalne displazije), izlaganje ultraljubičastim zrakama (za ne-melanomski karcinom kože), hormonski posredovani učinci (hipotetski zaštitni učinak na karcinom ovarija, endometrija i dojke uslijed kraćeg izlaganja hormonima zbog preuranjene menopauze i izbjegavanja egzogene primjene estrogena), sekundarni *sicca* sindrom (za razvoj limfoma), autoimuna bolest štitnjače (za razvoj karcinoma štitnjače) te čimbenici okoliša kao što je pušenje.[48,49,53,54] Unatoč identifikaciji različitih rizičnih čimbenika još uvijek nisu razvijeni specifični algoritmi, odnosno smjernice za probir na tumore u bolesnika sa SLE-om koji bi se razlikovali od probira u općoj populaciji.[55,56]

U skupini bolesnika iz kohorte projekta Euro-Lupus maligni su tumori identificirani kao uzrok smrti u 4/68 bolesnika (6%),[18] u multicentričnoj studiji uzroka smrti u Europi[1] utvrđeni su kao uzrok smrti 8/91 bolesnika (9%), a u našem istraživanju u čak 15/90 bolesnika (17%).[20]

Usprkos prethodnim nalazima više incidencije malignih tumora u bolesnika sa SLE-om u odnosu na opću populaciju, podaci o relativnom riziku smrtnosti od malignih tumora u odnosu na opću populaciju ne upućuju na takvu razliku. Dok je u švedskoj studiji utvrđen povišen rizik umiranja od malignih tumora u odnosu na opću populaciju,[43] u multicentričnoj studiji Bernatsky i suradnika iz grupe SLICC-a nije utvrđen povišen rizik.[5] Te dvije studije su ujedno i jedine koje su kao jedan od ciljeva imale istražiti relativni rizik umiranja od tumora u bolesnika sa SLE-om u odnosu na opću populaciju (uz rizik umiranja od ostalih pojedinačnih uzroka smrti). Objedinjavanjem njihovih rezultata u nedavno objavljenoj meta-analizi nije utvrđen značajno viši rizik umiranja zbog malignih tumora kao ukupne kategorije u odnosu na opću populaciju – izračunat standardizirani omjer smrtnosti iznosi 1,163 (95%-tni CI 0,572-2,363).[4] Ipak, s obzirom da su maligni tumori vrlo heterogena skupina bolesti, za očekivati je da se razlikuju standardizirani omjeri smrtnosti između pojedinih vrsta tumora. To je i utvrđeno u studiji Bernatsky i suradnika[5] u kojoj je posebno izdvojen povišen omjer izgleda smrtnosti od svih hematoloških tumora objedinjenih u zajedničku skupinu (2,1; 95%-tni CI 1,2-3,4), ne-Hodgkinovog limfoma (2,8; 1,2-5,6) i raka pluća (2,3; 1,6-3,0).

U Hrvatskoj nisu dostupni relevantni podaci o učestalosti malignih tumora u bolesnika sa SLE-om. Ipak, u preliminarnom istraživanju našeg centra provedenom na 709 bolesnika s ≥4 ispunjena klasifikacijska kriterija maligni tumor je dijagnosticiran u 4% bolesnika.[57]

Problem (ne)evidentiranja SLE-a kao uzroka smrti

Većina dosadašnjih studija uzroka smrti bolesnika sa SLE-om temeljena je na retrospektivnoj ili (rjeđe) prospektivnoj analizi medicinske dokumentacije – bolničkih i ambulantnih kartona i povijesti bolesti, nalazima obdukcije i na kontaktu s nadležnim liječnikom primarne zdravstvene zaštite.[10] U rezultatima pojedinih istraživanja izraženi su svi uzroci smrti prisutni u pojedinog bolesnika, bez razlikovanja osnovnih i ne-osnovnih (ostalih) uzroka smrti (engl. *underlying and non-underlying causes of death*).[1,18] U rezultatima drugih istraživanja iskazani su osnovni uzroci smrti bez prikaza doprinosa ključnih komorbiditeta.[13,19]

U zemljama u kojima su dostupni podaci iz obrazaca za prijavu smrti tehnički je moguće provesti analizu uzroka smrti na temelju uzroka smrti navedenih u obrascima za pri-

javu, koristeći metodologiju analize višestrukih uzroka smrti (engl. *multiple cause of death analysis*).[58] Ta metodologija podrazumijeva posebno navođenje osnovnih i ne-osnovnih uzroka smrti, a temelji se na ekstrakciji podataka iz obrazaca za prijavu smrti.[59] Do sada su objavljene dvije studije u kojima je navedena metodologija primijenjena – u Brazilu 2012.[60] i u Francuskoj 2014. godine.[61] Iako pristup temeljen isključivo na obrascima za prijavu smrti iz nacionalne ustanove nadležne za vitalnu statistiku u idealnim uvjetima može jamčiti reprezentativnost cijele populacije, a prethodno navedena metodologija potencijalno i dublje razumijevanje patofizioloških procesa (put od osnovnog do neposrednog uzroka smrti), to je teško očekivati iz barem dvaju razloga. Prvi je poražavajuća činjenica da u obrascima za prijavu smrti bolesnika sa SLE-om uključenih u dvije dobro definirane američke kohorte dijagnoza „SLE" nije uopće spomenuta u čak 40% bolesnika,[62] a drugi je činjenica da je za pravilno ispunjavanje obrazaca za prijavu smrti bolesnika sa SLE-om potrebno donijeti ispravnu odluku o osnovnom uzroku smrti.[61] To pretpostavlja adekvatnu opću edukaciju zdravstvenog radnika u ispunjavanju obrazaca i specifično – u razumijevanju odnosa SLE-a i komorbiditeta. U tom kontekstu ne ohrabruje nalaz norveške studije kvalitete ispunjavanja obrazaca za prijavu smrti u bolnici Sveučilišta Akershus u kojoj je čak u 20% umrlih bolesnika utvrđen pogrešan sadržaj i/ili nelogičan slijed dijagnoza u slučaju kada je obrazac ispunjavao liječnik koji nije patolog.[63] Nebilježenje SLE-a kao uzroka smrti u bolesnika umrlih od kardiovaskularnih bolesti, infekcija i tumora onemogućuje prepoznavanje punog utjecaja SLE-a na smrtnost u općoj populaciji, ali i rizika umiranja od pojedinih komorbiditeta u bolesnika sa SLE-om.[61,62]

Sparivanje (engl. *matching*) podataka o bolesnicima sa SLE-om praćenih u reumatološkim centrima i njihovih obrazaca smrti prikupljenih iz nadležne institucije koja prikuplja vitalno-statističke podatke pridonosi kvaliteti podataka o uzrocima smrti u bolesnika sa SLE-om.[62] U skladu s tim je i nalaz našeg istraživanja u kojemu je smrt više od 50% od 90 umrlih bolesnika utvrđena tek nakon sparivanja baze podataka našeg centra s bazom umrlih Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.[20]

Zaključak

Isprepletenost obilježja osnovne bolesti i komorbiditeta prisutna je gotovo u svih bolesnika sa SLE-om, zbog čega je u pojedinom trenutku, pa tako i u trenutku smrti, ponekad teško procjeniti, a pogotovo kvantificirati, razmjer doprinosa osnovne bolesti i komorbiditeta. SLE se opravdano može smatrati uzrokom smrti u svih bolesnika kojima je ranije postavljena dijagnoza SLE-a, ali se u prvom redu u slučaju aktivnosti sistemske bolesti može govoriti o SLE-u kao neposrednom uzroku smrti, dok je u ostalim slučajevima SLE neizravan uzrok smrti. U oba slučaja SLE se kao uzrok smrti nedostatno bilježi. Bilježenje SLE-a u popisu dijagnoza u obrascima za prijavu smrti potrebno je kako bi se omogućila pouzdanija procjena razmjera SLE-a kao uzroka smrti u općoj populaciji. Osim toga, bilježenje SLE-a kao uzroka smrti omogućuje i procjenu udjela bolesnika koji su umrli od „uobičajenih" uzroka smrti (kardiovaskularne i maligne bolesti, infekcije), a u čijoj se podlozi ili pozadini nalazi sistemska autoimuna bolest.

Zahvala

Zahvaljujemo doc. dr. sc. Ranku Stevanoviću i prim. dr. sc. Marijanu Ercegu iz Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo na suradnji u projektu istraživanja uzroka smrti i smrtnosti bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom u našem Zavodu.

Autori izjavljuju da vezano uz ovaj rad nemaju nikakav potencijalni sukob interesa.

LITERATURA

1. *Nossent J, Čikeš N, Kiss E i sur.* Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000–2004: relation to disease activity and damage accrual. Lupus 2007;16:309–17.
2. *Kasitanon N, Louthrenoo W, Sukitawut W, Vichainun R.* Causes of death and prognostic factors in Thai patients with systemic lupus erythematosus. Asian Pac J Allergy Immunol 2002;20:85–91.
3. *Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, Aviña-Zubieta JA.* Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies. Arthritis Care Res 2014;66: 608–16.
4. *Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG.* Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. Lupus 2016;25:727–34.
5. *Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L i sur.* Mortality in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2006;54:2550–7.
6. *Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A i sur.* Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. Am J Med 2006; 119:700–6.
7. *Urowitz MB, Gladman DD.* How to improve morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford) 2000;39: 238–44.
8. *Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA.* The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. Am J Med 1976;60:221–5.
9. *Moss KE, Ioannou Y, Sultan SM, Haq I, Isenberg DA.* Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades. Ann Rheum Dis 2002;61: 409–13.
10. *Abu-Shakra M, Novack V.* Mortality and multiple causes of death in systemic lupus erythematosus – role of the death certificate. J Rheumatol 2012;39:458–60.
11. *Ceccarelli F, Perricone C, Massaro L i sur.* Assessment of disease activity in Systemic Lupus Erythematosus: Lights and shadows. Autoimmun Rev 2015;14:601–8.
12. *Lopez R, Davidson JE, Beeby MD, Egger PJ, Isenberg DA.* Lupus disease activity and the risk of subsequent organ damage and mortality in a large lupus cohort. Rheumatology (Oxford) 2012;51:491–8.
13. *Elfving P, Puolakka K, Kautiainen H, Virta LJ, Pohjolainen T, Kaipiainen-Seppänen O.* Mortality and causes of death among incident cases of systemic lupus erythematosus in Finland 2000–2008. Lupus 2014; 23:1430–4.
14. *Thanou A, Merrill JT.* Top 10 things to know about lupus activity measures. Curr Rheumatol Rep 2013;15:334.
15. *Romero-Diaz J, Isenberg D, Ramsey-Goldman R.* Measures of adult systemic lupus erythematosus: updated version of British Isles Lupus Assessment Group (BILAG 2004), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R), Systemic Lupus Activity Questionnaire for Population Studies (SLAQ), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI). Arthritis Care Res 2011;63 Suppl 11:S37–46.
16. *Griffiths B, Mosca M, Gordon C.* Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. Best Pract Res Clin Rheumatol 2005;19:685–708.
17. *Koh ET, Seow A, Leong KH, Chng HH.* SLE mortality in an oriental population. Lupus 1997;6:27–31.
18. *Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D i sur.* Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: lessons from the "Euro-Lupus Project". Autoimmun Rev 2006;5:180–6.
19. *Kang KY, Kwok SK, Ju JH i sur.* The causes of death in Korean patients with systemic lupus erythematosus over 11 years. Lupus 2011;20: 989–97.
20. *Padjen I.* Analiza uzroka smrti u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom praćenih u tercijarnom bolničkom centru tijekom desetogodišnjeg razdoblja od 2002. do 2011. (disertacija). Zagreb, Hrvatska: Sveučilište u Zagrebu; 2016.
21. *Bosch X, Guilabert A, Pallarés L i sur.* Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. Lupus 2006;15:584–9.
22. *Danza A, Ruiz-Irastorza G.* Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. Lupus 2013;22:1286–94.

23. *Tektonidou MG, Wang Z, Dasgupta A, Ward MM.* Burden of Serious Infections in Adults With Systemic Lupus Erythematosus: A National Population-Based Study, 1996–2011. Arthritis Care Res 2015;67: 1078–85.
24. *Barrett O, Abramovich E, Dreiher J, Novack V, Abu-Shakra M.* Mortality due to sepsis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Isr Med Assoc J 2014;16:634–5.
25. *Doria A, Canova M, Tonon M i sur.* Infections as triggers and complications of systemic lupus erythematosus. Autoimmun Rev 2008;8:24–8.
26. *Santana IU, Gomes Ado N, Lyrio LD, Rios Grassi MF, Santiago MB.* Systemic lupus erythematosus, human papillomavirus infection, cervical pre-malignant and malignant lesions: a systematic review. Clin Rheumatol 2011;30:665–72.
27. *Wang LR, Barber CE, Johnson AS, Barnabe C.* Invasive fungal disease in systemic lupus erythematosus: a systematic review of disease characteristics, risk factors, and prognosis. Semin Arthritis Rheum 2014;44: 325–30.
28. *Bosnić D, Cerovec M, Anić B i sur.* Kriptokokni meningitis kao dijagnostički problem u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom – prikaz slučaja. Liječ Vjesn 2008;130:136–40.
29. *Bosnić D, Barešić M, Anić B i sur.* Rare zoonosis (hemotrophic mycoplasma infection) in a newly diagnosed systemic lupus patient followed by a Nocardia asteroides pneumonia. Braz J Infect Dis 2010;14:92–5.
30. *Navarra SV, Leynes MS.* Infections in systemic lupus erythematosus. Lupus 2010;19:1419–24.
31. *Feldman CH, Hiraki LT, Winkelmayer WC i sur.* Serious infections among adult Medicaid beneficiaries with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. Arthritis Rheum 2015;67:1577–85.
32. *Luijten RK, Cuppen BV, Bijlsma JW, Derksen RH.* Serious infections in systemic lupus erythematosus with a focus on pneumococcal infections. Lupus 2014;23:1512–6.
33. *Yun H, Xie F, Delzell E i sur.* Comparative Risk of Hospitalized Infection Associated With Biologic Agents in Rheumatoid Arthritis Patients Enrolled in Medicare. Arthritis Rheum 2016;68:56–66.
34. *Mikdashi J, Nived O.* Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. Arthritis Res Ther 2015;17:183.
35. *Beça S, Rodríguez-Pintó I, Alba MA, Cervera R, Espinosa G.* Development and validation of a risk calculator to differentiate flares from infections in systemic lupus erythematosus patients with fever. Autoimmun Rev 2015;14:586–93.
36. *Frieri M, Stampfl H.* Systemic lupus erythematosus and atherosclerosis: Review of the literature. Autoimmun Rev 2016;15:16–21.
37. *Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH.* The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. Semin Arthritis Rheum 2013;43:77–95.
38. *Aviña-Zubieta JA, Vostretsova K, De Vera MA, Sayre EC, Choi HK.* The risk of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in systemic lupus erythematosus: A general population-based study. Semin Arthritis Rheum 2015;45:195–201.
39. *Prabu A, Gordon C.* Pulmonary arterial hypertension in SLE: what do we know? Lupus 2013;22:1274–85.
40. *Ballocca F, D'Ascenzo F, Moretti C i sur.* Predictors of cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol 2015;22:1435–41.
41. *McMahon M, Hahn BH, Skaggs BJ.* Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease: prediction and potential for therapeutic intervention. Expert Rev Clin Immunol 2011;7:227–41.
42. *Calvo-Alén J, Toloza SM, Fernández M i sur.* Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXV. Smoking, older age, disease activity, lupus anticoagulant, and glucocorticoid dose as risk factors for the occurrence of venous thrombosis in lupus patients. Arthritis Rheum 2005;52:2060–8.
43. *Björnådal L, Yin L, Granath F i sur.* Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study 1964–95. J Rheumatol 2004;31:713–9.
44. *Chow SL, Chandran V, Fazelzad R, Johnson SR.* Prognostic factors for survival in systemic lupus erythematosus associated pulmonary hypertension. Lupus 2012;21:353–64.
45. *Qian J, Wang Y, Huang C i sur.* Survival and prognostic factors of systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev 2016;15:250–7.
46. *Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C i sur.* The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1996;39:363–9.
47. *Becker-Merok A, Nossent J.* Prevalence, predictors and outcome of vascular damage in systemic lupus erythematosus. Lupus 2009;18: 508–15.
48. *Cao L, Tong H, Xu G i sur.* Systemic lupus erythematous and malignancy risk: a meta-analysis. PloS One 2015;10:e0122964.
49. *Mao S, Shen H, Zhang J.* Systemic lupus erythematosus and malignancies risk. J Cancer Res Clin Oncol 2016;142:253–62.
50. *Ehrenfeld M, Abu-Shakra M, Buskila D, Shoenfeld Y.* The dual association between lymphoma and autoimmunity. Blood Cells Mol Dis 2001; 27:750–6.
51. *Turesson C, Matteson EL.* Malignancy as a comorbidity in rheumatic diseases. Rheumatology (Oxford) 2013;52:5–14.
52. *Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Labrecque J i sur.* Cancer risk in systemic lupus: An updated international multi-centre cohort study. J Autoimmun 2013;42:130–5.
53. *Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke AE.* Malignancy in systemic lupus erythematosus: what have we learned? Best Pract Res Clin Rheumatol 2009;23:539–47.
54. *Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L i sur.* An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2005;52: 1481–90.
55. *Tessier-Cloutier B, Clarke AE, Pineau CA i sur.* What investigations are needed to optimally monitor for malignancies in SLE? Lupus 2015; 24:781–7.
56. *Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J i sur.* EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. Ann Rheum Dis 2008;67:195–205.
57. *Davidović M, Padjen I, Cerovec M i sur.* Učestalost tumora u bolesnika sa sustavnim eritemskim lupusom. Reumatizam 2011;58:158.
58. *Israel RA, Rosenberg HM, Curtin LR.* Analytical potential for multiple cause-of-death data. Am J Epidemiol 1986;124:161–79.
59. *Milinović D, Baklaić Ž, Ćorić T, ur.* Priručnik o popunjavanju potvrde o smrti. Zagreb, Hrvatska: Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi, Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2011.
60. *Souza DC, Santo AH, Sato EI.* Mortality profile related to systemic lupus erythematosus: a multiple cause-of-death analysis. J Rheumatol 2012;39:496–503.
61. *Thomas G, Mancini J, Jourde-Chiche N i sur.* Mortality associated with systemic lupus erythematosus in France assessed by multiple-cause-of--death analysis. Arthritis Rheumatol 2014;66:2503–11.
62. *Calvo-Alén J, Alarcón GS, Campbell R, Fernández M, Reveille JD, Cooper GS.* Lack of recording of systemic lupus erythematosus in the death certificates of lupus patients. Rheumatology (Oxford) 2005;44: 1186–9.
63. *Alfsen GC, Lyckander LG, Lindboe AW, Svaar H.* Quality control of deaths in hospitals. Tidsskr Nor Lægeforen 2010;130:476–9.

POSTUPNICI ZA PERIPROCEDURALNO ZBRINJAVANJE I ZBRINJAVANJE KRVARENJA U BOLESNIKA LIJEČENIH NOVIM ORALNIM ANTIKOAGULANTNIM LIJEKOVIMA

ALGORITHMS FOR PERIPROCEDURAL MANAGEMENT AND MANAGEMENT OF BLEEDING IN PATIENTS TREATED WITH NON-VITAMIN K ORAL ANTICOAGULANTS

IVAN GORNIK, INGRID PRKAČIN, VIŠNJA NESEK ADAM, VLATKO GRABOVAC, VANJA GILJAČA, ALJOŠA ŠIKIĆ*

Deskriptori: Antikoagulansi – neželjeni učinci, terapijska primjena; Peroralna primjena; Vitamin K – antagonisti; Varfarin – neželjeni učinci, terapijska primjena; Fibrilacija atrija – farmakoterapija, komplikacije; Moždani udar – etiologija, prevencija; Venska tromboembolija – farmakoterapija, prevencija; Krvarenje – etiologija, prevencija; Glomerularna filtracija; Kreatinin – u krvi; Hitna stanja; Prijeoperacijsko zbrinjavanje; Postupnici

Sažetak. Cilj terapije antagonistima vitamina K (varfarin) i novim oralnim antikoagulantnim lijekovima (NOAK-ima) jesu prevencija moždanog udara i drugih embolija kod bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija te liječenje i prevencija venske tromboembolije. Kod svih bolesnika potrebno je odrediti bubrežnu funkciju klirensom kreatina jer o tome ovise izbor i doziranje NOAK-a. Izuzetno je važno obratiti pozornost na starije bolesnike s brojnim pridruženim stanjima i interakcijama lijekova zbog velike učestalosti neuroloških simptoma i lošijeg ishoda. Oralno antikoagulantno liječenje izazov je, posebno u stanjima nenamjernog predoziranja lijeka, u krvarenjima ili u stanjima hitnoga prijeoperacijskog zbrinjavanja. Zbog sve većeg broja bolesnika koji uzimaju NOAK-e osnovana je 2015. godine ekspertna grupa specijalista hitne medicine koja je u listopadu 2015. održala u Zagrebu Konsenzusnu konferenciju radi donošenja postupnika za prijeoperacijsko zbrinjavanje i zbrinjavanje bolesnika u hitnim stanjima koji uzimaju NOAK-e u Hrvatskoj.

Descriptors: Anticoagulants – adverse effects, therapeutic use; Administration, oral; Vitamin K – antagonists and inhibitors; Warfarin – adverse effects, therapeutic use; Atrial fibrillation – complications, drug therapy; Stroke – etiology, prevention and control; Venous thromboembolism – drug therapy, prevention and control; Hemorrhage – etiology, prevention; Glomerular filtration rate; Creatinine – blood; Emergencies; Preoperative care; Algorithms

Summary. The goal of therapy with vitamin K antagonists (warfarin), and new direct oral anticoagulant drugs (NOAC or DOAC) is the prevention of stroke and embolic events in patients with non-valvular atrial fibrillation and treatment and prevention of venous thromboembolism. In all cases it is necessary to determine renal function with creatinine clearance because it determines the choice and dosage of NOAC's. It is extremely important to pay attention to older patients with a number of associated conditions and drug interactions, with a high incidence of neurological symptoms and worse outcomes. Oral anticoagulation can represent a challenge, especially in cases of drug overdose or emergencies such as bleeding and need for urgent surgery. The need for the guidelines has emerged during the last years because of new classes of oral anticoagulants being prescribed more frequently. The expert working group of emergency specialists was formed and gathered on Consensus Conference in October 2015 in Zagreb, to design guidelines for the patients with NOAC therapy and provides details of preoperative management and managements in emergency conditions.

Liječ Vjesn 2017;139:67–71

Saznanja o sve većoj upotrebi novih antikoagulantnih lijekova u liječenju bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija i venskom tromboembolijom nalažu potrebu izrade postupnika za zbrinjavanje u slučaju komplikacija, kao i u prijeoperacijskim uvjetima u hitnim službama.

Fibrilacija atrija najčešći je poremećaj srčanog ritma koji se dijagnosticira u hitnim službama.

U bolesnika s FA postoji sklonost nastanku tromba u lijevom atriju – posebno u aurikuli. Najvažniji rizik povezan s fibrilacijom atrija (FA) jest mogućnost nastanka moždanog udara[1] pa je antikoagulantna terapija radi prevencije moždanog udara ključna u ovih bolesnika. Jednako važne indikacije za antikoagulantnu terapiju jesu liječenje i prevencija duboke venske tromboze i plućne tromboembolije.[2] Prvi lijek koji je široko primjenjivan u te svrhe jest varfarin, prvotno upotrebljavan kao rodenticid, a od 1955. g. primjenjuje se u humanoj medicini. Nadzor učinka liječenja varfarinom provodi se mjerenjem razine INR-a (*international normalised ratio* ili omjer normalizacije) i izuzetno je bitan

* **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Ivan Gornik, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Merkur** (prof. dr. sc. Ingrid Prkačin, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Sveti Duh** (doc. dr. sc. Višnja Nesek Adam, dr. med.), **KB Dubrava** (Vlatko Grabovac, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (Vanja Giljača, dr. med.), **KBC Sestre milosrdnice** (Aljoša Šikić, dr. med.)

Drugi sudionici Konsenzusne konferencije: Petar Stapar (OB Koprivnica), Duško Cerovec (SB Krapinske Toplice), Karlo Stanić (SB Thalassotherapia, Opatija), Ivo Blaće (OB Šibenik), Anto Lukenda (OB Slavonski Brod), Dragan Slunjski (OB Varaždin), Ana Jurin Martić (OB Čakovec), Ivanka Jelić (OB Gospić), Davorka Špišić-Treuršić (OB Sisak), mr. sc. Mirjana Petrović (OB Vinkovci), Vlasta Soukup-Podravec (OB Bjelovar), Edi Karuc (OB Zadar), Mario Ilić (OB Dubrovnik), doc. dr. sc. Kristina Selthofer Relatić (Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek), Stanislav Glumbić (OB Virovitica)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. I. Gornik, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: ivan.gornik@kbc-zagreb.hr

Primljeno 17. veljače 2016., prihvaćeno 6. veljače 2017.

radi prilagođavanja doze zbog nepredvidivog učinka lijeka, brojnih interakcija s drugim lijekovima, interakcija s hranom, genetskog polimorfizma, kao i sporog nastupa djelovanja uz produljen učinak nakon izostavljanja lijeka.[3]

Ciljnu vrijednost INR-a između 2 i 3,5 potrebno je dostići u 70% mjerenja, što postiže tek oko 10% pacijenata. Rizik od ishemijskoga moždanog udara značajno se povisuje kada je vrijednost INR-a < 2,0; rizik od krvarenja raste kada je vrijednost INR-a > 3,5, a pri ocjeni rizika od krvarenja služimo se procjenom HAS-BLED.[4–5] Najveći broj hitnih hospitalizacija vezan je upravo uz terapiju varfarinom (20%), posebno u starijih bolesnika koji istodobno uzimaju nesteroidne antireumatike ili antibiotike poput ciprofloksacina.[6]

Prilikom praćenja bolesnika s fibrilacijom atrija i bolesnika liječenih zbog tromboembolije pokazano je da se nizak postotak vremena u ciljnoj vrijednosti INR-a (TTR – *time in therapeutic range* ispod 60%) povezuje s lošijim ishodima nego visoki TTR bilo da je u pitanju moždani udar, krvarenje ili smrt.[7] Stoga je razumno htijenje za otkrivanje idealnog oralnog antikoagulansa koji bi imao ove karakteristike: fiksno doziranje, širok terapijski raspon, predvidiv učinak, bez rutinskog monitoriranja. Novi (direktni) oralni antikoagulansi imaju upravo takve karakteristike: imaju fiksno doziranje, drugačiji mehanizam utjecaja na koagulacijski sustav od varfarina pa nije potrebno rutinsko praćenje INR-a, imaju brz nastup djelovanja, postoji znatno manje interakcija s drugim lijekovima nego prilikom liječenja varfarinom, dijetna ograničenja nisu potrebna, a djeluju i kraće od varfarina.[8,9]

Danas raspolažemo s 4 takva lijeka: dabigatran, rivaroksaban, apiksaban i edoksaban. Ciljno mjesto djelovanja NOAK-a nije isto: za dabigatran je trombin, za ostale je aktivirani faktor X. Faktor Xa ima ključnu ulogu u procesu koagulacije – svaka molekula faktora Xa generira oko 1000 molekula trombina. Apiksaban i dabigatran uzimaju se dvaput na dan, dok se rivaroksaban i edoksaban uzimaju jedanput na dan. U pojedinačnim studijama do 2014. godine dokazano je da su svi NOAK-i jednako učinkoviti kao varfarin u prevenciji moždanog udara i arterijske embolije, a svi imaju manju učestalost fatalnih krvarenja (za 50%), intrakranijalnih krvarenja (za 33%), krvarenja u kritične organe (za 31%) i manju smrtnost od bilo kojeg uzroka (15%).[10–14]

Metaanaliza Caldeira i suradnika 2015. godine o učinkovitosti i sigurnosti NOAK-a potvrdila je to na više od 100.000 bolesnika, a ako se javi krvarenje uz primjenu NOAK-a, klinički je manje izraženo i ima blaži tijek.[15]

Svi NOAK-i u određenim se postocima odstranjuju putem bubrega (bubrežni klirens za dabigatran je > 80%, za edoksaban 50%, rivaroksaban 35%, za apiksaban 25%), stoga se preporučuje da prije započinjanja antikoagulantnog liječenja odredimo bubrežnu funkciju procjenom glomerularne filtracije.[16]

Iako imaju brojne prednosti pred varfarinom, NOAK-i ga ne mogu zamijeniti u svim indikacijama, ponajprije u antikoagulaciji bolesnika s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima. Budući da su studije s NOAK-ima pokazale veći broj komplikacija u usporedbi s varfarinom, u ovih bolesnika varfarin je i dalje jedina opcija. Za neke indikacije, npr. antifosfolipidni sindrom i nasljednu trombofiliju, varfarin je također terapija izbora jer nema dokaza za prednost NOAK-a, dok je u bolesnika s malignim bolestima i trombozom antikoagulantni lijek izbora i dalje niskomolekularni heparin.[2] Zasad još visoka cijena NOAK-a limitirajući je čimbenik primjene u bilo kojoj indikaciji, posebno u Hrvatskoj.

S obzirom na sve veći broj bolesnika koji uzimaju NOAK-e, čini se razumnom izrada postupnika za zbrinjavanje ovih bolesnika u hitnim slučajevima (trauma, krvarenje iz probavnog trakta), kao i u prijeoperacijskom zbrinjavanju (uključujući ginekološke zahvate, ORL zahvate, oftalmološke, prije bronhoskopije, vađenja zuba...) ove brzo rastuće skupine bolesnika. Stoga je 2015. godine osnovana ekspertna grupa specijalista hitne medicine koja je u listopadu 2015. održala u Zagrebu Stručni sastanak o zbrinjavanju krvarenja bolesnika liječenih novim oralnim antikoagulansima. Donesen je Konsenzus o izradi postupnika za prijeoperacijsko zbrinjavanje i zbrinjavanje krvarenja u bolesnika koji uzimaju NOAK-e u Hrvatskoj. U radu prikazujemo preporuke o zbrinjavanju ove rastuće skupine bolesnika u hitnim službama koje smo podijelili na nekoliko poglavlja: Prekid liječenja NOAK-om prije planiranoga kirurškog zahvata ili invazivnog postupka,[17] Zbrinjavanje bolesnika prije hitnoga kirurškog zahvata ili hitnog invazivnog postupka,[18–19] Nastavak uzimanja NOAK-a nakon kirurškog zahvata ili invazivnog postupka,[20] Zbrinjavanje krvarenja u bolesnika liječenih novim oralnim antikoagulansima,[21] Reverzija učinaka NOAK-a specifičnim lijekovima.[22–23]

Prekid liječenja NOAK-om prije PLANIRANOGA kirurškog zahvata ili invazivnog postupka

Ako se uoči planiranoga („hladnog“) zahvata prekida terapija NOAK-om, za vrijeme tog prekida NIJE potrebno premošćivanje (*bridgeing*) niskomolekularnim heparinom.

Vrijeme prekida uzimanja NOAK-a ovisi o očekivanom riziku od krvarenja i bubrežnoj funkciji. Očekivani rizik od krvarenja tijekom planiranih zahvata prikazan je u tablici 1.

Za zahvate s minimalnim rizikom od krvarenja nije potrebno prekidati terapiju NOAK-om. Idealno je planirati

Tablica 1. *Klasifikacija planiranih zahvata prema riziku od krvarenja*
Table 1. *Classification of planned procedures according to bleeding risk*

Minimalni rizik / Minimal risk	Umjereni rizik od krvarenja Low bleeding risk	Visoki rizik od krvarenja High bleeding risk
Mali kirurški zahvati, npr. incizija apscesa, ekscizija nevusa / Minimal surgery, i.e. abscess incision, small cutaneous excision	Endoskopija s biopsijom / Endoscopy with biopsy	Kompleksna ljevostrana ablacija / Complex left ablation
Endoskopija bez biopsije / Endoscopy without biopsy	Biopsija prostate / Prostate biopsy	Spinalna ili epiduralna anestezija / Spinal or epidural anaesthesia
Stomatološki zahvati / Dental procedures	Biopsija mokraćnog mjehura / Urinary bladder biopsy	Lumbalna punkcija / Lumbar puncture
– ekstrakcija 1-og do 3-ju zuba / 1 to 3 teeth extraction	Angiografija / Angiography	Torakalna kirurgija / Thoracic surgery
– parodontalna kirurgija / paradontal surgery	Implantacija elektrostimulatora / Pace-maker implantation	Abdominalna kirurgija / Abdominal surgery
– incizija apscesa / abscess incision	Elektrofiziološke studije / Electrophysiological studies	Veliki ortopedski zahvati / Major orthopaedic surgery
Oftalmološki zahvati / Ophthalmology procedures	Radiofrekventna ablacija zbog SVPT-a / RF ablation for SVPT	Biopsija jetre / Liver biopsy
– zahvat zbog katarakte / cataract procedures		Biopsija bubrega / Kidney biopsy
– zahvati zbog glaukoma / glaucoma procedures		Transuretralna resekcija prostate / Transurethral prostate biopsy

kirurški zahvat u vrijeme najniže koncentracije lijeka (12 – 24 sata nakon prethodne doze) te ponovo započeti 6 sati nakon zahvata.

Za zahvate s umjerenim i visokim rizikom prekida se terapija ovisno o bubrežnoj funkciji, kako je prikazano u tablici 2.

Procjena bubrežne funkcije (e-GFR ili *estimated glomerular filtration rate*) izračunava se prema Cockcroft--Gaultovoj formuli (jer je ona upotrijebljena u studijama s NOAK-ima). Mi predlažemo određivanje e-GFR-a formulom MDRD ili formulom CKD-EPI.

Zbrinjavanje bolesnika prije HITNOGA kirurškog zahvata ili hitnog invazivnog postupka

Postupak s bolesnikom koji je na terapiji NOAK-om, a potreban mu je hitni zahvat ovisi o vremenu uzimanja posljednje doze NOAK-a, bubrežnoj funkciji i mogućnosti odgode zahvata.

Određivanje bubrežne funkcije (mjerenje serumskog kreatinina i procjena glomerularne filtracije, tj. eGFR-a) i antikoagulantnog učinka (tablica 3.) nezaobilazno je u planiranju zbrinjavanja. Za bolesnike liječene dabigatranom preporučuje se određivanje aPTV-a, čije produljeno vrijeme upućuje na prisutan klinički značajan antikoagulantni učinak lijeka. Za bolesnike liječene rivaroksabanom preporučuje se određivanje neoplastinskog PV-a. Anti-Xa-testovi nisu široko dostupni i nije određena sigurna vrijednost pri kojoj se može bez povećanog rizika pristupiti zahvatu.

Ako je moguće, zahvat je potrebno odgoditi najmanje 12 sati od uzimanja posljednje doze lijeka. Idealno je zahvatu pristupiti kad se normalizira vrijednost aPTV-a (bolesnici koji uzimaju dabigatran), odnosno neoplastinskog PV-a (bolesnici koji uzimaju rivaroksaban). Rizik od krvarenja najveći je 2 – 4 sata nakon uzimanja posljednje doze NOAK-a.

Za hitne zahvate tipa emergencije, kada postoji znatna antikoagulantna aktivnost, treba razmotriti reverziju antikoagulantnog učinka (vidi odjeljak o zbrinjavanju krvarenja).

Tablica 2. *Uzimanje posljednje doze NOAK-a prije planiranoga kirurškog zahvata, ovisno o riziku od krvarenja i bubrežnoj funkciji*
Table 2. *Timing of stopping NOAC before planned procedures, according to bleeding risk and renal function.*

Bubrežna funkcija (e-GFR) Renal function (e-GFR)	Dabigatran		Rivaroksaban, apiksaban, edoksaban Rivaroxaban, apixaban, edoxaban	
	Umjereni rizik Low risk	Visoki rizik High risk	Umjereni rizik Low risk	Visoki rizik High risk
> 80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
50 – 80 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h
30 – 50 ml/min	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h
15 – 30 ml/min	–	–	≥ 36 h	≥ 48 h

e-GFR – procijenjena glomerularna filtracija / estimated glomerular filtration rate; umjereni rizik / low risk – zahvati s predvidljivim niskim rizikom od krvarenja / procedures with estimated low bleeding risk; visoki rizik / high risk – zahvati s predvidljivim visokim rizikom od krvarenja / procedures with estimated high bleeding risk

Nastavak uzimanja NOAK-a nakon kirurškog zahvata ili invazivnog postupka

Uzimanje NOAK-a valja nastaviti što prije, tj. kada to klinička situacija dopušta i kada je rizik od komplikacija (krvarenja) dovoljno smanjen.

U procjeni rizika od krvarenja nakon učinjene operacije ili zahvata potrebno je konzultirati se s operaterom prije ponovnog uvođenja NOAK-a.

U bolesnika s niskim rizikom od krvarenja moguće je nastaviti terapiju NOAK-om uvečer prvi poslijeoperacijski dan.

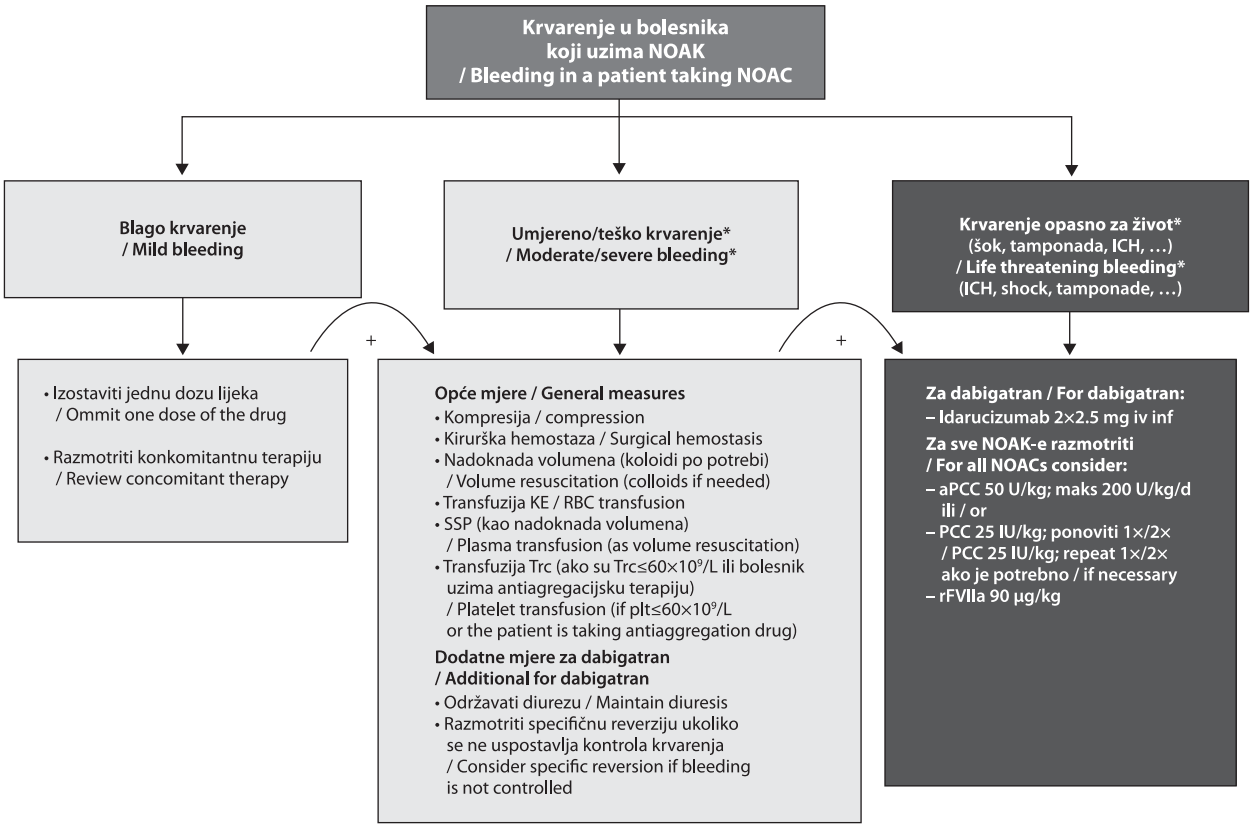
U bolesnika s povišenim rizikom od krvarenja potrebno je odgoditi ponovno uvođenje NOAK-a za 48 – 72 sata, tj. do smanjenja rizika od krvarenja.

Tablica 3. *Koagulacijski testovi za procjenu antikoagulantnog učinka NOAK-a prije hitnoga kirurškog zahvata*
Table 3. *Coagulation tests for estimation of anticoagulant effects of NOACs before emergency procedures*

	Dabigatran	Rivaroksaban / Rivaroxaban	Apiksaban / Apixaban	Edoksaban / Edoxaban
Vršna koncentracija / Peak concentration	2 h nakon unosa / 2h after dose	2 – 4 h nakon unosa / 2–4h after dose	1 – 4 h nakon unosa / 1–4h after dose	1 – 2 h nakon unosa / 1–2h after dose
Najniža koncentracija / Low concentration	12 – 24 h nakon unosa / 12–24h after last dose	16 – 24 h nakon unosa / 16–24h after last dose	12 – 24 h nakon unosa / 12–24h after last dose	12 – 24 h nakon unosa / 12–24h after last dose
PV / PT	Nije koristan / Not useful	Produljen neoplastinski PV upućuje na prisutan antikoagulantni učinak / Prolonged neoplastin PT suggests presence of anticoagulant effect	Nije koristan / Not useful	Nije koristan / Not useful
aPTV / aPTT	Produljen aPTV upućuje na prisutan antikoagulantni učinak / Prolonged aPTT suggests presence of anticoagulant effect	Nije koristan / Not useful	Nije koristan / Not useful	Nije koristan / Not useful
INR	Nije koristan / Not useful	Nije koristan / Not useful	Nije koristan / Not useful	Nije koristan / Not useful
dTT (Hemoclot)	Dobro korelira s koncentracijom lijeka* / Correlates well with drug concentrations *	Nije koristan / Not useful	Nije koristan / Not useful	Nije koristan / Not useful
Anti-Xa	Nije koristan / Not useful	Kvantitativan,** potrebna je kalibracija za lijek, sigurne vrijednosti nisu ustanovljene / Quantitative **, needs calibration for each drug, safe limits have not been established		

* test detektira i vrlo niske koncentracije lijeka; test uglavnom nije u rutinskoj upotrebi u RH / the test detects very small concentrations of the drug; not in routine use in Croatia

** test često nije u rutinskoj upotrebi u RH, nije preporučljiv za perioperacijsko zbrinjavanje bolesnika na NOAK-u / the test is not in routine use in Croatia; not recommended for perioperative management of patients on NOACs



* Procjena težine krvarenja i ugroženosti bolesnika ne ovisi o kriterijima u kliničkim studijama. Težinu krvarenja procjenjuje liječnik koji zbrinjava na temelju specifične kliničke situacije i raspoloživih informacija
/ Estimation of bleeding severity and patient risk does not depend on the criteria from clinical trials, but on the estimation of the managing physician based on clinical situation and available information

Slika 1. *Postupnik zbrinjavanja krvarenja u bolesnika koji uzimaju NOAK (prilagođeno prema ref. 8.)*
Figure 1. *Algorithm for management of bleeding in patients taking NOACs*

Ako se uvođenje antikoagulantne terapije odgađa više od 24 sata, potrebno je započeti s prevencijom duboke venske tromboze/plućne embolije prema lokalnom protokolu, preporučljivo istim NOAK-om koji će biti upotrijebljen i za antikoagulantnu terapiju. Ako je skor CHADS viši od 4 i prekinuto je davanje NOAK-a dulje od 5 dana, potrebno je uvesti niskomolekularni heparin.

Zbrinjavanje krvarenja u bolesnika liječenih novim oralnim antikoagulansima

Postupak ovisi o naravi krvarenja, bubrežnoj funkciji i vremenu uzimanja posljednje doze lijeka. Kod krvarenja obvezatno je privremeno prekinuti ili odgoditi uzimanje NOAK-a.

Uvijek je potrebno provesti opće mjere zaustavljanja krvarenja:

- lokalnu kompresiju,
- kiruršku obradu,
- nadoknadu volumena,
- korekciju broja trombocita,
- održavanje diureze,
- primjenu koncentrata eritrocita.

Određivanje bubrežne funkcije (mjerenje serumskog kreatinina te procjena glomerularne filtracije) i antikoagulantnog učinka (aPTV za dabigatran, neoplastinski PV za rivaroksaban, anti-X-a za apiksaban i edoksaban) potrebno je u planiranju zbrinjavanja, no to ovisi o mogućnostima dostupnog laboratorija.

Osim uobičajene laboratorijske analize postoji i specifičan test – Hemoclot za određivanje rezidualne aktivnosti/koncentracije dabigatrana. Smatra se da je koncentracija < 30 ng/ml sigurna ako je potrebna hitna operacija.

U bolesnika s minimalnim i blagim krvarenjem (blaga epistaksa, površinske ili manje ozljede i sl.) dovoljno je izostaviti jednu ili dvije doze lijeka.

Za umjerena i teža krvarenja valja upotrijebiti opće mjere (slika 1.) te razmotriti dodatne mjere, a za bolesnike liječene dabigatranom i reverziju učinka lijeka specifičnim agensom.

Ako se općim mjerama ne uspostavlja kontrola krvarenja i u krvarenjima koja ugrožavaju život (intrakranijalna krvarenja, perikardijalni hematom, hemoragični šok), potrebno je razmotriti reverziju učinka NOAK-a specifičnim reverznim agensom (vidi sljedeći odlomak), a ako takav nije dostupan, primjenom (aktiviranog) koncentrata protrombinskog kompleksa (FEIBA, Octaplex). Ako se ne postigne kontrola krvarenja, može se pokušati i s primjenom aktiviranog faktora sedam (aFVII-NovoSeven) radi smanjenja intenziteta krvarenja.[8]

Ako je potreban neodgodiv kirurški zahvat, reverzija učinaka NOAK-a može se postići koncentratom protrombinskog kompleksa, odnosno specifičnim agensom za dabigatran.

Ako je posljednja doza NOAK-a uzeta u 2 do 4 sata od dolaska bolesnika u hitnu službu, dolazi u obzir primjena aktivnog ugljena peroralno radi smanjenja apsorpcije.

Reverzija učinaka NOAK-a specifičnim lijekovima

Ako je bolesnik liječen dabigatranom zbog nekontroliranog krvarenja ili krvarenja koje ugrožava život ili neodgodivoga kirurškog zahvata, indicirano je primijeniti idarucizumab (Praxbind) koji je specifični antidot (humanizirani Fab). Preporučena je doza 5 g, odnosno dvije kratke infuzije bočica po 2,5 g/50 ml iv. Nije potrebna prilagodba doze idarucizumaba kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti, oštećenjem jetre ili kod starijih bolesnika.

Jedna doza specifičnoga reverznog agensa idarucizumaba (Praxbind) praktički trenutačno, potpuno i protrahirano (tijekom 12 sati) poništava učinke dabigatrana na sustav koagulacije.[23,24] Također, reverzni agens nema prokoagulantnog učinka, a ni drugih učinaka na sustav koagulacije pa je u slučaju potrebe moguće primjenjivati druge krvne pripravke bez rizika od interakcija.[23,24]

Procjena potrebe za reverzijom učinka dabigatrana ostaje u domeni liječnika koji zbrinjava hitnog bolesnika. To uključuje procjenu težine krvarenja i ugroženosti bolesnika, koje je teško kvantificirati i objektivizirati pa će klinička procjena ostati temelj odluke. Potreba za čekanjem laboratorijskih nalaza također treba biti procijenjena pa je nedvojbeno i opravdano da će se u ugroženog bolesnika za reverzijom posegnuti i bez laboratorijske potvrde antikoagulantnog učinka, npr. pri politraumi ili intrakranijalnom krvarenju.

LITERATURA

1. *Lip GH, Lane DA.* Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review. JAMA 2015;313:1950–62.
2. *Kearon C, Akl EA, Ornelas J i sur.* Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016;149: 315–52.
3. *Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT i sur.* Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. Arch Intern Med 2010;170:1433–41.
4. *Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJ, Lip GY.* A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest 2010;138:1093–100.
5. *Razouki Z, Ozonoff A, Zhao S i sur.* Improving quality measurement for anticoagulation: adding international normalized ratio variability to percent time in therapeutic range. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2014;7:664–9.
6. *Prkacin I, Cerkez-Habek J.* Adverse drug events with warfarin in older patients. Thromb Rese 2014;133:S46.
7. *Lind M, Fahlen M, Kosiborod M i sur.* Variability of INR and its relationship with mortality, stroke, bleeding and hospitalisations in patients with atrial fibrillation. Thromb Res 2012;129:32–5.
8. *Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M i sur.* European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2013;15: 625–51.
9. *Hellwig T, Gulseth M.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with new oral anticoagulants: what do they mean for patients with atrial fibrillation? Ann Pharmacother 2013:47:1478–87.
10. *Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S i sur.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361(12):1139–51.
11. *ROCKET AF Study Investigators.* Rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. Am Heart J 2010;159:340–347.
12. *Patel MR, Mahaffey KW, Garg J i sur.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365(10):883–91.
13. *Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ i sur.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365(11): 981–92.
14. *Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E i sur.* Endoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl Med J 2013;369:2093–104.
15. *Caldeira D, Rodrigues FB, Barra M i sur.* Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Major Bleeding-related Fatality in Patients With Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review and Meta-Analysis. Heart 2015;101(15):1204–11.
16. *Camm AJ, Lip GYH, Caterina RD i sur.* 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation – developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Europace 2012;14:1385–413.
17. *Davidson JF, Sharma D, Chatterjee AB, Bellinger CR.* Myths and Legends: Vitamin K Antagonists have a better safety profile than direct oral antikoagulants in patients undergoing bronchoscopic procedures. Clin Pulm Med 2015;22(5):255–7.
18. *Eerenberg ES, Middeldorp S, Levi M, Lensing AW, Buller HR.* Clinical impact and course of major bleeding with rivaroxaban and vitamin K antagonists. J Thromb Haem 2015; AOP: 10.1111/jth.13051.
19. *Abraham NS, Singh S, Alexander GC i sur.* Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: a population based cohort study. Br Med J 2015;350:h1857.
20. *Qureshi W, Mittal C, Patsias I i sur.* Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. Am J Cardiol 2014;113:662–8.
21. *Guerrouij M, Uppal CS, Alklabi A, Douketis JD.* The clinical impact of bleeding during oral anticoagulant therapy: assessment of morbidity, mortality and post-bleed anticoagulant management. J Thromb Thrombolysis 2011;31:419–23.
22. *Mo Y, Yam FK.* Recent advances in the development of specific antidotes for target-specific oral anticoagulants. Pharmacotherapy 2015; 35:198–207.
23. *Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J i sur.* Idarucizumab for dabigatran reversal. N Engl Med J 2015;373:511–20.
24. *Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, Weitz JI.* Idarucizumab: The Antidote for Reversal of Dabigatran. Circulation 2015;132:2412–22.

ODREĐIVANJE GRADUSA ADENOKARCINOMA PROSTATE PREMA KLASIFIKACIJI SVJETSKE ZDRAVSTVENE ORGANIZACIJE IZ 2016. GODINE

PROSTATIC ADENOCARCINOMA GRADING SYSTEM ACCORDING TO 2016 WORLD HEALTH ORGANIZATION CLASSIFICATION OF TUMORS

BOŽO KRUŠLIN, TIHANA DŽOMBETA, DAVOR TOMAS, MONIKA ULAMEC*

Deskriptori: Adenokarcinom – patologija; Tumori prostate – klasifikacija, patologija; Gradus tumora – metode

Sažetak. Kao mjerilo diferenciranosti adenokarcinoma prostate služi određivanje gradusa prema Gleasonovu sustavu, koji se temelji na najzastupljenijem obrascu rasta (primarni Gleasonov broj/gradus) i sljedećem obrascu rasta prema zastupljenosti (sekundarni Gleasonov broj/gradus). Gradus se izražava u obliku zbroja primarnog i sekundarnog obrasca, a može iznositi od 2 do 10. Ubrzo nakon uspostave Gleasonova sustava u praksi su uočeni nedostaci te su najčešći zbrojevi koji se pojavljuju 6 (3 + 3) i 7 (3 + 4 ili 4 + 3). Tijekom godina izvorni je Gleasonov sustav doživio nekoliko promjena, a u novoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije iz 2016. g. prihvaćen je sustav koji uključuje 5 skupina gradusa, jednostavniji je za primjenu i bolje korelira s prognozom i terapijskim potrebama prilikom liječenja pacijenata. U ovome preglednom članku opisuju se razlike između starog i novog sustava određivanja gradusa adenokarcinoma prostate.

Descriptors: Adenocarcinoma – pathology; Prostatic neoplasms – classification, pathology; Neoplasm grading – methods

Summary. Gleason score, a measure of tumor differentiation, is a standard part of prostatic adenocarcinoma pathology report. It represents the sum of the most common and the second most common histological patterns in tumor, and can have a score of 2 to 10. After the introduction of Gleason grading system, some disadvantages were noted in routine practice. The most commonly used patterns were 6 (3+3) and 7 (3+4 or 4+3). Over the years, the Gleason grading system underwent a few revisions. In the current 2016 WHO classification, a five-grade group system was accepted, which is easier to apply and has a much better correlation to prognosis and therapeutic needs of patients. The major differences between old and new grading systems are specified in this review.

Liječ Vjesn 2017;139:72–75

Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća gradus adenokarcinoma prostate određuje se prema Gleasonovu sustavu koji je osmišljen u razdoblju od 1966. do 1974. godine.[1,2] Sustav se temelji na arhitekturalnim obilježjima i izgledu tumorskih žlijezda na malom i srednjem povećanju svjetlosnog mikroskopa. Prema Gleasonovu sustavu, razlikujemo pet histoloških obrazaca rasta ili gradusa (engl. *Gleason pattern/grade*) koji se označavaju brojevima od 1 do 5, pri čemu manji broj znači bolji stupanj diferenciranosti.[1,2] Gleason i sur. pokazali su da prognoza karcinoma prostate korelira sa zbrojem dviju najzastupljenijih komponenata tumora. Stoga u svakoj biopsiji u kojoj se nađe karcinom prostate treba odrediti Gleasonov gradus za dva najzastupljenija histološka obrasca (primarni i sekundarni).[2] Zbrajanjem vrijednosti primarnog i sekundarnog obrasca dobije se Gleasonov zbroj (engl. *Gleason score/sum*) koji teoretski može biti od 2 do 10, a u praksi je najčešće između 6 i 10. Gleasonovi zbrojevi primarnog i sekundarnog gradusa određuju se na svim vrstama uzoraka tkiva prostate, uključujući biopsiju iglom, transuretralnu resekciju, enukleaciju i radikalnu prostatektomiju. Gleasonov je sustav doživio nekoliko promjena, međutim, održao se do danas i navodi se i u novoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2016. godine.[3,4,5–9]

Shema koja pregledno prikazuje način određivanja gradusa i potječe iz originalnih radova Gleasona i sur. može se naći u brojnim publikacijama, uključujući i klasifikacije SZO-a.[2,3,6,7] Sustav ima i određene manjkavosti obrazložene u brojnim radovima.[4,8,9,10] Tako postoji 25 potencijalnih zbrojeva (1 + 1, 1 + 2, 1 + 3, 1 + 4, 1 + 5, 2 + 1 itd.), ali se većina ne rabi. Najmanji zbroj koji se rabi u praksi zapravo je 6 iako se nalazi u sredini skale koja iznosi od 2 do 10. To katkad znači potencijalno preradikalno liječenje indolentnog tumora. Osim toga različiti zbrojevi neopravdano su grupirani u istu skupinu, na temelju pretpostavke da imaju sličnu prognozu (npr. 3 + 4 i 4 + 3), a kasniji su radovi pokazali da karcinomi gradusa 7 (4 + 3) imaju lošiju prognozu i agresivniji tijek nego gradus 7 (3 + 4). Od uspostave Gleasonova graduiranja i terapijske su se mogućnosti promijenile.[8–10] Te su dvojbe tijekom godina dovele do revizije izvornoga Gleasonova sustava graduiranja te unatrag godinu dana i do uvođenja novog sustava određivanja gradusa karcinoma prostate koji ćemo u ovom pregledu detaljnije opisati.

Skupine gradusa adenokarcinoma prostate

Grupa autora predložila je 2013. g. na temelju vlastitih iskustava određivanje gradusa karcinoma prostate prema skupinama.[5] Tijekom nekoliko sljedećih godina u različitim se istraživanjima takva podjela pokazala opravdanom te se i u novoj klasifikaciji SZO-a iz 2016. predlaže pet skupina gradusa adenokarcinoma prostate, kao što je prikazano u tablici 1.[6,8,10,11]

Skupina gradusa 1 uključuje tumore koji bi, prema Gleasonu, spadali u zbrojeve od 2 do 6, no s obzirom na to da se zbrojevi 2 – 4 u praksi nikada nisu rabili, a zbroj 5 vrlo rijetko, ta se skupina najvećim dijelom odnosi na dosadašnji

*** Zavod za patologiju „Ljudevit Jurak", Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice** (prof. dr. sc. Božo Krušlin, dr. med.; dr. sc. Tihana Džombeta, dr. med.; doc. dr. sc. Davor Tomas, dr. med.; dr. sc. Monika Ulamec, dr. med.)

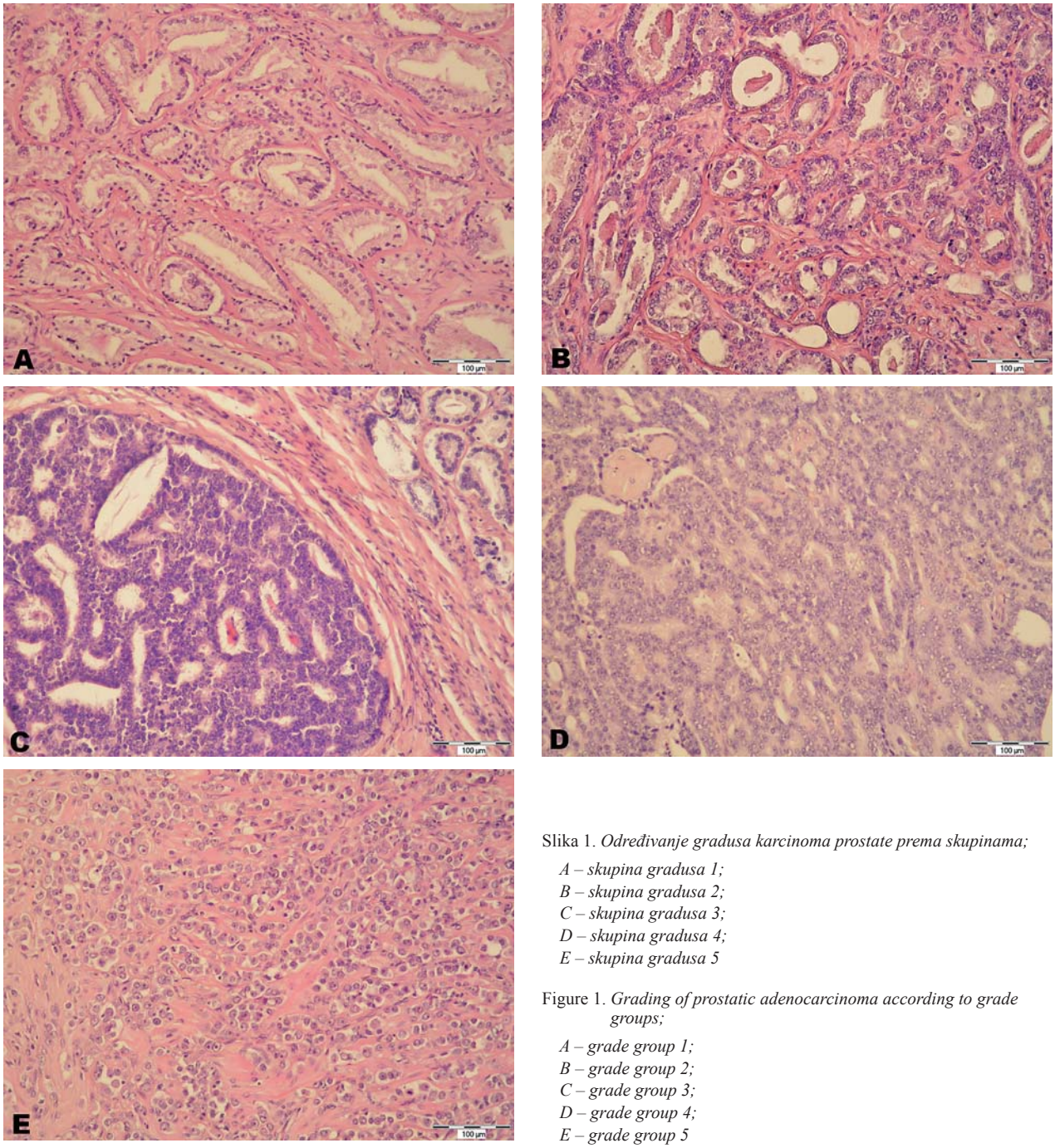
Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. B. Krušlin, Zavod za patologiju „Ljudevit Jurak", Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb, e-mail: bozo.kruslin@kbcsm.hr

Primljeno 12. studenoga 2016., prihvaćeno 7. veljače 2017.

Tablica 1. *Usporedba Gleasonova zbroja i skupina gradusa prema klasifikaciji SZO-a iz 2016.*
Table 1. *Comparison of Gleason score and grade groups according to 2016 WHO classification*

SZO 2004. god. / year	SZO 2016. god. / year
Gleasonov zbroj 2 – 6 / Gleason score 2 – 6	Skupina gradusa 1 / Grade group 1
Gleasonov zbroj 3 + 4 = 7 / Gleason score 3 + 4 = 7	Skupina gradusa 2 / Grade group 2
Gleasonov zbroj 4 + 3 = 7 / Gleason score 4 + 3 = 7	Skupina gradusa 3 / Grade group 3
Gleasonov zbroj 8 / Gleason score 8	Skupina gradusa 4 / Grade group 4
Gleasonov zbroj 9 – 10 / Gleason score 9 – 10	Skupina gradusa 5 / Grade group 5

zbroj 6 (3 + 3). Skupina gradusa 1 sastoji se od pojedinačnih, jasno formiranih i međusobno odvojenih žljezdolikih formacija te odgovara najbolje diferenciranom tumoru (slika 1.A). Skupina gradusa 2 uključuje karcinome prostate čiji je primarni gradus (najzastupljeniji obrazac) 3, a sekundarni 4, zbroj iznosi 7 (3 + 4). Histološki, radi se o tumoru koji je pretežno građen od dobro oblikovanih, pojedinačnih žljezdolikih formacija, ali se nalazi i komponenta slabije oblikovanih žlijezda koje se međusobno stapaju i ponegdje tvore kribriformne formacije (slika 1.B). Skupina gradusa 3 uključuje tumore koji imaju primarni Gleasonov gradus 4, a sekundarni 3, zbroj iznosi 7 (4 + 3). Histološki se radi o tumoru koji je pretežno građen od slabije oblikovanih žlijezda koje se međusobno stapaju i tvore kribriformne formacije, a



Slika 1. *Određivanje gradusa karcinoma prostate prema skupinama;*

A – skupina gradusa 1;
B – skupina gradusa 2;
C – skupina gradusa 3;
D – skupina gradusa 4;
E – skupina gradusa 5

Figure 1. *Grading of prostatic adenocarcinoma according to grade groups;*

A – grade group 1;
B – grade group 2;
C – grade group 3;
D – grade group 4;
E – grade group 5

manjim dijelom od dobro oblikovanih, pojedinačnih žljezdolikih formacija (slika 1.C). Skupina gradusa 4 uključuje tumore s Gleasonovim zbrojem 8 (slika 1.D), bilo da je primarni gradus 3 ili 4, a sekundarni 5, 3 ili 4 (3 + 5, 4 + 4, 5 + 3) iako je najčešći oblik u praksi 4 + 4. Histološki se radi o tumoru koji je građen od slabije oblikovanih žlijezda koje se međusobno stapaju i kribriformnih formacija (4 + 4), bez nalaza pojedinačnih, odvojenih tumorskih žlijezda. U skupinu gradusa 4 spadaju i tumori koji su većim dijelom građeni od dobro oblikovanih, pojedinačnih žljezdolikih formacija s manjom komponentom koja ne pokazuje žljezdolike strukture, već solidne nakupine tumorskih stanica (3 + 5). Vrijedi i obratno, zastupljenija je komponenta bez vidljivih žlijezda, uz manja žarišta dobro oblikovanih glandularnih struktura (5 + 3). U skupinu gradusa 5 spadaju svi ostali tumori koji uključuju karcinom Gleasonova zbroja 9 ili 10 (4 + 5, 5 + 4 ili 5 + 5) i ta skupina označava najslabije diferencirane tumore. Histološki se radi o tumorima građenim od slabo diferenciranih tumorskih stanica koje rastu u solidnim nakupinama ili nepravilnim gnijezdima, bez jasno uočljivih žljezdanih elemenata ili od žljezdolikih formacija koje u središtu imaju nekrozu komednog tipa i međusobno konfluiraju. Osim toga se mogu naći i fuzionirane ili kribriformne žljezdolike formacije (slika 1.E).[6,11]

U slučajevima gdje se procjenjuju manja područja tumora, posebice se to odnosi na materijal dobiven biopsijom iglom, a tumor ima samo jedan Gleasonov gradus, zbroj se dobiva množenjem gradusa s dva (npr. Gleasonov zbroj 3 + 3 = 6; prema novoj SZO-ovoj klasifikaciji, radi se o skupini gradusa 1).[3,7] Gleasonovi zbrojevi manji od 6 vide se vrlo rijetko, i to eventualno u materijalu dobivenome transuretralnom resekcijom, a radi se o tumorima iz prijelazne zone prostate i prema novoj klasifikaciji, odgovaraju skupini gradusa 1 (dobro diferenciranim tumorima). U materijalu dobivenom biopsijom iglom najčešći Gleasonovi zbrojevi jesu 6 i 7, što onda ovisno o zastupljenosti pojedinih komponenata može biti skupina gradusa 1, 2 ili 3.[10,11]

U dijelu biopsija može se, uz primarni i sekundarni, naći i treći (tercijarni) gradus. Prema originalnoj Gleasonovoj shemi, tercijarni gradus karcinoma nije se računao u Gleasonov zbroj.[2] Brojna istraživanja poslije su pokazala da prisutnost treće komponente u materijalu dobivenom radikalnom prostatektomijom, a osobito se to odnosi na žarišta višega gradusa, utječe na prognozu te se tercijarna komponenta također opisivala u nalazu. Sustav grupiranja gradusa ne predviđa takvu mogućnost uključivanja tercijarne komponente, međutim, sugerira da se u zbroj uključi i komponenta najvišega gradusa bez obzira na zastupljenost.[6,10]

Važna promjena, u odnosu prema originalnomu Gleasonovu sustavu, jest i svrstavanje svih kribriformnih obrazaca u gradus 4 (prema originalnoj i nekim kasnijim podjelama, kribriformne formacije svrstavale su se i u gradus 3 i gradus 4), a to znači da su određeni obrasci koje je Gleason svrstavao u zbroj 6 svrstani u zbroj 7. Slabo formirane žlijezde uključuju se u gradus 4, a nisu spomenute u originalnom sustavu. Zbrojevi 2 – 5 u praksi se uopće ne upotrebljavaju.[1,4,5]

Iako se novi sustav određivanja skupina gradusa čini vrlo sličnim revidiranomu Gleasonovu sustavu, postoje već spomenute znatne razlike. U metaanalizi provedenoj između 2005. i 2014. g. na podacima i materijalu više od 20.000 muškaraca nakon radikalne prostatektomije, u 5 ustanova, skupine gradusa korelirale su s rizikom od biokemijskog recidiva nakon kirurškog zahvata. Tako je 5-godišnje preživljenje bez biokemijskog relapsa iznosilo 97,5%, 93,1%, 78,1%, 63,6% i 48,9% za skupine gradusa 1 – 5.[10,11] Novi sustav graduiranja adenokarcinoma ima nekoliko prednosti; određivanje gradusa je preciznije, a sustav je jednostavniji i sadržava 5 umjesto dosadašnjih 25 mogućih zbrojeva. Naposljetku, zasigurno je puno bolje imati pacijenta s gradusom 1 od 5 za razliku od 6 od 10 jer to omogućuje racionalnije i manje emotivno odlučivanje o daljnjem liječenju te reduciranje preagresivnog liječenja bolesnika s indolentnim karcinomom prostate.

Primjena novog sustava u rutinskoj praksi

U Hrvatskoj je 2013. g. dijagnosticirano 1698 novih bolesnika s karcinomom prostate.[12] Valja očekivati daljnji porast broja bolesnika, osobito zbog bolje dijagnostike, a čemu ponajviše pridonose određivanje PSA i biopsija iglom. Radi bolje komunikacije između patologa, urologa i onkologa nalaze biopsija prostate valja pisati u skladu s općeprihvaćenim smjernicama i sugestijama. U RH većina zavoda za patologiju nalaze piše u standardiziranom obliku u skladu s „Prijedlogom smjernica za patohistološke nalaze zloćudnih tumora" koji je prihvaćen na 5. Hrvatskom kongresu patologa i sudskih medicinara održanom u Zagrebu od 24. do 26. listopada 2012.[13] Smjernice se temelje na 7. izdanju AJCC/UICC TNM.[14] Dogovoreno je da se nalazi mogu pisati u strukturiranom obliku ili pak u obliku eseja. Nalazi biopsija prostate razlikuju se ovisno o vrsti materijala, ali svi moraju uključivati Gleasonov gradus, odnosno zbroj. U međuvremenu je održan 6. Hrvatski kongres patologa i sudskih medicinara gdje su prihvaćene dopune Smjernica glede karcinoma prostate, a koje su usklađene s novom klasifikacijom SZO-a te je preporučeno u nalazima, uz skupine gradusa, i dalje navoditi Gleasonov zbroj koji se određuje kako je navedeno u smjernicama iz 2012. g.[6,13]

Kako je gore navedenu skupinu gradusa službeno prihvatio SZO, nužno je, radi dobrobiti bolesnika, primjene što efikasnijeg liječenja i bolje suradnje između različitih profila liječnika uključenih u dijagnostiku i liječenje karcinoma prostate, uvesti novu klasifikaciju u svakodnevni rutinski rad liječnika.

LITERATURA

1. *Gleason DF.* Classification of prostatic carcinomas. Cancer Chemother Rep 1966;50:125–8.
2. *Gleason DF, Mellinger GT; The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group.* Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histologic grading and clinical staging. J Urol 1974;111:58–64.
3. *Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (ur.*); WHO Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 6. izd. Lyon: IARC Press; 2004, str. 179–84.
4. *Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee.* The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol 2005;29:1228–42.
5. *Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI.* Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. Br J Urol Int 2013;111:753–60.
6. *Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE (ur.*); WHO Classification of tumors of the urinary system and male genital organs. 7. izd. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2016, str. 152–4.
7. *Krušlin B, Tomas D, Spajić B.* Patohistološka dijagnostika karcinoma prostate biopsijom iglom. Liječ Vjesn 2010;132:155–61.
8. *Iczkowski KA.* Prostate pointers and pitfalls: the 10 most prevalent problems in prostate biopsy interpretation. Ann Diagn Pathol 2014; 18:301–11.
9. *Epstein JI.* An update of the Gleason grading system. J Urol 2010; 183:433–40.
10. *Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; Grading Committee.* The 2014 International Society of Urological Pa-

thology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol 2016;40:244–52.
11. *Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD i sur.* A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. Eur Urol 2016;69:428–35.
12. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Incidencija raka u Hrvatskoj. Zagreb, Registar za rak. 2015, Bilten br. 38.
13. Prijedlog smjernica za patohistološke nalaze zloćudnih tumora. 5. Hrvatski kongres patologa i sudskih medicinara. Zagreb, listopad 2012.
14. *Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, ur.* AJCC Cancer Staging Handbook, 7. izd. New York: Springer-Verlag; 2010.

KLINIČKI PRISTUP GINEKOMASTIJI

CLINICAL EVALUATION OF GYNECOMASTIA

ANELA NOVAK, DARKO KAŠTELAN*

Deskriptori: Ginekomastija – dijagnoza, etiologija, liječenje, patofiziologija; Androgeni – fiziologija; Estrogeni – fiziologija

Sažetak. Ginekomastijom nazivamo povećanje dojke u muškaraca uzrokovano proliferacijom žljezdanog tkiva. Posljedica je poremećenog omjera estrogena i androgena u plazmi ili lokalno u žljezdanom tkivu dojke. Uzroci ginekomastije uglavnom su benigni. Fiziološka ginekomastija česta je pojava i nalazimo ju u novorođenčadi, u pubertetu i u starijoj dobi. Nefiziološka ginekomastija može nastati kao posljedica raznih kroničnih bolesti (npr. hipogonadizam, ciroza jetre, zatajenje bubrega), upotrebe lijekova ili drugih tvari i, rijetko, tumora. Obradu započinjemo pažljivim uzimanjem anamneze i fizikalnim pregledom, nakon čega, prema potrebi, obradu proširujemo ciljanim radiološkim i laboratorijskim pretragama. Terapija ginekomastije temelji se na liječenju bolesti koja ju je uzrokovala, odnosno prekidu primjene lijekova/tvari koji su je potencijalno izazvali.

Descriptors: Gynecomastia – diagnosis, etiology, physiopathology, therapy; Androgens – physiology; Estrogens – physiology

Summary. Gynecomastia is characterized by the ennlargement of the male breast caused by glandular proliferation. Gynecomastia occurs when the estrogen-to-androgen ratio is disrupted, in plasma or locally in the breast tissue. The etiology is usually benign. Physiologic gynecomastia is common in newborns, adolescents, and older men. Nonphysiologic gynecomastia may be caused by chronic conditions (e.g. hypogonadism, liver cirrhosis, renal insufficiency), use of certain medications or substances, and, rarely tumors. The diagnostic evaluation starts with careful history taking and physical examination which may be followed by extensive work-up that includes selective imaging and laboratory testing. Discontinuing the use of contributing medications and treating the underlying disease are the mainstay of treatment.

Liječ Vjesn 2017;139:75–81

Naziv ginekomastija potječe od grčkih riječi: *gynaikos* – žena i *mastos* – dojka. U užem smislu ginekomastija je samo povećanje žljezdanog tkiva dojke oko areole promjera 2 cm i više, dok u praktičnom smislu pod nazivom ginekomastija razumijevamo abnormalno povećanje dojke u muškaraca, odnosno svako opipljivo tkivo dojke, što ima šire značenje.[1] Ginekomastija je čest klinički nalaz u zdravih muškaraca i nerijetko je nalazimo pri rutinskome fizikalnom pregledu. To je fiziološka pojava u novorođenčadi, u pubertetu i u starijoj dobi, ali se javlja i kao patološko stanje kod suviška estrogena ili manjka androgena.[2] Iako su tumori dojke i testisa rijetko uzroci ginekomastije, bojazan od ovih bolesti kao mogućih uzroka ginekomastije često je razlog najčešće nepotrebnog provođenja laboratorijskih i radioloških pretraga u bolesnika s ginekomastijom. Stoga je cilj ovog rada, uz prikaz etiopatogeneze ginekomastije, iznijeti prijedlog racionalne dijagnostičke obrade bolesnika s ginekomastijom.

Patogeneza

U dojkama muškaraca normalno nalazimo žljezdano tkivo koje je u rudimentarnom obliku i nije palpabilno. Razvoj muške dojke do puberteta zbiva se istovjetno kao kod žena. Embrionalni razvoj dojke započinje, bez obzira na genski spol, u petom tjednu gestacije, dok su spolne žlijezde još u indiferentnom stadiju. Tada se na ventralnim stranama embrija pojavljuju dva okomita zadebljanja ektoderma, tzv. mliječne pruge, koje se protežu od pazušne jame do prepona. Osim početnog dijela smještenog u prsnom području, iz kojeg se razvija osnova bradavice, veći dio mliječne pruge tijekom fetalnog razvoja nestaje. Grananje epitelnih tračaka, budućih mliječnih kanalića, nastavlja se i nakon rođenja. Kod muškaraca grananje prestane prije puberteta pa mliječna žlijezda ostane nerazvijena. Kod žena parenhim dojke složenim međudjelovanjem raznih hormona doseže svoj puni razvojni potencijal i funkcionalnost u trudnoći, a nakon menopauze involuira.[3]

* **Zavod za endokrinologiju i dijabetologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (dr. sc. Anela Novak, dr. med.), **Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Darko Kaštelan, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. A. Novak, Zavod za endokrinologiju i dijabetologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Šoltanska 1, 21000 Split, Hrvatska, e-mail: anela.novak@gmail.com

Primljeno: 6. veljače 2017., prihvaćeno 5. travnja 2017.

Tablica 1. *Uzroci ginekomastije*
Table 1. *Etiology of gynecomastia*

Fiziološki / Physiological	Novorođenče, pubertet, starenje / Newborn, puberty, aging
Idiopatski / Idiopathic	
Lijekovi i druge tvari / Drug-induced factors	Lijekovi, steroidi, droge, endokrini disruptori / Medications, anabolic steroids, illicit drugs, endocrine disruptors
Endokrini tumori / Endocrine tumors	Tumori testisa, nadbubrežne žlijezde ili hipofize; ektopično lučenje hCG-a / Testicular, adrenocortical or pituitary tumors, ectopic hCG-secretion
Drugi endokrini poremećaji / Other endocrine dysfunctions	Hipogonadizam, hipertireoza, debljina / Hypogonadism, hyperthyroidism, obesity
Neendokrine bolesti / Non-endocrine diseases	Ciroza, bubrežno zatajenje, HIV / Cirrhosis, renal failure, HIV

U tkivu dojki postoje receptori za estrogene, progesteron, androgene, prolaktin i faktore rasta kao što su čimbenik rasta sličan inzulinu (engl. *insulin growth factor* – IGF-1), epidermalni faktor rasta (engl. *epidermal growth factor* – EGF) itd. Estrogen stimulira proliferaciju žljezdanog tkiva, dok androgeni inhibiraju ovaj proces. Uloga prolaktina, progesterona i cirkulirajućih ili lokalno stvorenih faktora rasta još je nejasna. Ginekomastija je najčešće posljedica neravnoteže u djelovanju estrogena i androgena zbog: a) povećane razine estrogena u plazmi ili lokalno u žljezdanom tkivu, b) povećane osjetljivosti dojki na estrogen (npr. povećanje broja estrogenih receptora), c) smanjene razine androgena u plazmi ili lokalno u žljezdanom tkivu ili d) smanjene osjetljivosti dojki na androgene (npr. androgena neosjetljivost zbog mutacije receptora ili djelovanjem lijekova). Često kod jednog bolesnika nalazimo više navedenih uzroka, npr. povećana prevalencija ginekomastije u starijih muškaraca može biti povezana s povećanjem masnog tkiva koje je glavno mjesto pretvorbe androgena u estrogene djelovanjem enzima aromataze, snižene razine slobodnog testosterona zbog smanjene sinteze i njegova povećanog spajanja s globulinom koji veže spolne hormone (engl. *sex hormone binding globulin* – SHBG) čija se razina povisuje s dobi, odnosno uzimanjem niza lijekova koji mogu na različite načine remetiti omjer estrogena i androgena.[4]

Etiologija

Ginekomastija je čest klinički nalaz koji ima mnogobrojne, uglavnom benigne uzroke (tablica 1.). Pri rutinskim fizikalnim pregledima nalazimo je u 36 do 57% muškaraca.[5] Najčešći su uzroci fiziološka ginekomastija (25%), idiopatska ginekomastija (25%) i ginekomastija uzrokovana lijekovima (oko 20%), dok su drugi uzroci mnogo rjeđi (ciroza jetre 8%, primarni hipogonadizam 8%, tumori testisa 3%, sekundarni hipogonadizam 2%, hipertireoza 1,5% i bubrežne bolesti 1%).[6]

Fiziološka ginekomastija

Fiziološka ginekomastija pokazuje trimodalnu dobnu distribuciju s vrhovima u novorođenačkoj i adolescentnoj dobi te u muškaraca starijih od 50 godina, kada se u tijelu događaju hormonalne promjene koje dovode do neravnoteže omjera estrogena i androgena.

Od 60 do 90% novorođenčadi ima prolaznu ginekomastiju kao rezultat transplacentarnog prijelaza majčinih estrogena koja spontano nestane do četiri tjedna od rođenja. Djeca kod koje simptomi potraju do druge godine života imaju povećan rizik od nastanka perzistentne pubertetske ginekomastije.[2]

Tijekom puberteta kod oko polovice dječaka (48 – 64%) pojavljuje se ginekomastija, obično oko 13. godine života (Turnerov stadij 3 ili 4). Često je jednostrana i asimetrična, a žlijezde mogu biti osjetljive na pritisak.[7] Mogući uzrok viška estrogena tijekom puberteta relativno je veće stvaranje ovog hormona u testisima i perifernom tkivu u periodu dok sekrecija testosterona još nije dosegla razinu odrasle dobi. Neke su studije pokazale povećanu aktivnost aromataze u fibroblastima kože dječaka s ginekomastijom. Simptomi se obično povlače do 18. godine života, a ako ginekomastija perzistira i nakon tog perioda, treba razmotriti i drugu etiologiju kao što su uzimanje raznih supstancija i dodataka prehrani, testikularni tumori i tumori nadbubrežne žlijezde ili, do tada neprepoznati, genetski poremećaji koji dovode do zakasnjelog puberteta.[5] Pozitivnu obiteljsku anamnezu ginekomastije nalazimo u 58% slučajeva perzistentne pubertetske ginekomastije.[8]

Ginekomastija starije dobi pojavljuje se u više od 50% muškaraca starijih od 50 godina, a prevalencija raste i do 80% kod onih s ITM-om (indeks tjelesne mase) > 25 kg/m^2. Iako točan mehanizam nije potpuno jasan, smatra se da je to vjerojatno rezultat smanjenog stvaranja testosterona sa starenjem, odnosno povećane aktivnosti periferne aromataze zbog povećanja ukupne količine masti u tijelu. Osim toga sa starenjem raste razina SHBG-a koji s manje afiniteta veže estrogen u odnosu prema testosteronu, što može dovesti do povećanja omjera estrogena i androgena. Naposljetku, stariji ljudi uzimaju niz lijekova koji mogu pridonijeti nastanku ginekomastije.[9]

Nefiziološka (patološka) ginekomastija

Višak estrogena

U muškaraca testisi stvaraju 95% cirkulirajućeg testosterona i manju frakciju estrogena (15% estradiola i 5% estrona). Većina cirkulirajućeg estrogena (80%) nastaje ekstraglandularnom aromatizacijom testosterona i androstendiona u estradiol i estron. Višak estrogena može nastati povećanom sekrecijom, povećanom aromatizacijom androgena ili unosom izvana.[10]

Sekretorni tumori

Testisi mogu stvarati previše estradiola zbog tumora stromalnih stanica ili kao posljedica stimulacijskog učinka humanoga korionskog gonadotropina (engl. *human chorionic gonadotropin* – hCG) iz tumora germinativnih stanica gonadalnog ili ekstragonadalnog podrijetla. hCG može potjecati i iz tumora netrofoblastičnog podrijetla poput karcinoma pluća, želuca ili bubrega (ektopično lučenje hCG-a). Osim toga tumori testisa ili nadbubrežne žlijezde mogu stvarati previše androgena koji se potom povećanom perifernom aromatizacijom pretvaraju u estrogene.[2]

Povećana aktivnost aromataze

Višak estrogena može biti posljedica povećane aktivnosti aromataze koju najčešće nalazimo kod pretilih muškaraca zbog suviška masnog tkiva koje je glavno mjesto pretvorbe androgena u estrogene.[11] Povećanu aktivnost aromataze nalazimo i u hipertireozi, kao i u nekim obiteljskim oblicima ginekomastije zbog mutacije 15. kromosoma ili polimorfizma gena za citokrom-P450-podjedinicu aromataze.

Tablica 2. *Lijekovi i druge tvari koje mogu uzrokovati ginekomastiju*
Table 2. *Medications and substances associated with gynecomastia*

Terapijske skupine / Type of agent	Lijekovi i druge tvari / Medications and substances
Antiandrogeni / Antiandrogens	Ciproteron acetat, bikalutamid, finasterid, flutamid, spironolakton / Cyproterone acetate, bicalutamide, finasteride, flutamide, spironolactone
Antibiotici / Antibiotics	Etionamid, izoniazid, ketokonazol, metronidazol, minociklin / Ethionamide, isoniazid, ketoconazole, metronidazole, minocycline
Citostatici / Cytostatics	Alkilirajući agensi (ciklofosfamid, melfalan), cisplatin, inh. tirozin kinaze, metotreksat, vinka-alkaloidi / Alkylating agents (ciclophosfamide, melphalan), cisplatin, tyrosine kinase inhibitor, methotrexate, vinca alkaloids
Hormoni / Hormones	Androgeni, anabolički steroidi, estrogeni i agonisti estrogena, gonadotropini, hCG, hormon rasta / Androgens, anabolic steroids, estrogens and estrogen agonists, gonadotropins, hCG, growth hormone
Kardiovaskularni sustav / Cardiovascular system	Amiodaron, ACE-inhibitori (kaptopril, enalapril), blokatori kalcijevih kanala, digoksin, metildopa, reserpin, minoksidil, spironolakton / Amiodarone, ACE inhibitors (captopril, enalapril), calcium channel blockers, digoxin, methyldopa, reserpine, minoxidil, spironolactone
Lijekovi (tvari) koji stvaraju ovisnost / Drugs of abuse	Amfetamin, alkohol, heroin, marihuana, metadon / Amphetamines, alcohol, heroin, marijuana, methadone
Probavni sustav / Gastrointestinal system	Cimetidin, domperidon, metoklopramid, ranitidin, omeprazol / Cimetidine, domperidone, metoclopramide, ranitidine, omeprazole
Psihijatrijski lijekovi / Psychiatric agents	Anksiolitici (benzodiazepini), antipsihotici (haloperidol, fenotiazin, risperidon), benserazid, fenitoin, fluoksetin, pregabalin, triciklički antidepresivi / Anxiolytic agents (benzodiazepam), antipsychotic (haloperidol, phenothiazines, risperidone), benserazide, phenytoin, fluoxetine, pregabalin, tricyclic antidepressants
Ostali / Others	Antiretrovirusna terapija za HIV, atorvastatin, etretinat, fenofibrat, penicilamin, sulindak, talidomid, teofilin / Antiretroviral therapy for AIDS, atorvastatin, etritinate, fenofibrate, penicillamine, sulindac, thalidomide, theophylline
	Fitoestrogeni (azijski ginseng, kineska anđelika, tribulus, soja), endokrini disruptori (ftalati, insekticidi npr. fenotrin, pesticidi), ulje čajevca ili lavande / Phytoestrogens (panax ginseng, dong quai, tribulus, soy), endocrine-disrupting chemicals (phthalate, insecticide e.g. phenothrin, pesticides), tea tree oil or lavender

Pomak estrogena sa SHBG-a

Estrogeni su vezani za SHBG manjim afinitetom od androgena. Mnogi lijekovi, kao npr. spironolakton, mogu istisnuti relativno više estrogena nego androgena s ovog proteina povećavajući frakciju slobodnog estrogena te tako remetiti omjer estrogena i androgena. Slično tomu stanja s povišenom razinom SHBG-a poput starije dobi, hipertireoze i ciroze jetre mogu biti povezana s relativno više vezanog testosterona za protein u odnosu prema estrogenu.[2]

Manjak testosterona i androgena rezistencija

Smanjeno stvaranje testosterona također može biti uzrok ginekomastije. U primarnom hipogonadizmu smanjeno stvaranje testosterona dovodi do porasta razine luteinizirajućeg hormona (engl. *luteinizing hormone* – LH) kojim se pokušava povećati stvaranje testosterona u ostatnim Leydigovim stanicama, a time se povećava i stvaranje estrogena, što dovodi do porasta omjera estrogena i androgena. Najčešći uzrok primarnog hipogonadizma kod muškaraca jest Klinefelterov sindrom koji karakteriziraju dva ili više kromosoma X. Osim klasičnog kariotipa 47,XXY nalazimo i razne druge varijante. Učestalost je oko 1 : 500 muškaraca, a ginekomastija je prisutna u njih oko 50%.[11] Osim toga druge stečene bolesti testisa poput virusnog ili bakterijskog orhitisa, traume ili radijacije mogu dovesti do hipogonadizma. Sekundarni hipogonadizam, nastao zbog oštećenja hipofize ili hipotalamusa, kao i nasljedni poremećaji enzima potrebnih za sintezu testosterona, također rezultiraju sniženim razinama testosterona i relativnim viškom estrogena.

Sindrom androgene rezistencije uzrokovan je poremećajem na razini androgenog receptora. Klinička je slika varijabilna u rasponu od potpune neosjetljivosti (Morrisonov sindrom – ženski fenotip), djelomične neosjetljivosti (Reifensteinov sindrom) do neplodnog muškarca normalna izgleda. Kod ovih bolesnika ginekomastija je posljedica povišene razine testosterona koji se na periferiji aromatizira u estrogen, kao i neosjetljivosti dojki na androgene.[11]

Ciroza jetre

Uzrok ginekomastije u cirozi jetre nije jasan i vjerojatno je multifaktorski. Kao mogući uzroci navode se smanjen jetreni klirens estrogena i povišene razine SHBG-a. Nadalje, kod alkoholnog oštećenja jetre poremećaju omjera estrogena i androgena pridonosi i unos fitoestrogena u alkoholu, kao i direktna inhibicija stvaranja testosterona etanolom.

Hipertireoza

Ginekomastija je prisutna u 10 – 40% bolesnika s hipertireozom, a obično se povlači 1 – 2 mjeseca nakon postizanja eutiroidnog stanja. Mehanizam nastanka uključuje stimulacijski učinak hormona štitnjače na aktivnost periferne aromataze, porast razine SHBG-a, kao i porast razine LH koji može potaknuti veće stvaranje estrogena u testisima.

Kronična bubrežna bolest

U bolesnika sa zatajenjem bubrežne funkcije često nalazimo neravnotežu hormona koja se očituje u supresiji lučenja testosterona, direktnom oštećenju testisa uremijom ili malnutriciji koju nalazimo u oko 40% bolesnika. Hemodijaliza dovodi do djelomične regresije ginekomastije uzrokovane malnutricijom, no tek transplantacijom bubrega ginekomastija se kod ovih bolesnika rješava potpuno.[12]

Druga stanja i bolesti

Stanja koja su udružena s malapsorpcijom poput ulceroznog kolitisa ili cistične fibroze također mogu rezultirati ginekomastijom. I u fazi oporavka nakon produžene malnutricije, vjerojatno zbog razlike u oporavku stvaranja ili razgradnje hormona, nastaje neravnoteža omjera estrogena i testosterona koja može biti okidač za reverzibilnu proliferaciju tkiva dojke.[11]

Lijekovi i druge tvari

U obradi ginekomastije posebna se pozornost mora obratiti detaljnoj anamnezi o uzimanju lijekova ili različitih drugih tvari (prirodnog ili sintetskog podrijetla) koje su uzrok oko 20% slučajeva ginekomastije. Mehanizmi nastanka ginekomastije uključuju učinak sličan estrogenskomu, poticanje endogenog stvaranja estrogena, inhibiranje sinteze testosterona, blokiranje učinka androgena i povišenje razine prolaktina. Tablica 2. prikazuje lijekove i druge tvari koji mogu uzrokovati ginekomastiju.[13,14]

Citostatici, poput alkilirajućih agensa, oštećuju zametne i Leydigove stanice uzrokujući primarni hipogonadizam. Flutamid, antiandrogen koji se rabi u liječenju karcinoma prostate, blokira učinak androgena u perifernim tkivima, dok cimetidin blokira vezanje androgena za receptor u citoplazmi ciljnog tkiva. Ketokonazol inhibira enzime potrebne u sintezi testosterona, a inhibitori 5α-reduktaze, finasterid i dutasterid, reduciraju konverziju testosterona u dihidrotestosteron.

Poput ketokonazola, i spironolakton inhibira enzime uključene u sintezu testosterona i blokira vezanje androgena za receptor čime snižava i razinu testosterona i njegov biološki učinak. Osim ovih učinaka spironolakton istiskuje estradiol sa SHBG-a čime dovodi do porasta frakcije slobodnog estradiola. Zbog ovih razloga spironolakton se rabi u liječenju hiperandrogenemije kod žena. Eplerenon ima selektivniji učinak na mineralokortikoidne receptore i, sukladno tomu, manji antiandrogeni učinak u usporedbi sa spironolaktonom. Za digitalis se pretpostavlja da uzrokuje ginekomastiju vezanjem za estrogene receptore.[11]

Etanol povećava omjer estrogena i androgena na više načina: povisuje razinu SHBG-a, što dovodi do sniženja razine slobodnog testosterona, povećava jetreni klirens testosterona te ima izravan toksični učinak na same testise. Upotreba droga, poput kokaina, heroina, amfetamina ili marihuane, povezana je s ginekomastijom. Za marihuanu se smatra da djeluje poput fitoestrogena. Doping s anaboličkim steroidima, gonadotropinima ili hormonom rasta može biti povezan sa supresijom spermatogeneze i/ili ginekomastijom. Uporaba aromatizirajućih androgena dovodi do porasta razine cirkulirajućeg estrogena zbog povećane periferne konverzije androgena. Primjena egzogenog testosterona inhibira vlastitu proizvodnju testosterona, koja se ne može dovoljno brzo oporaviti u periodu između dva ciklusa primjene da bi nadvladala prevagu estrogena.[12] Biljni pripravci koji sadržavaju fitoestrogene ili im je građa molekule slična građi estrogena mogu uzrokovati ginekomastiju (ginseng, tribulus). Konzumacija soje smatra se sigurnom iako postoji nekoliko izvještaja o pojavi ginekomastije kod konzumiranja više od 300 mg soje na dan. Ulja čajevca ili lavande koja se rabe u nekim šamponima, sapunima ili losionima mogu se povezati s pojavom ginekomastije.[15–17] Insekticid fenotrin ima antiandrogeni učinak i smatra se da je bio uzrok epidemije ginekomastije među izbjeglicama s Haitija u američkim prihvatnim centrima.[18]

Endokrini disruptori prirodne su ili sintetske kemikalije koje mimikrijom interferiraju sa stvaranjem ili djelovanjem hormona i tako remete endokrini sustav, a nalazimo ih u plastici, detergentima, pesticidima, herbicidima, ali i kao sastojke hrane, igračaka i kozmetike. Studije su pokazale da, u usporedbi sa zdravom populacijom, dječaci s perzistentnom pubertetskom ginekomastijom imaju u krvi više razine ftalata koji imaju antiandrogeni učinak, a nalazimo ih u plastici.[19]

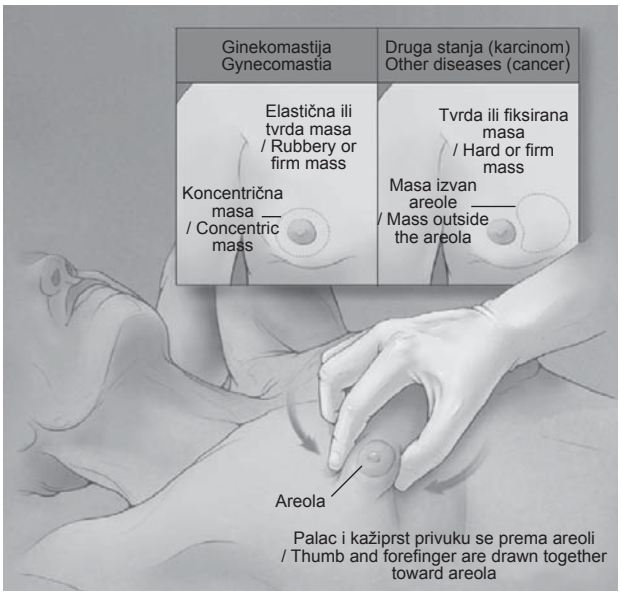
Dijagnostički postupak

Prvi korak u kliničkom pristupu ginekomastiji jest procjena o kakvom se palpabilnom tkivu dojke radi. Ginekomastija je povećanje žljezdanog tkiva dojke oko areole promjera 2 cm i više. Potrebno ju je razlikovati od pseudoginekomastije, koja podrazumijeva nakupinu masnog tkiva u dojci koje je mekše konzistencije i nalazimo ju u muškaraca s prekomjernom tjelesnom težinom. Drugi mogući uzroci palpabilnog tkiva dojke poput karcinoma, lipoma, hematoma itd. mnogo su rjeđi i uglavnom je samo palpacija dojki dovoljna za njihovo razlikovanje od ginekomastije (tablica 3.).[12]

Pregled je najbolje obaviti u ležećem položaju bolesnika s rukama sklopljenim ispod glave. Dojka se palpira ispru-

Tablica 3. *Uzroci palpabilne mase dojke i njihova učestalost. Prilagođeno prema Gretchen Dickson*[12]
Table 3. *Causes of breast enlargement and their frequency. Adapted from Dickson*[12]

Dijagnoza / Diagnosis	Učestalost (%) / Frequency (%)	Klinički nalaz / Findings
Ginekomastija / Gynecomastia	63 – 93	Koncentrična, pomična masa oko areole, obično bilateralna / Discrete, round, mobile mass under areola, usually bilateral
Pseudoginekomastija / Pseudogynecomastia	5,4	Nakupina mekanog, masnog tkiva / Increased adipose, soft tissue
Karcinom dojke / Breast cancer	1,4 – 2,9	Tvrda, fiksirana masa izvan areole, moguće promjene na koži, obično jednostrana / Hard or firm, fixed mass outside the areola, skin changes, unilateral
Lipom / Lipoma	0,9 – 2,9	Asimetrično povećanje dojke / Asymmetric breast enlargement
Lojna cista / Sebaceos cyst	1,4 – 2	Oteklina je smještena bliže koži, asimetrična, prisutnost drenažnog sadržaja / Swelling feels closer to skin, asymmetric, drainage of material from site
Mastitis / Mastitis	0,8 – 1,1	Sistemski znakovi upale / Systemic signs of infection
Masna nekroza / Fat necrosis	0,3 – 0,9	Anamneza o ozljedi na tom području, asimetrična oteklina koja se ne nalazi u području bradavice / History of injury, asymmetric, may be a local swelling not over nipple areolar complex
Dermoidna cista / Dermoid cyst	0,9	Bezbolna masa koja se može povećavati i nalaziti u bilo kojem području dojke / Painless lump that may enlarge; may be anywhere in the breast
Hematom / Hematoma	0,9	Anamneza o ozljedi na tom području / History of injury to the area
Metastatska bolest / Metastatic disease	0,8	Anamneza o malignoj bolesti / History of cancer
Duktalna ektazija / Ductal ectasia	0,5	Nespecifična, mekana masa / Nonspecific breast tenderness
Hamartom / Hamartoma	0,5	Čvrsta, palpabilna masa, dijagnoza je patohistološka / Solid mass, diagnosis made with pathologic examination
Poslijeoperacijske promjene / Postsurgical changes	0,5	Anamneza o kirurškom zahvatu / History of surgery



Slika 1. *Klinički pregled dojki. S dopuštenjem G. D. Braunsteina*[2]
Figure 1. *Physical examination of the breasts. With permission Braunstein GD*[2]

ženim dlanom ruke od lateralnog prema medijalnom dijelu, tako da se dlanom pritiskuje dio po dio dojke u smjeru prema prsnom košu. Područje oko bradavice uhvati se između kažiprsta i palca postepeno ih dovodeći s obje strane areole (slika 1.).[20]

U bolesnika s ginekomastijom palpira se mekano, elastično tkivo, grozdaste konzistencije, smješteno koncentrično oko areole, dok kod pseudoginekomastije palpiramo jednoliko, mekano, masno tkivo bez diskoidne mase oko areole karakteristične za ginekomastiju. Ako se radi o pseudoginekomastiji, nije potrebna daljnja obrada.[2]

Za karcinom dojke karakteristično je da se palpabilna masa obično nalazi jednostrano, na palpaciju je tvrde konzistencije, fiksirana i smještena izvan areole. Katkad nalazimo krvavi iscjedak iz bradavice, uvlačenje bradavice ili kože koja može biti promijenjena (crvenilo, ljuštenje, narančina kora) i povećane regionalne limfne čvorove, što nikada ne nalazimo kod ginekomastije (tablica 4.).

Ako na temelju kliničkog nalaza posumnjamo na karcinom dojke, indicirano je učiniti ultrazvuk dojke ili mamografiju koji imaju 90%-tnu osjetljivost i specifičnost u razlučivanju benigne i maligne bolesti dojke. Ako na osnovi kliničkog i radiološkog nalaza ne možemo razlučiti radi li se o ginekomastiji ili eventualno karcinomu dojke, indicirana je citološka punkcija.[2] Većina autora slaže se da nije potrebno raditi radiološke pretrage svim bolesnicima s palpabilnom masom dojke, već samo kod sumnjivoga kliničkog nalaza ili postojanja rizičnih faktora za nastanak karcinoma dojke (Klinefelterov sindrom, mutacije BRCA, pozitivna obiteljska anamneza, kriptorhizam, trauma ili zračenje prsišta).[21] Također, niz studija jasno je pokazao da postojanje ginekomastije ne povećava od rizik razvoja karcinoma dojke.[22–23]

Nakon što smo kliničkim pregledom utvrdili da se radi o ginekomastiji potrebno je uzeti detaljnu anamnezu i napraviti fizikalni pregled kao što je prikazano u tablici 5.[8]

Detaljna anamneza uključuje podatke: o trajanju simptoma, prisutnosti boli i osjetljivosti dojki, sistemskim bolestima (jetrenim, bubrežnim, hipertireozi, infekciji HIV-om,

Tablica 4. *Razlike u kliničkom nalazu između ginekomastije i karcinoma dojke*
Table 4. *Differentiation between gynecomastia and breast carcinoma by physical examination*

Ginekomastija / Gynecomastia	Karcinom dojke / Breast carcinoma
Uglavnom obostrana / Most often bilateral	Jednostran / Unilateral
Elastične, mekane konzistencije, pomična / Rubbery, mobile, tenderness mound of tissues	Tvrde konzistencije, fiksiran uz podlogu / Hard or firm mass, fixed to the skin or chest wall
Koncentrična, diskoidna masa oko areole / Concentric, disclike mass with the nipple-areolar complex	Uglavnom izvan areole / Mass outside the areola
Nema iscjetka iz bradavice / No nipple discharge	Krvarenje ili iscjedak iz bradavice / Nipple bleeding or discharge
Nema promjena na koži ili bradavici / No skin or nipple changes	Uvlačenje bradavice ili kože / Nipple or skin retraction

Tablica 5. *Elementi anamneze i fizikalnog pregleda važni za obradu ginekomastije*
Table 5. *Elements of patient history and physical examination relevant for evaluation of gynecomastia*

Anamneza / History
Trajanje simptoma, prisutnost boli ili osjetljivosti dojki / Duration of symptoms, the presence of breast pain or tenderness
Prethodne bolesti: parotitis, nespušteni testisi, bolesti jetre ili bubrega / History of an undescended testis, mumps, or liver or kidney disease
Detaljna anamneza o uzimanju lijekova ili supstancija / Detailed history of medications, supplements or drugs
Anamneza o erektilnoj funkciji, libidu i plodnosti / History of erectile function, libido and fertility
Je li povećanje prsa problem za bolesnika / Potential distress caused by breast condition
Fizikalni pregled / Physical examination
Visina i težina / height, weight
Znakovi feminizacije, Turnerov stadij / Signs of feminization, current Tanner stage
Pregled testisa / Testicular inspection
Pregled dojki / Breasts examination
Znakovi jetrene ili bubrežne bolesti / Stigmata of liver or kidney disease
Štitnjača, regionalni limfni čvorovi / Thyroid, regional lymph nodes

hipogonadizmu, bolestima testisa, postojanju maligne bolesti), dobivanju ili gubljenju na tjelesnoj masi, uzimanju lijekova i/ili drugih prirodnih ili sintetskih tvari poput alkohola, droga ili izloženosti nekim kemijskim tvarima navedenim u tablici 2. Potrebno je dobiti podatke o erektilnoj funkciji, libidu i plodnosti bolesnika. Obiteljska anamneza ginekomastije može sugerirati mogućnost postojanja sindroma androgene rezistencije ili obiteljski povećane aktivnosti aromataze. Postojanje pozitivne obiteljske anamneze za BRCA-pozitivni karcinom dojke znatno povećava rizik od nastanka karcinoma dojke u nosioca mutacije. Fizikalni pregled uključuje izračunavanje ITM-a, pregled testisa (veličina, palpabilna masa), procjenu prisutnosti fenotipskih znakova hipogonadizma (glas, dlakavost lica i tijela, mišićna masa, virilizacija), hipertireoze, jetrene i bubrežne bolesti. Ispadi vidnog polja mogu upućivati na bolesti hipofize. Zdravi muškarac koji niz godina ima stabilnu, bezbolnu ginekomastiju, uz negativnu anamnezu i uredan fizikalni pregled, uglavnom ne treba daljnju obradu. Naprotiv, kod naglog nastanka i brzog rasta mliječne žlijezde koja je osjetljiva na palpaciju, mekane i elastične konzistencije potrebna je daljnja dijagnostička obrada.[4,19] Ako nakon detaljno uzete anamneze, fizikalnog pregleda i uvida u funkciju jetre, štitnjače i bubrega ne znamo uzrok ginekomastije, potrebno je učiniti laboratorijsku hormonsku obradu koja uključuje određivanje: hCG-a, LH, testosterona, estradiola i prolakti-

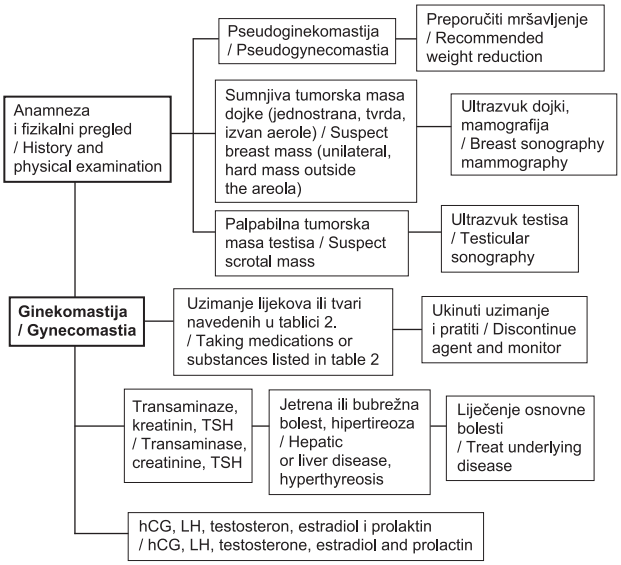
na. Daljnja obrada i eventualno liječenje ovise o nalazima navedenih pretraga (slika 2.).[2]

Liječenje

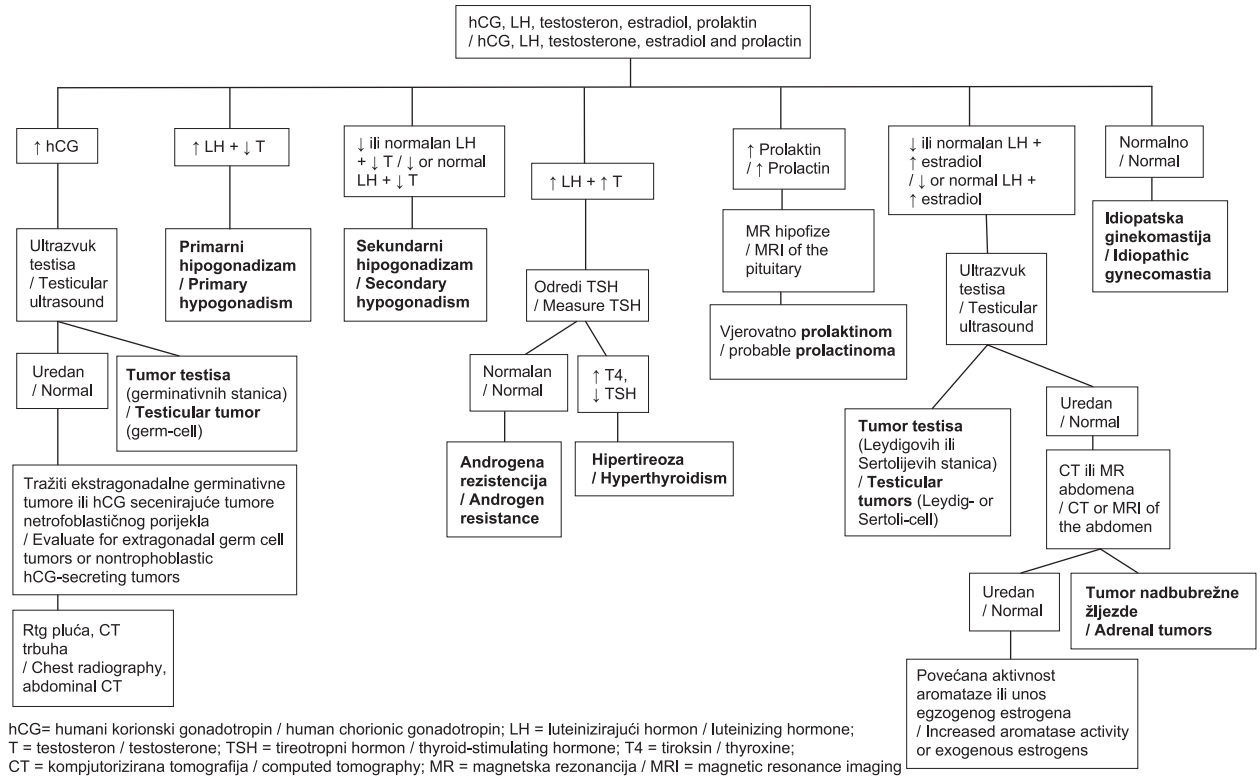
Temelj terapije ginekomastije čini liječenje osnovne endokrine ili sistemske bolesti koja ju je uzrokovala. Nadomjesno liječenje testosteronom može dovesti do izvanrednog poboljšanja ginekomastije u muškaraca s hipogonadizmom. Ako se sumnja na ginekomastiju uzrokovanu lijekovima, potrebno je, ako je moguće, prekinuti njihovu upotrebu. Poboljšanje se očekuje u roku od nekoliko mjeseci nakon prestanka uzimanja lijeka. Kod dugogodišnje primjene egzogenih androgena moguća je supresija hipotalamo-hipofizno-gonadalne osi u trajanju od nekoliko mjeseci do nekoliko godina.[24]

Ako ginekomastija traje duže od godine dana, malo je vjerojatno da će doći do znatnijeg poboljšanja, spontanog ili uz medikamentnu terapiju, zbog već izražene fibroze žljezdanog tkiva. U takvim je slučajevima jedino djelotvorno kirurško liječenje. Metode kirurškog liječenja jesu liposukcija i supkutana mastektomija periareolarnim ili transareolarnim pristupom. Treba izbjegavati kirurško liječenje pubertetske ginekomastije do završetka puberteta zbog mogućnosti ponovnog rasta.[19]

Tijekom brze, proliferativne faze, koja se klinički očituje bolju i napetošću u prsima, može se pokušati s medikamentnim liječenjem. Nedostatak većine istraživanja napravljenih u tom smislu jest to što nisu kontrolirana placebom te je iz njihovih rezultata teško donijeti definitivne zaključke zbog mogućnosti da se ginekomastija povukla spontano. S druge strane, podaci manjeg broja randomiziranih, dvostruko slijepih studija i onih kontroliranih placebom ograničeni su malim brojem ispitanika.[2] Postoje tri skupine lijekova za ginekomastiju: lijekovi s androgenim učinkom (testosteron, dihidrotestosteron, danazol), antiestrogeni (klomifen citrat, tamoksifen) i inhibitori aromataze (anastrazol, letrozol). Tamoksifen, selektivni modulator estrogenih receptora, pokazao je u nizu randomiziranih i nerandomiziranih studija najbolji klinički učinak smanjenjem bolnosti i veličine žljezdanog tkiva u dvije trećine bolesnika. S obzirom na učinkovitost i relativno malenu učestalost nuspojava, tamoksifen je



Slika 2. *Hodogram obrade ginekomastije*
Figure 2. *Algorithm for the evaluation of gynecomastia*



hCG= humani korionski gonadotropin / human chorionic gonadotropin; LH = luteinizirajući hormon / luteinizing hormone;
T = testosteron / testosterone; TSH = tireotropni hormon / thyroid-stimulating hormone; T4 = tiroksin / thyroxine;
CT = kompjutorizirana tomografija / computed tomography; MR = magnetska rezonancija / MRI = magnetic resonance imaging

Slika 3. *Razine hormona, njihovo značenje i prijedlog daljnje obrade u bolesnika s ginekomastijom*[2]
Figure 3. *Interpretation of Serum Hormone Levels and Recommendations for Further Evaluation of Patients with Gynecomastia*[2]

dobar izbor u liječenju ginekomastije. Uzima se u dozi od 10 mg dva puta na dan tijekom najmanje tri mjeseca. Inhibitori aromataze poput anastrazola i letrozola imaju potencijal s obzirom na mehanizam djelovanja, ali dosadašnje studije nisu potvrdile njihovu učinkovitost. U bolesnika, koji se zbog karcinoma prostate liječe lijekovima s antiandrogenim učinkom, u 80% slučajeva razvija se ginekomastija koja je kod nekih od njih izrazito bolna. Rezultati više istraživanja pokazali su da je kod ovih bolesnika najbolji terapijski izbor u profilaksi ginekomastije primjena tamoksifena u dozi od 10 do 20 mg na dan. U perspektivi kod bolesnika s karcinomom prostate dolazi u obzir primjena antiandrogenih lijekova novije generacije, poput abirateron acetata, kod kojih se očekuje rjeđa pojava ginekomastije.[11]

Zaključak

Ginekomastija je čest klinički nalaz, uglavnom benigne etiologije i samo katkad nalaže opsežniju obradu. Pažljivim uzimanjem anamneze i fizikalnim pregledom mogu se izbjeći nepotrebne radiološke i laboratorijske pretrage. Terapija ginekomastije uglavnom se temelji na liječenju bolesti koja ju je uzrokovala, odnosno prekidu primjene lijekova/tvari koji su je potencijalno izazvali. U bolesnika s perzistentnim simptomima može se pokušati medikamentno liječenje ili kirurški zahvat.

LITERATURA

1. *Nuttal FQ.* Gynecomastia. Mayo Clin Proc 2010;85(10):961–2.
2. *Braunstein GD.* Gynecomastia. N Engl J Med 2007;357:1229–37.
3. *Mills SE.* Histology for Pathologists. Lippincott Williams & Wilkins; 2006, 57–71.
4. *Carlson HE.* Approach to the Patient with Gynecomastia. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(1)15–21.
5. *Ladizinski B, Kachiu CL, Nutan FNU, Higgins HW, Federman DG.* Gynecomastia. South Med J 2014;107(1):44–9.
6. *Derkacz M, Chmiel-Perzynska I, Nowakowski A.* Gynecomastia – a difficult diagnostic problem. Endokrynol Pol 2011;62(2):190–202.
7. *Georgiadis E, Papandreou L, Evangelopoulou C i sur.* Incidence of gynaecomastia in 954 young males and its relationship to somatometric parameters. Ann Hum Biol 1994;21:579–87.
8. *Johnson RE, Murad MH.* Gynecomastia: Pathophysiology, Evaluation and Management. Mayo Clin Proc 2009;84(11):1010–5.
9. *Braunstein GD.* Aromatase and Gynecomastia. Endocrine-Related Cancer 1999;6:315–24.
10. *Mathur R, Braunstein GD.* Gynecomastia: Pathomechanisms and Treatment Strategies. Hormone Res 1997;48:95–102.
11. *Swerdloff RS, Jason CM.* Gynecomastia: Etiology, Diagnosis, and Treatment. Endotext 2015; www.endotext.org. Datum pristupa 8. 11. 2016.
12. *Dickson G.* Gynecomastia. Am Fam Phys 2012;85(7):716–22.
13. *Nuttall FQ, Warier RS, Gannon MC.* Gynecomastia and drugs: a critical evaluation of the Literature. Eur J Clin Pharmacol 2015;71:569–78.
14. *Eckman A, Dobs A.* Drug-induced gynecomastia. Expert Opin Drug Saf 2008;7(6):691–702.
15. *Block SL.* The possible link between gynecomastia, topical lavender, and tea tree oil. Pediatr Ann 2012;41:56–58.
16. *Henley DV, Lipson N, Korach KS i sur.* Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. N Engl J Med 2007;356:479–85.
17. *Kakisaka Y, Ohara T, Tozawa H i sur.* Panax ginseng: a newly identified cause of gynecomastia. Tohoku J Exp Med 2012;228:143–5.
18. *Brody SA, Loriaux DL.* Epidemic of gynecomastia among Haitian refugees: exposure to an environmental antiandrogen. Endocr Pract 2003; 9(5):370–5.
19. *Barros AC, Sampaio MdeC.* Gynecomastia: physiopathology, evaluation and treatment. Sao Paulo Med J 2012;130(3):187–97.
20. *Antonin B.* Propedeutika interne medicine. 5. izd. Zagreb: Jumena; 1989, str. 94.
21. *Senger JL, Chandran G, Kanthan R.* Is routine pathological evaluation of tissue from gynecomastia necessary? A 15-year retrospective pathological and literature review. Plast Surg 2014;22(2):112–6.
22. *Oren L, Folkert J, Sybren ML.* Pathological Findings in Gynecomastia: Analysis of 5113 Breasts. Annals of Plastic Surgery 2015;74(2):163–6.
23. *Olsson H, Bladstrom A, Alm P.* Male gynecomastia and risk for malignant tumours – a cohort study. BMC Cancer 2002;2:26.
24. *Niewoehner CB, Schorer AE.* Gynaecomastia and breast cancer in men. Br Med J 2008;336:709–13.

TRANSKATETERSKA IMPLANTACIJA AORTALNOG ZALISTKA (TAVI) U LIJEČENJU BOLESNIKA S TEŠKOM AORTALNOM STENOZOM: PRIKAZ METODE I REZULTATA U KLINIČKOME BOLNIČKOM CENTRU ZAGREB

TRANSCATHETER AORTIC VALVE IMPLANTATION (TAVI) IN TREATMENT OF PATIENTS WITH SEVER AORTIC STENOSIS: METHOD REVIEW AND RESULTS FROM ZAGREB UNIVERSITY HOSPITAL CENTER

JOŠKO BULUM, ZVONIMIR OSTOJIĆ, MAJA STROZZI, IVICA ŠAFRADIN, VIŠNJA IVANČAN, JADRANKA ŠEPAROVIĆ-HANŽEVAČKI, VLATKA REŠKOVIĆ-LUKŠIĆ, BOJAN BIOČINA, DAVOR MILIČIĆ*

Deskriptori: Aortna stenoza – dijagnoza, kirurgija, smrtnost; Aortni zalistak – kirurgija; Transkateterska implantacija aortnog zaliska – komplikacije, smrtnost; Umjetni srčani zalistak; Implantacija umjetnog srčanog zaliska – metode; Poslijeoperacijske komplikacije; Ishod liječenja

Sažetak. Aortalna stenoza najčešća je bolest zalistaka u zemljama zapadne hemisfere. Njezina se prevalencija povećava sa starošću populacije te iznosi 2 – 4% u osoba starijih od 65 godina. Usprkos kardiokirurškoj operaciji gotovo trećina bolesnika nije operirana zbog visokog operativnog rizika i komorbiditeta. Transkateterska implantacija aortalnog zalistka (TAVI) danas je općepriznata metoda za liječenje teške aortalne stenoze kod bolesnika čiji je kardiokirurški rizik neprihvatljivo visok ili koji su iz nekoga drugog razloga proglašeni neoperabilnima. Tom se metodom, na kucajućem srcu, s pomoću katetera postavlja umjetna biološka valvula na mjesto degenerirane nativne valvule. U KBC-u Zagreb program TAVI provodi se od 2012. godine, od kada su učinjena 44 zahvata. Svi zahvati, kao i prijeoperacijske obrade, izvođeni su prema svim vrijedećim preporukama i smjernicama Europskog i Američkoga kardiološkog društva, što je rezultiralo jednakom uspješnošću zahvata. U ovom članku istaknute su najbitnije činjenice o metodi TAVI, nakon čega su prikazani rezultati KBC-a Zagreb.

Descriptors: Aortic valve stenosis – diagnosis, mortality, surgery; Aortic valve – surgery; Severity of illnesss index; Transcatheter aortic valve replacement – adverse effects, mortality; Heart valve prosthesis; Heart valve prosthesis implantation – methods; Postoperative complications; Treatment outcome

Summary. Aortic stenosis is the most common valvular heart disease in western countries. Prevalence is increasing with age and is between 2–4% in population aged 65 or above. Despite cardiac surgery, almost third of patients did not undergo surgery due to too high surgical risk and comorbidities. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is globally approved method for treating sever aortic stenosis in patients whose surgical risk is too high or they are declared as inoperable due to some other medical condition. Using this method, artificial biological valve is implanted, on beating heart, just using catheters at the place of degenerate native valve. In UHC Zagreb TAVI program has started in 2012, and since then, 44 procedures were performed. All procedures, together with periprocedural management were done following recent recommendations and guidelines of the European and American heart societies. This has resulted in very favorable treatment success. In this article, the most important TAVI facts have been highlighted followed by analysis of our TAVI results from the UHC Zagreb.

Liječ Vjesn 2017;139:82–90

Aortalna stenoza

Aortalna stenoza (AS) najčešća je valvularna bolest odraslih, karakterizirana fiksno suženim otvorom aortalnog zalistka zbog promijenjenih aortalnih kuspisa, s posljedičnom opstrukcijom protoka krvi kroz zalistak tijekom sistole.[1] Smatra se da 26% populacije starije od 65 godina boluje od aortoskleroze, odnosno 2% ima razvijen određeni stupanj stenoze aortalnog zalistka.[2] Glavni rizični čimbenici za njezin nastanak upravo su dob (za svakih 10 godina rizik je dvostruko veći), muški spol, aktivno pušenje cigareta i arterijska hipertenzija.

Tri tipična simptoma teškog AS-a jesu zaduha, bol u prsištu i sinkopa, od kojih je najčešća zaduha koja se javlja u 70 – 90% bolesnika, najprije u težem fizičkom naporu, te napreduje kako se povećava stupanj AS-a ili slabljenjem miokarda. Pri fizikalnom pregledu glavni je nalaz ejekcijski sistolički šum, najčešće najbolje čujan u drugom inter-

* **Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Joško Bulum, dr. med.; Zvonimir Ostojić, dr. med.; prof. dr. sc. Maja Strozzi, dr. med.; prof. dr. sc. Jadranka Šeparović-Hanževački, dr. med.; Vlatka Rešković-Lukšić, dr. med.; akademik Davor Miličić, dr. med.), **Klinika za kardijalnu kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (Ivica Šafradin, dr. med.; prof. dr. sc. Bojan Biočina, dr. med.), **Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Višnja Ivančan, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. J. Bulum, Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 16. rujna 2016., prihvaćeno 15. svibnja 2017.

kostalnom prostoru desno sa širenjem u karotidne arterije i karakterističan pulsni val male amplitude i spora uspona (*pulsus parvus et tardus*). Naravno, osim navedenih mogu biti prisutni i drugi znakovi kao što su dislociran i snažan srčani impuls, izraženiji a-val jugularnih vena, tihi drugi srčani ton (A2) i dijastolički šum ako postoji popratna aortalna insuficijencija.

Prognoza neliječenoga teškog AS-a iznimno je loša te je prosječno preživljenje nakon pojave prvih simptoma 2 – 3 godine, s visokim rizikom od nagle smrti. Zlatni standard liječenja teškog AS-a godinama je bila samo kardiokirurška zamjena aortalnog zalistka umjetnom protezom (biološkom ili mehaničkom). Ako je bolesnik asimptomatičan, moguće je medikamentno liječenje uz šestomjesečne reevaluacije, jer će se u većine bolesnika razviti simptomi. Ipak, svim bolesnicima kojima je potvrđen težak AS preporučuje se kirurško liječenje.

U dijagnostičkom postupku bolesnika sa sumnjom na AS osnovna je pretraga transtorakalna ehokardiografija (TTE) kojom se određuju morfologija i funkcija (stupanj stenoze) zaliska. Nužno je odrediti površinu preostalog otvora zalistka (engl. *aortic valve area* – AVA), s obzirom na to da je to osnovna mjera težine stenoze. Kako bismo odredili točan modalitet liječenja, potrebno je utvrditi i ostale morfološke i funkcionalne karakteristike bolesnikova srca, npr., postoji li pridružena aortalna ili mitralna insuficijencija, kakva je sistolička funkcija lijeve klijetke, tlak u plućnoj cirkulaciji itd. Pritom se rabe 3D tehnike ili transezofagealna ehokardiografija (TEE).

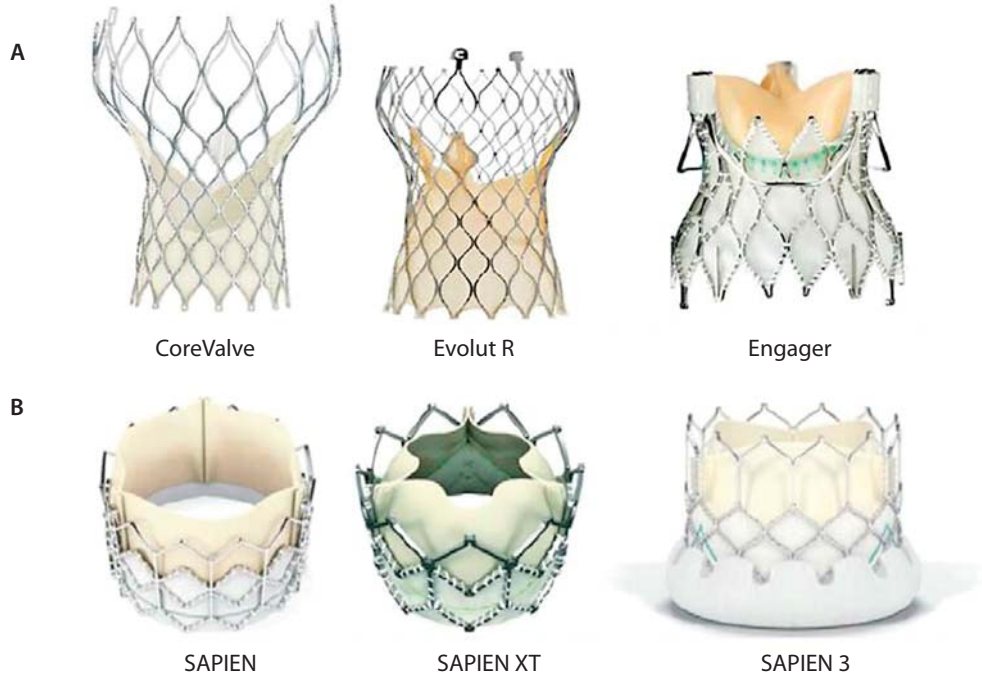
Kao što je već spomenuto, zlatni standard liječenja godinama je bila samo kardiokirurška zamjena aortalnog zalistka (engl. *surgical aortic valve replacement* – SAVR). Bolnička smrtnost zbog izolirane kardiokirurške operacije varira u raznim studijama i iznosi od 2 do 12% te se povećava s dobi bolesnika i brojem komorbiditeta.[3–5] Tako bolesnici stariji od 80 godina imaju znatno veću smrtnost nego oni između 65 – 75 godina (14 prema 4%).[3] Oni imaju i težu kliničku sliku prije operacije. Tako je, prema istraživanju, 86% bolesnika starijih od 80 godina imalo simptome u minimalnom naporu ili mirovanju (stupanj NYHA 3 – 4) prema 36% bolesnika mlađih od 75 godina. Ipak, ako prežive operaciju, kod svih se može očekivati odličan funkcionalni oporavak i znatno poboljšanje kvalitete života, koje je usporedivo s mlađim bolesnicima i općom populacijom kad se izjednače prema dobi.[6] Zbog visoke smrtnosti i brojnih komorbiditeta mnogi su se bolesnici proglašavali neoperabilnima te se krajem 1980-ih godina počela rabiti perkutana balonska valvuloplastika (engl. *balloon aortic valvuloplasty* – BAV). Ona se sastoji od toga da se kateter s balonom postavi kroz suženu aortalnu valvulu te se napuhavanjem balona valvula doslovno rastrga. Uspješnost zahvata definirana je trenutačnim padom gradijenta preko AV-a s posljedičnim smanjenjem simptoma bolesnika. Ipak, čak ako je zahvat uspješan, AVA rijetko prelazi 1 cm^2 čime se ustvari ne rješava sama stenoza.[7] Nadalje, smrtnost za vrijeme zahvata je visoka te iznosi 8,8%,[8] a rana restenoza, definirana kao porast srednjega gradijenta preko AV-a u 3 mjeseca nakon BAV-a, opisuje se u 26% slučajeva.[9] Također, ako je AS-u pridružena aortalna regurgitacija srednjeg ili višeg stupnja, BAV je kontraindiciran. Zbog svega navedenoga metoda se danas preporučuje u slučaju premoštenja do definitivne zamjene zalistka ili kao palijativni postupak. S obzirom na prije opisano, nastavljen je razvoj novih metoda te je 2002. godine prvi put učinjena transkateterska implantacija aortalnog zalistka (engl. *trancatheter aortic valve implantation* – TAVI) kao nova metoda liječenja teškog AS-a kod bolesnika koji su inoperabilni ili s vrlo visokim operacijskim rizikom.

Transkateterska implantacija aortalnog zalistka (TAVI)

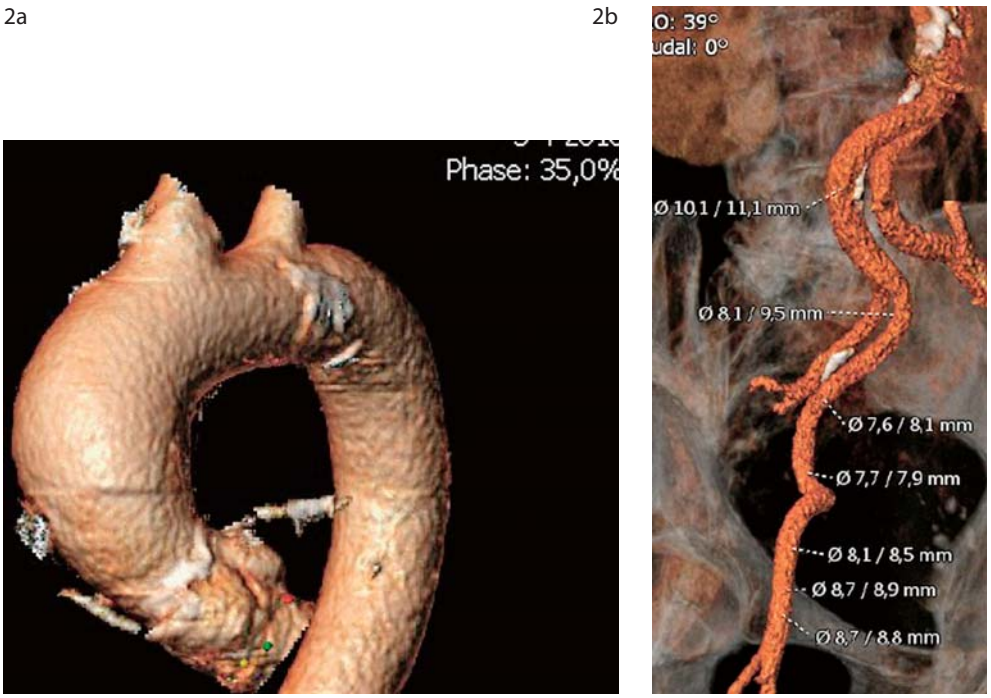
TAVI je danas općepriznata metoda za liječenje teške aortalne stenoze kod bolesnika čiji je kardiokirurški rizik neprihvatljivo visok ili koji su iz nekoga drugog razloga proglašeni neoperabilnima. Tom se metodom, na kucajućem srcu, bez uporabe stroja za izvantjelesni krvotok, s pomoću katetera postavlja umjetna biološka valvula na mjesto degenerirane nativne valvule bez njezina odstranjenja. Danas se uglavnom rabe dvije vrste perkutanih zalistaka: samošireći i širen balonom (slika 1.).

TAVI je postao općepriznata metoda nakon objavljivanja studije PARTNER (*Placement of Aortic Transcatheter Valves*). Studija se sastojala od dvije kohorte bolesnika; kohorta A u kojoj se uspoređivao TAVI s klasičnim kirurškim zahvatom i kohorta B u kojoj se TAVI uspoređivao s konzervativnim liječenjem. U kohorti B 358 bolesnika, smatranih neoperabilnima, nasumično su bili razvrstani u dvije skupine: jednu liječenu konzervativno (uključujući balonsku valvuloplastiku), a drugu liječenu s pomoću TAVI-ja. Rezultati su pokazali statistički značajno povećanje preživljenja u skupini TAVI nakon jedne (30,7 prema 50,7%), dvije (43,4 prema 68%), tri (54 prema 80,9%) i pet godina (71,8 prema 93,6%) uz značajno više bolesnika sa statusom NYHA 1 i 2 (86 prema 60%). Negativnom stranom pokazala se povećana incidencija moždanih udara u skupini TAVI nakon 30 dana (6,4 prema 1,7%), dvije (13,8 prema 5,5%) i tri godine (15,7 prema 5,5%). Pet godina nakon zahvata incidencija moždanog udara bila je približno jednaka (16,0 prema 18,2%).[10–12] U kohorti A studije PARTNER u kojoj je bilo randomizirano 699 ispitanika, TAVI je kompariran s kirurškim liječenjem. Između tih dviju skupina bolesnika nije bilo statistički značajne razlike u preživljenju i funkcionalnom statusu tijekom pet godina, čime je TAVI pokazao neinferiornost prema kirurgiji kao zlatnom standardu liječenja. Kao što se i očekivalo, bolesnici u skupini TAVI imali su brži oporavak te bolji funkcionalni status nakon 30 dana, ali ne i nakon godine dana. Uspoređujući komplikacije, bolesnici nakon TAVI-ja imali su veću incidenciju moždanog udara, češće vaskularne komplikacije i paravalvularnu insuficijenciju. S druge strane, skupina bolesnika podvrgnuta kardiokirurškom zahvatu imala je češća krvarenja opasna za život i novonastalu fibrilaciju atrija.[13–15] Novija studija, u kojoj je testirana drugačija valvula nego u PARTNER-u, pokazala je smanjenje smrtnosti nakon godine dana kad se uspoređuju TAVI i kardiokirurški zahvat.[16] Valja naglasiti da su rezultati istraživanja gotovo identični naknadno objavljenim podacima iz američkog, njemačkog i engleskog registra.[17–19]

Potaknuti uspješnim rezultatima TAVI su počeli primjenjivati i u bolesnika srednje visokog rizika (STS zbroj 4 – 8%). U travnju ove godine objavljeni su rezultati studije PARTNER 2A u koju je bilo uključeno više od 2000 ispitanika s teškim AS-om i srednje visokim rizikom od kardiokirurške operacije. Oni su bili nasumično raspoređeni u dvije skupine: jednu liječenu TAVI-jem, drugu klasičnim kirurškim zahvatom, a glavni je cilj bio ustanoviti smrtnost i incidenciju moždanog udara s teškim posljedicama u razdoblju od 2 godine. Rezultati su pokazali da ne postoji značajna razlika u primarno ispitivanim ishodima. Baš kao i u studiji PARTNER 1 grupa TAVI imala je učestalije vasku-

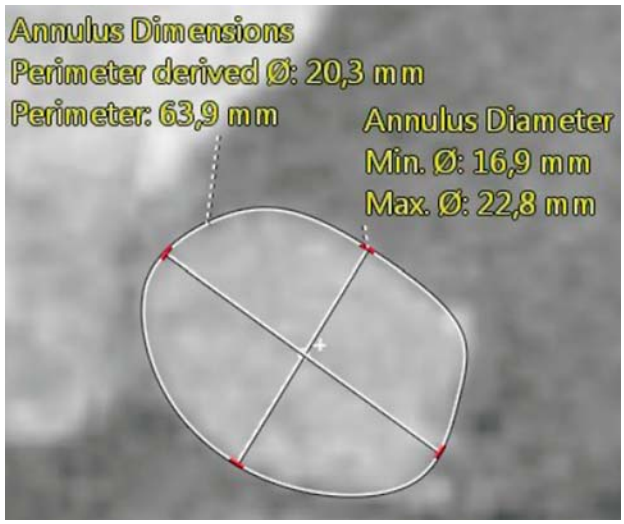


Slika 1. *Najčešće rabljeni perkutani zalistci. A) samoširući, B) široki balonom*
Figure 1. *Most commonly used percutaneous valve. A) Self-expandable, B) Balloon-expandable*

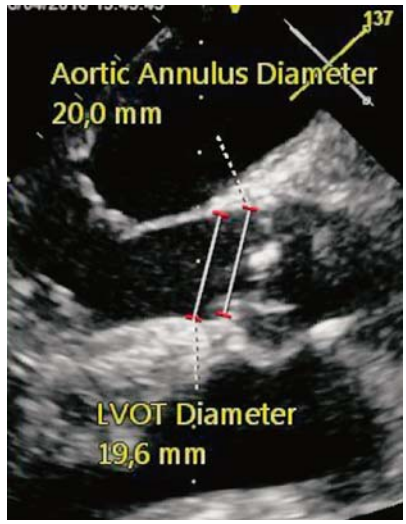


Slika 2. *MSCT rekonstrukcija aorte (2.a) i zdjeličnih arterija (2.b)*
Figure 2. *MSCT reconstruction of aorta (2a) and pelvic arteries (2b)*

larne komplikacije i češće zaostalu aortalnu insuficijenciju, dok je kirurška grupa imala učestalije zatajivanje bubrega, teško krvarenje i incidenciju fibrilacije atrija.[20] U naknadno objavljenoj opservacijskoj studiji, s drugom vrstom valvule, TAVI je pokazao manju smrtnost od kirurškog zahvata kod istih bolesnika.[21] U kolovozu 2016. g. nova generacija samoširećeg aortalnog zalistka (CoreValve Evolute R, Medtronic, SAD) dobila je europsko CE odobrenje za upotrebu u bolesnika srednje visokoga kardiokirurškog rizika, a u istom je mjesecu američka agencija FDA odobrila upora-



2a



2b

Slika 3. *Određivanje dimenzija anulusa s pomoću MSCT-a (3.a) i TEE-a (3.b)*
Figure 3. *Measuring of aortic annulus using MSCT (3a) and TEE (3b)*

bu zadnje generacije aortalnog zalistka širenog balonom (Sapien 3, Edwards Lifesciences, SAD) u istoj skupini bolesnika.

Do sada je u svijetu učinjeno više od 200.000 zahvata, a njihov prosječni broj varira od 60 na milijun stanovnika na godinu u SAD-u do više od 100 zahvata na milijun stanovnika na godinu u Njemačkoj.

Odabir kandidata za TAVI

Odluku o tome je li bolesnik kandidat za TAVI treba donijeti „srčani tim" (engl. *heart team*) sastavljen od najmanje dva kardiologa (jedan invazivni i jedan ehokardiografičar) i kardijalnog kirurga te prema potrebi drugih specijalista poput anesteziologa.

Prema preporukama i dosadašnjim iskustvima, TAVI ima prednost pred kirurškim liječenjem kod svih bolesnika kod kojih je potrebna zamjena nativnog zalistka zbog AS-a s rizikom od tridesetodnevne poslijeoperacijske smrtnosti veće od 8% izračunane prema STS-ovu (*Society of Thoracic Surgeons*) bodovnom sustavu.[22,23] Nadalje, TAVI-ju se daje prednost kod bolesnika s prije ugrađenom kirurškom biološkom valvulom zbog koje su se razvili stenoza, insuficijencija ili obje, tzv. „valvula u valvuli" (engl. *valve-in--valve*).[24] Također, TAVI je metoda liječenja bolesnika s drugim bolestima koje povisuju rizik ili su kontraindikacija za kardiokiruršku operaciju kao što su kalcificirana aorta, tzv. porculanska aorta, ekstenzivna zračenja toraksa ili prethodne kardiokirurške operacije.[24] Potonje se pogotovo odnosi na stanje nakon kardiokirurške revaskularizacije miokarda zbog povećanog rizika od oštećenja premosnica.

Smjernice Europskog i Američkoga kardiološkog društva puno preciznije definiraju isključne nego uključne kriterije (koji su ostavljeni na procjenu „srčanom timu") za TAVI.[22,23] Tako kao apsolutnu kontraindikaciju navode da se TAVI ne izvodi u bolnicama bez kardijalne kirurgije. Također, TAVI se ne preporučuje ako je očekivano trajanje života ispod godine dana ili ako se ne očekuje da će zamjena AV-a dovesti do znatnog poboljšanja kvalitete života. Od anatomskih kontraindikacija izdvajaju preuski/široki promjer aortalne valvule, tromb u lijevoj klijetki, aktivni endokarditis i mobilne trombe na plakovima aorte. Naravno, potrebna je i adekvatna prohodnost arterija kojima se pristupa srcu. Relativnim kontraindikacijama smatraju se dvolisna aortalna valvula, teška mitralna insuficijencija, hemodinamska nestabilnost i sistolička funkcija lijeve klijetke < 20%. U bolesnika koji su zbog hemodinamske nestabilnosti nepogodni za zahvat može se učiniti balonska dilatacija aortalnog zalistka (BAV) kao premoštenje do TAVI-ja (engl. *bridge to TAVI*).

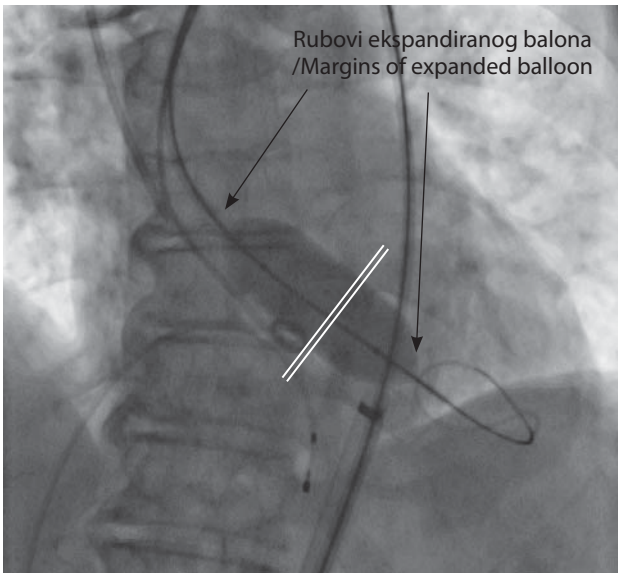
Obrada za zahvat

U obradi za TAVI, osim transtorakalnog ehokardiografskog pregleda i klasične koronarografije s aortografijom, nužno je učiniti MSCT aortografiju s prikazom ilijačno-femoralnih arterija i transezofagealni ehokardiografski pregled (TEE).[25,26] MSCT aortografija je nužna radi morfološkog prikaza aorte (slika 2.a) i perifernih arterija koje se planiraju upotrijebiti za vaskularni pristup (slika 2.b) te preciznoga morfološkog prikaza samog zalistka koji je ključan za mjerenje anulusa potrebnog za određivanje veličine umjetnog zalistka (slika 3.a).[27] Osim postojanja prikladnoga vaskularnog pristupa jedan od osnovnih preduvjeta za izvođenje TAVI-ja jest nepostojanje znatne koronarne bolesti. U slučaju dokazane koronarne bolesti TAVI je moguć pri normalnoj prohodnosti prije ugrađenih kirurških premosnica ili ako je moguća perkutana koronarna intervencija (engl. *percutaneous coronary intervention* – PCI) prije izvođenja TAVI-ja. TEE pregledom dobivamo podatke o veličini anulusa i okolnih struktura, što je u kombinaciji s MSCT-om ključno za pravilan odabir veličine zalistka (slika 3.b).[28]

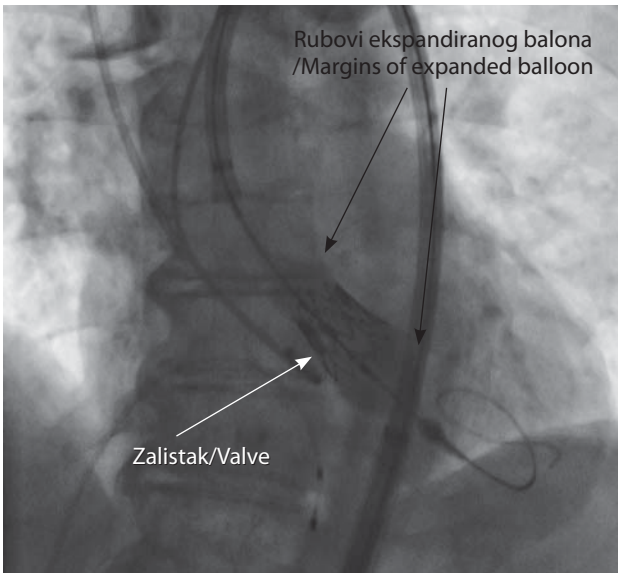
Izvođenje zahvata

TAVI se najčešće izvodi retrogradnim (u odnosu prema smjeru krvi) transfemoralnim putem, što nalaže minimalni promjer lumena arterija od 6 mm (kod zadnje generacije samoširećeg zalistka 4,5 mm). Ako to nije dostupno, ostali mogući retrogradni pristupi su preko potključne ili karotidne arterije. Jedini anterogradni pristup je transapikalni koji nalaže kirurški pristup na srčani vršak. Također, moguće je pristupiti direktno na ascendentnu aortu, što iziskuje ministernotomiju ili prednju desnu torakotomiju.

Zahvat se izvodi u općoj anesteziji ili u dubokoj sedaciji. Ako bolesnik nema već ugrađen elektrostimulator srca, potrebno je uvesti desnostranu elektrodu koja služi za uzro-



Slika 4. *Balonska valvuloplastika. Dvostrukom linijom označena je pozicija nativne valvule*
Figure 4. *Balloon valvotomy. Double line marks position of native valve*

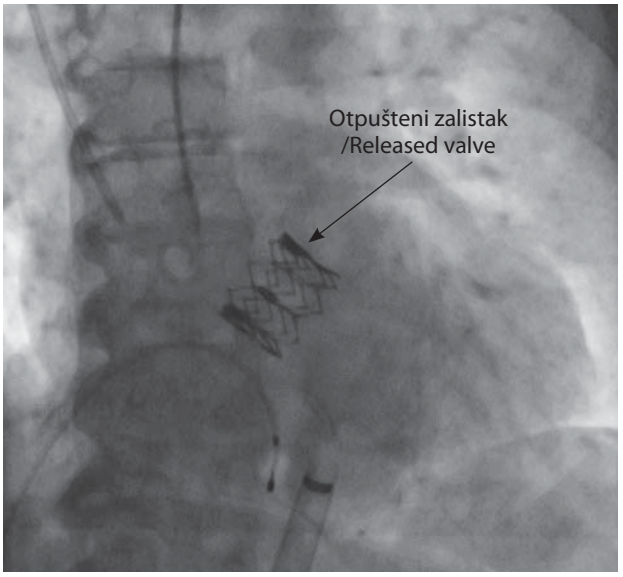


Slika 5. *Otpuštanje zalistka širenog balonom*
Figure 5. *Releasing of balloon-expandable valve*

kovanje kratkotrajne ventrikularne tahikardije za vrijeme balonske dilatacije i otpuštanja valvule s katetera. Prije implantacije perkutanog zalistka nativni je zalistak u slučaju masivnih kalcifikata potrebno proširiti balonom (balonska valvuloplastika) iako je trend sve češće ugradnje zalistaka bez balonske predilatacije (slika 4.). Prilikom pozicioniranja i implantacije perkutanih zalistaka ključnu ulogu imaju fluoroskopija i angiografija, neovisno o tome radi li se o zalistku širenom balonom (slike 5. i 6.) ili samoširećem zalistku (slike 7. i 8.).[24] Upotreba TEE-a tijekom zahvata omogućuje dodatne informacije o položaju, a osobito o funkciji zalistka nakon implantacije (na slici 7. vidi se transezofagealna sonda). To je posebno važno radi određivanja stupnja aortalne insuficijencije nakon implantacije (engl. *paravalvular regurgitation* – PVR).[29] Tako je pri znatnom PVR-u potrebno zalistak dodatno dilatirati balonom, katkad i većih dimenzija od zalistka. Ubodno mjesto, odnosno operacijsko polje zatvara se kirurškim putem, a u slučaju femoralnog pristupa možemo se koristiti posebnim sustavom za perkutano zatvaranje – Prostar, Abbott, SAD. Tijekom zahvata preporučuje se profilaktička uporaba antibiotika.

Nakon ugradnje potrebna je dvojna antitrombocitna terapija u trajanju od 3 do 6 mjeseci (ovisno o vrsti valvule i proizvođaču), nakon čega je potrebna doživotna terapija acetilsalicilnom kiselinom ili klopidogrelom. Ako bolesnik prima antikoagulantnu terapiju, njoj se dodaje klopidogrel tri mjeseca. Nakon ugradnje bolesnici borave prosječno 1 – 2 dana u intenzivnoj jedinici te još dodatnih 5 dana na odjelu. Posebne preporuke za praćenje bolesnika nakon TAVI-ja još nisu izdane, nego se preporučuju kontrole kao nakon kardiokirurškog zahvata. Zbog povećanog rizika od endokarditisa bolesnicima je potrebna profilaktička uporaba antibiotika prilikom stomatoloških zahvata.

Prema rezultatima studije CHOICE (*The Comparison of Transcatheter Heart Valves in High Risk Patients with Sever Aortic Stenosis*), uspješnost primarnog postavljanja samoširećeg zalistka iznosila je 77,5%, a 95,9% za zalistke širene balonom. Inicijalno neuspjeli slučajevi nalagali su ili dodatnu dilataciju prve valvule ili ugradnju dodatne valvule, što nije statistički značajno utjecalo na preživljenje ili



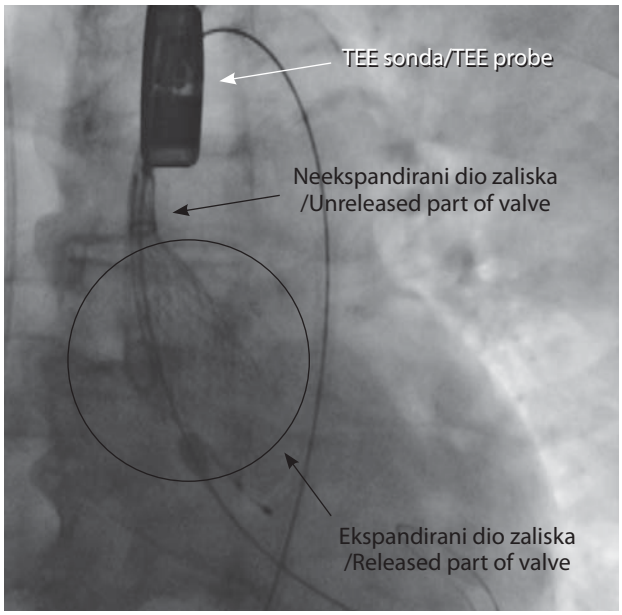
Slika 6. *Uspješno implantiran zalistak širen balonom*
Figure 6. *Adequately implanted balloon-expandable valve*

druge ispitivane komplikacije u periodu praćenja od dvije godine.[30]

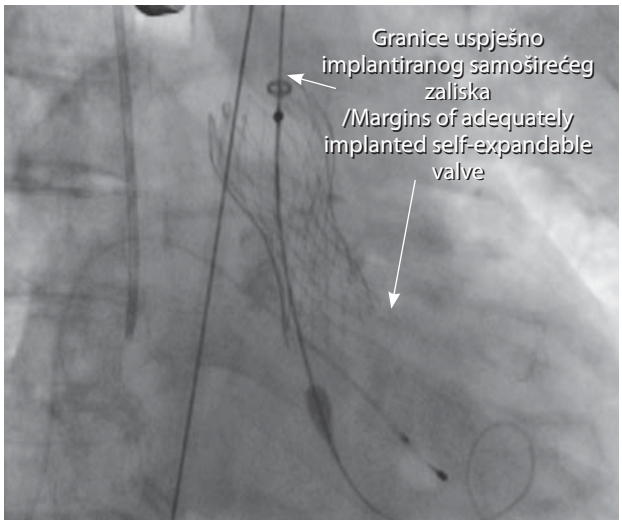
Komplikacije

Najteže komplikacije svakako su smrtni ishod i moždani udar. Prema podacima iz registara i velikih studija, bolnička smrtnost iznosi 5,2%,[18] mjesečna smrtnost 7%,[17,19] a godišnja između 21,4 i 23,7%.[16–19] Prema registru Ujedinjenog Kraljevstva, dvogodišnja, trogodišnja i petogodišnja smrtnost iznose 26,3, 38,8 i 54,5%.[19] Kad je riječ o moždanom udaru, tridesetodnevna je incidencija između 2 – 5%,[19,31] dok je godišnja 8,7%.[11]

Paravalvularna regurgitacija (PVR) najčešća je komplikacija zahvata, većinom uzrokovana nepravilnom morfologijom anulusa, masivnim kalcifikacijama ili neadekvatnim



Slika 7. *Otpuštanje samoširećeg zalistka. Zaokružen je otpušteni dio zalistka, dok je strelicom označen neotpušteni dio*
Figure 7. *Releasing of self-expandable valve. Circled is released part of valve, while arrow marks unreleased part*



Slika 8. *Uspješno implantiran samošireći zalistak*
Figure 8. *Adequately implanted self-expandable valve*

pozicioniranjem valvule. Učestalost PVR-a široko varira između istraživanja; tako je blaga opisana u 7 – 70% slučajeva, a srednje teška ili teška u 0 – 24%.[32] Dok srednje teški i teški PVR definitivno negativno utječu na preživljenje,[33] rezultati za blagi PVR su i nadalje oprečni.[34–36] Pokazano je, međutim, da se pravodobnom dijagnozom znatnog PVR-a (rabeći TTE za vrijeme zahvata) u gotovo 50% slučajeva s pomoću dodatne inflacije balona može smanjiti stupanj PVR-a.[37]

Relativno česte komplikacije vezane su uz krvarenja, ponajprije povezana s ubodnim mjestom, odnosno vaskularnim pristupom. Prema registrima, klinički značajna krvarenja javljaju se u 7 – 10% slučajeva, što je manje nego prilikom kardiokirurških zahvata.[13,38,39] Većina je mehaničke naravi te se relativno lako saniraju. Zanimljivo je da transapikalni pristup u odnosu prema femoralnomu ima manju incidenciju znatnih krvarenja (11 prema 8,8%), ali su ona teža s obzirom na to da su u većini slučajeva povezana s ozljedama miokarda.[40]

Sljedeća česta komplikacija jesu postproceduralni razvoji blokova provođenja, bilo da su oni atrijsko-ventrikularni ili intraventrikularni. Za razvoj znatnih blokova provođenja, koji nalažu ugradnju elektrostimulatora srca, najvećim rizičnim faktorom pokazali su se prijeimplantacijski blok desne grane i implantacija samoširećeg zalistka.[24,41] Prema randomiziranim studijama, ugradnja ES-a srca bila je potrebna u 3,8% slučajeva kad se rabila valvula koja se otpušta balonom[13] nasuprot 20 – 40% slučajeva kad se rabio samošireći zalistak.[16,42,43]

Ostale potencijalne komplikacije koje se javljaju u manje od 1% slučajeva jesu endokarditis,[44] ruptura anulusa,[45] ozljede miokarda,[46] tromboza valvule[47] i opstrukcija koronarnih ušća.[48]

Rezultati KBC-a Zagreb

Klinika za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Zagreb započela je program TAVI u lipnju 2012. g. nakon što je cijeli tim prošao edukaciju u inozemstvu. Od tada su učinjena ukupno 44 zahvata uz napomenu da je gotovo polovica njih obavljena u posljednjih godinu dana. Nakon provedene edukacije znatan broj zahvata učinjen je pod nadzorom stručnjaka iz inozemstva, tzv. proktora, a od polovice ove godine naš tim potpuno samostalno obavlja TAVI. Tim je sastavljen od dva intervencijska kardiologa, kardiologa ehokardiografičara, kardijalnog kirurga, kardiokirurškog anesteziologa te posebno educiranih tehničara i instrumentarki. Indikacije za sve zahvate donesene su na redovitim kardiološko-kardiokirurškim indikacijskim sastancima, na kojima sudjeluju najmanje jedan intervencijski kardiolog, kardiolog ehokardiografičar i kardijalni kirurg. Na njima je ukupno razmatrano više od 130 bolesnika, dok su prihvaćena 44, što govori da zaista nastojimo u program TAVI uključiti optimalne bolesnike čiji će pozitivan ishod liječenja maksimalno opravdati velike financijske, ljudske i prostorne kapacitete koje iziskuje ova metoda liječenja. Sam zahvat i prijeoperacijska obrada provedeni su kod svih bolesnika prema europskim smjernicama i preporukama.

Od ukupno 44 bolesnika 70,5% bile su žene. Prosječna je dob iznosila 80,36 godina, a STS zbroj 5,39. Prosječan funkcionalni status prema klasifikaciji NYHA iznosio je 3,2 (medijan 3). 38,62% bolesnika imalo je saniranu koronarnu bolest, 29,5% šećernu bolest, a 25% kroničnu renalnu insuficijenciju. Gledajući indikacije, 70,5% posto bolesnika bilo je podvrgnuto TAVI-ju zbog starije životne dobi i procijenjenoga previsokog rizika od kardiokirurške operacije (prosječna dob te skupine iznosi 82,4 godine, a STS zbroj 4,75), 15,9% zbog porculanske aorte, 9% zbog ekstenzivnog zračenja toraksa te je u 4,6% TAVI odabran kao metoda liječenja insuficijencije umjetnoga biološkog zalistka (*valve-in-valve*). Detaljniji prikaz prijeoperacijskih karakteristika opisan je u tablici 1.

Zahvate smo izvodili koristeći se svim opisanim pristupima: transfemoralnim u 86%, transaortalnim u 7%, transapikalnim u 5% te transkarotidnim u 2%. 97,8% zahvata izvodilo se u općoj anesteziji. Implantirano je 38 (86,4%) samoširećih zalistaka (Core Valve, Medtronic, SAD) te 6 zalistaka širenih balonom (Sapien XT, Edwards Lifesciences, SAD). Kao što je spomenuto, u većini slučajeva zahvat je izvođen transfemoralnim putem. U više od 70% njih rabio

Tablica 1. *Prijeoperacijske karakteristike bolesnika. Prikaz ukupnog broja te razvrstane prema indikacijama za TAVI*
Table 1. *Peri procedural patients characteristics. Presented as total number and by indications for TAVI*

	Ukupno Overall	Indikacija/Indication			
		Visoki rizik High risk	„Porculanska" aorta Porcelain aorta	Zračenje toraksa Thorax radiation	Valvula u valvuli Valve in valve
Broj bolesnika/Number of patients	44	31 (70,5%)	7 (15,9%)	4 (9%)	2 (4,6%)
Spol ženski/Female	31 (70,5%)	20 (64,5)	5 (71,4)	4 (100%)	2 (100%)
Dob/Years	80,36	82,41	73,85	79,75	72,5
NYHA status[1]	3	3	3	3	3,5
STS score[2]	5,39	4,75	7,37	6,93	4,94
Logistic Euroscore	15,99	16,16	15,14	14,21	18,40
Koronarna bolest/Coronary artery disease	17 (38,62%)	10 (32,26%)	4 (57,14%)	3 (75%)	0
PCI[3]	12 (27,2%)	8 (25,81%)	2 (28,57%)	2 (50%)	0
CABG[4]	6 (13,64%)	3 (9,68%)	3 (42,86%)	0	0
KOPB/COPD[5]	3 (6,82%)	0	2 (28,57%)	1 (25%)	0
KRI/CRI[6]	11 (25%)	8 (25,81%)	2 (28,57%)	1 (25%)	0
Jetrena lezija/Hepatic lesion	2 (4,55%)	1 (3,23%)	1 (14,29)	0	0
Šećerna bolest/Diabetes mellitus	13 (29,5%)	8 (25,81%)	3 (42,86%)	2 (50%)	0
Implantirani ES/Permanent PM[7]	3 (6,82%)	2 (6,25%)	1 (14,29%)	0	0
RBBB[8]	6 (13,64%)	2 (6.25%)	2 (28,57%)	1 (25%)	1 (50%)
LBBB[9]	5 (11,36%)	3 (9,86%)	1 (14,29%)	1 (25%)	0
Onkološka bolest/Oncologic disease	14 (31,8)	9 (29,3%)	1 (14,29%)	4 (100%)	0

[1]NYHA – *New York Heart Association*; [2]STS score – *Society of Thoracic Surgeons* bodovni sustav/Society of Thoracic Surgeons score; [3]PCI – perkutana koronarna intervencija/percutaneous coronary intervention; [4]CABG – kardiokirurško premoštenje koronarnih arterija/coronary artery bypass graft; [5]KOPB/COPD – kronična opstruktivna plućna bolest/chronic obstructive pulmonary disease; [6]KRI/CRI – kronična renalna insuficijencija/chronic renal insufficiency; [7]ES/PM – elektrostimulator srca/pace maker; [8]RBBB – blok provođenja desne grane/right bundle branch block; [9]LBBB – blok provođenja lijeve grane/left bundle branch block

Tablica 2. *Pristupi rabljeni pri zahvatu. Prikazani ukupno te ovisno o vrstama ugrađenih valvula*
Table 2. *Approaches used in procedures. Presented in total numbers and depending on valve type*

	Broj Number (%)	Samoširuća valvula Self-expanding valve	Valvula s otpuštanjem s pomoću balona Balloon expandable valve
Ukupno/Overall	44	38	6
Opća anestezija /General anesthesia	43 (97,7%)	37 (97,3%)	6
Femoralni pristup /Femoral approach	38 (86,4%)	34	4 (66,6%)
Perkutano zatvaranje /Percutaneous closure	11 (29%)	11	0
Kirurško zatvaranje /Surgical closure	27 (71%)	23	4 (66,6%)
Transaortalni pristup /Tranaortic approach	3 (6,8%)	3 (100%)	0
Transkarotidni pristup /Transcarotid approach	1 (2,8%)	1 (100%)	0
Transapikalni pristup /Transapical approach	2 (4,6%)	0	2 (33,4%)

Tablica 3. *Ehokardiografski parametri prije i nakon zahvata*
Table 3. *Echocardiographic parameters before and after procedure*

	Prije TAVI-ja Before TAVI	Nakon TAVI-ja After TAVI
EF[1]	55,5	56,6
AVA[2]	0,66	
Vmax[3] (m/s)	4,6	2,0
Maksimalni gradijent /Maximum gradient	88,9	19,5
Aortalna regurgitacija /Aortic regurgitation	1 – 2	0,2
Mitralna regurgitacija /Mitral regurgitation	1 – 2	1
Trikuspidalna regurgitacija /Tricuspid regurgitation	1	1
Tlak u plućnoj arteriji /Pressure in pulmonary artery	36,6	36,6

[1]EF – ejekcijska frakcija/ejection fraction; [2]AVA – aortic valve area*;* [3]Vmax – najveća brzina preko aortalne valvule/highest speed across aortic valve

se kirurški pristup femoralnoj arteriji te kirurško zatvaranje operacijskog polja, dok se u ostalim slučajevima rabio perkutani uređaj (Prostar, Abbott, SAD). Naravno, u drugim pristupima rabile su se kirurške tehnike (tablica 2.).

Kod svih bolesnika uspješnost zahvata potvrđena je ehokardiografskim pregledom prije otpusta (tablica 3.), kojim je opisano znatno smanjenje brzine i gradijenta preko valvule, bez većih promjena u funkciji mitralne valvule u ranom periodu. U tri slučaja (6,8%) inicijalno postavljanje valvule nije bilo uspješno. Kod jedne bolesnice zalistak širen balonom „embolizirao" je u lijevu klijetku zbog čega su učinjene hitna implantacija dodatnog zalistka širenog balonom i implantacija perifernog uređaja ECMO (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*) nakon čega su učinjene uspješna urgentna kardiokirurška operacija odstranjivanja perkutanih zalistaka i ugradnja biološkoga kirurškog zalistka. Kod druge bolesnice s bikuspidalnim aortalnim zalistkom samoširećim je zalistak embolizirao u ascendentnu aortu bez kliničkih ili hemodinamskih reperkusija, dok je kod trećeg bolesnika zaostala teška aortalna insuficijencija, usprkos prikladno postavljenomu samoširećem zalistku.

Sveukupna bolnička smrtnost iznosi 4,6%, odnosno 2 bolesnika, od čega je jedan bolesnik preminuo 2 dana nakon zahvata zbog tamponade, a drugi 33 dana nakon zahvata. Jednogodišnja smrtnost iznosi 5,5%, odnosno preminuo je

Tablica 4. *Incidencija mortaliteta i komplikacija nakon zahvata*
Table 4. *Incidence of mortality and post procedural complications*

	N (%)
Intrahospitalni mortalitet/Hospital mortality	2 (4,6%)
30-dnevni mortalitet/30 day mortality	1 (2,3%)
Godišnji mortalitet/One year mortality	1 (5,5%)
Vaskularne komplikacije/Vascular complications	5 (11,3%)
Ubodno mjesto/Insertion point	1 (2,3%)
Peritonealno krvarenje/Peritoneal bleeding	1 (2,3%)
Pseudoaneurizma femoralne arterije /Femoral artery pseudoaneurysm	1 (2,3%)
Tamponada/Tamponade	2 (4,6%)
PVR[1]	17 (38,6%)
U tragu ili blagi/Trace or mild	16 (36,4)
Srednje teški ili teški/Moderate or sever	1 (2,3%)
Razvoj bloka provođenja/Conduction block	6 (13,63%)
Ugradnja ES-a[2]/Implantation of PM[2]	3 (6,8%)
Moždani udar/Stroke	0
Infarkt miokarda/Myocardial infarction	0
Neuspjela implantacija prve valvule /Failed implantation of first valve	3 (6,8%)
Hitni kardiokirurški zahvat/Urgent cardiac operation	1 (2,27%)

[1]PVR – paravalvularna regurgitacija/paravalvular regurgitation
[2]ES – elektrostimulator srca/pace maker

jedan bolesnik od njih 18 koji su u jednogodišnjem praćenju. Vaskularne komplikacije nastupile su u 11,3% bolesnika te su sve uspješno sanirane osim u jednom, prije spomenutom slučaju, kad je bolesnik preminuo od posljedica tamponade. Paravalvularna regurgitacija u tragu ili blagog stupnja prisutna je u 36,4% slučajeva, a u samo jednom slučaju (2,3%) ona je bila teška (bolesnik koji je preminuo 33 dana nakon zahvata). U šest bolesnika razvile su se određene smetnje provođenja, a njih troje je trebalo ugradnju elektrostimulatora srca. Nije zabilježen nijedan moždani udar ili infarkt miokarda (tablica 4.).

Zaključak

Zaključno možemo reći da je danas transkateterska implantacija aortalnog zalistka (TAVI) zlatni standard u liječenju bolesnika s teškom aortalnom stenozom koji su vrlo visokoga kirurškog rizika ili imaju kontraindikaciju za klasični kirurški zahvat. Kao što je spomenuto, od kolovoza ove godine TAVI je službeno odobrena metoda liječenja bolesnika s teškom aortalnom stenozom srednjega kirurškog rizika. TAVI je vrlo sigurna i učinkovita metoda liječenja bolesnika s degeneracijom kirurškoga biološkog zalistka. Za sada nema podataka o degeneraciji obiju vrsta perkutanih srčanih zalistaka.

U usporedbi s velikim međunarodnim registrima rezultati primjene metode TAVI u KBC-u Zagreb čak su i bolji, što dokazuje da smo vrlo iscrpno provodili obradu i uključivanje bolesnika uzimajući u obzir velike financijske, ljudske i prostorne kapacitete koje iziskuje ova metoda liječenja. Mislimo da je na razini Republike Hrvatske potrebno najmanje 30 zahvata na milijun stanovnika, odnosno ukupno 120 zahvata. To je znatno niže od prosječnog broja zahvata na razini Europske unije gdje on iznosi 60 zahvata na milijun stanovnika (u Njemačkoj, primjerice, iznosi 120 na milijun stanovnika). Trenutačno se TAVI izvodi u tri centra u Republici Hrvatskoj: KBC-u Zagreb, KB Dubrava i KBC-u Rijeka.

Ovaj je rad izrađen bez financijske pomoći drugih institucija, poduzeća i organizacija.

LITERATURA

1. *Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Z i sur.* Interna medicina. 4. izd. Zagreb: Medicinska biblioteka; 2008, str. 507.
2. *Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN i sur.* Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet 2006;368:1005–11.
3. *Olsson M, Granström L, Lindblom D, Rosenqvist M, Rydén L.* Aortic valve replacement in octogenarians with aortic stenosis: a case-control study. J Am Coll Cardiol 1992;20:1512–6.
4. *Adams DH, Popma JJ, Reardon MK i sur.* Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prothesis. N Engl J Med 2014; 370:1790–8.
5. *Carnero-Alcázar M, Maroto LC, Cobiella-Carnicera J i sur.* Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in moderate and high-risk patients: a meta-analysis. Eur J Cardiothorac Surg 2017;51(4):644–52. doi: 10.1093/ejcts/ezw388.
6. *Olsson M, Janfjäll H, Orth-Gomér K i sur.* Quality of life in octogenarians after valve replacement due to aortic stenosis. A prospective comparison with younger patients. Eur Heart J 1996;17(4):583–9.
7. *Lieberman EB, Bashore TM, Hermiller JB i sur.* Balloon aortic valvuloplasty in adults: failure of procedure to improve long-term survival. J Am Coll Cardiol 1995;26:1522–8.
8. *Badheka AO, Patel NJ, Singh V i sur.* Percutaneous aortic balloon valvotomy in the United States: a 13-year perspective. Am J Med 2014; 127:744–53.
9. *Hosokawa S, Hiasa Y, Seno A i sur.* Predictors of early restenosis after intracardiac echocardiography guided antegrade balloon aortic valvuloplasty in high-risk or inoperable patients. Cardiovasc Interv Ther 2017, Jan 20. doi: 10.1007/s12928-016-0451-8.
10. *Leon MB, Smith CR, Mack M i sur.* Transcatheter aortic-valve implementation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. N Engl J Med 2010;363:1597–607.
11. *Kapadia SR, Tuzcu EM, Makkar RR i sur.* Long-term outcomes of inoperable patients with aortic stenosis randomly assigned to transcatheter aortic valve replacement or standard therapy. Circulation 2014; 130(17):1483–92.
12. *Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR i sur.* 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomized controlled trial. Lancet 2015;385:2485–91.
13. *Smith CR, Leon MB, Mack MJ i sur.* Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. N Engl J Med 2011;364: 2187–98.
14. *Susheel K, Kodali SK, Mathew R i sur.* Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. N Engl J Med 2012;366: 1686–95.
15. *Mack MJ, Leon MB, Smith CR i sur.* 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomized controlled trial. Lancet 2015;385:2477–84.
16. *Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ i sur.* Transcatheter aortic-valve replacement with self-expanding prosthesis. N Engl J Med 2014;370: 1790–8.
17. *Holmes DR Jr, Brennan JM, Rumsfeld JS i sur.* Clinical outcomes at 1 year following transcatheter aortic valve replacement. JAMA 2015; 313:1019–28.
18. *Walther T, Hamm CW, Schuler G i sur.* Perioperative Results and Complications in 15,964 Transcatheter Aortic Valve Replacements: Prospective Data From the GARY Registry. J Am Coll Cardiol 2015; 65:2173–80.
19. *Duncan A, Ludman P, Banya W i sur.* Long-term outcomes after transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients with sever aortic stenosis: the U.K. Transcatheter aortic valve implantation registry. JACC Cardiovasc Interv 2015;8:645–53.
20. *Leon MB, Smith CR, Mack MJ i sur.* Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. N Engl J Med 2016; 374:1609–20.
21. *Thourani VH, Kodali S, Makkar RR i sur.* Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. Lancet 2016;387:2218–25.
22. *Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO i sur.* 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63:e57–e185.
23. *Joint Task Force on the management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A i sur.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J 2012;33:2451–96.

24. *Holmes DR Jr, Mack MJ, Kaul S i sur.* 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. J Am Coll Cardiol 2012;59:1200–54.
25. *Kurra V, Schoenhagen P, Roselli EE i sur.* Prevalence of significant peripheral artery disease in patients evaluated for percutaneous aortic valve insertion: Preprocedural assessment with multidetector computed tomography. J Thorac Cardiovasc Surg 2009;137:1258–64.
26. *Wu VC, Kaku K, Takeuchi M i sur.* Aortic root geometry in patients with aortic stenosis assessed by real-time three-dimensional transesophageal echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2014;27:32–41.
27. *Jilaihawi H, Kashif M, Fontana G i sur.* Cross-sectional computed tomographic assessment improves accuracy of aortic annular sizing for transcatheter aortic valve replacement and reduces the incidence of paravalvular regurgitation. J Am Coll Cardiol 2012;59:1275–86.
28. *Khalique OK, Kodali SK, Paradis JM i sur.* Aortic annular sizing using a novel 3-dimensional echocardiographic method: use and comparison with cardiac computed tomography. Circ Cardiovasc Imaging 2014; 7:155–63.
29. *Moss RR, Ivens E, Pasuapti S i sur.* Role of echocardiography in percutaneous aortic valve implantation. JACC Cardiovasc Imaging 2008;1: 15–24.
30. *Abdel-Wahab M, Mehili J, Freker C i sur.* Comparison of balloon-expendable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial. JAMA 2014;311: 1503–14.
31. *Daneault B, Kirtane AJ, Kodali SK i sur.* Stroke associated with surgical and transcatheter treatment of aortic stenosis: a comprehensive review. J Am Coll Cardiol 2011;58:2143–50.
32. *Pibarot P, Hahn RT, Weissman NJ, Monaghan MJ.* Assessment of paravalvular regurgitation following TAVR: a proposal of unifying grading scheme. JACC Cardiovasc Imaging 2015;8:340–60.
33. *Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM i sur.* Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systemic review of literature. J Am Coll Cardiol 2013;61:1585–95.
34. *Kodali S, Piborat P, Douglas PA i sur.* Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with Edwards sapien valve in the PARTNER trial: characterizing patients and impact on outcomes. Eur Heart J 2015;36:449–56.
35. *Van Belle E, Juthier F, Susen S i sur.* Postprocedural aortic regurgitation in balloon-expendable transcatheter aortic valve replacement procedures: analysis of predictors and impact long-term mortality: insights from the FRANCE2 registry. Circulation 2014;129:1415–27.
36. *Dworakowski R, Wendler O, Halliday B i sur.* Device-dependent association between paravalvular aortic regurgitation and outcome after TAVI. Heart 2014;100:1939–45.
37. *Van Belle E, Rauch A, Vincent F i sur.* Von Willebrand Factor Multimers during Transcatheter Aortic-Valve Replacement. N Engl J Med 2016; 375:335–44.
38. *Généreux P, Cohen DJ, Mack MJ i sur.* Incidence, predictors and prognostic impact of late bleeding complications after transcatheter aortic valve replacement. J Am Coll Cardiol 2014;64:2605–15.
39. *Tomey MI, Mehran R.* Bleeding avoidance in transcatheter aortic valve replacement: a call to ACTion? JACC Cardiovasc Interv 2014;7:152–3.
40. *Rodes-Cabau J, Dauerman HL, Cohen MG i sur.* Antithrombotic treatment in transcatheter aortic valve implementation: insights for cerebrovascular and bleeding events. J Am Coll Cardiol 2013;62:2349–59.
41. *Koos R, Mahnken AH, Aktug O i sur.* Electrocardiographic and imaging predictors for permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation. J Heart Valve Dis 2011;20:83–90.
42. *Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ i sur.* Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with sever aortic stenosis at extreme risk for surgery. J Am Coll Cardiol 2014; 63:1972–81.
43. *Meredith Am IT, Walters DL, Dumonteil N i sur.* Transcatheter aortic valve replacement for sever symptomatic aortic stenosis using a repositionable valve system: 30-day primary endpoint results from REPRISE II study. J Am Coll Cardiol 2014;64:1339–48.
44. *Latib A, Naim C, De Bonis M i sur.* TAVR-associated prosthetic valve infective endocarditis: results of a large, multicenter registry. J Am Coll Cardiol 2014;64:2176–8.
45. *Aminian A, Lalmand J, Dolatabadi D.* Late contained aortic root rupture and ventricular septal defect after transcatheter aortic valve implantation. Catheter Cardiovasc Interv 2013;81(1):E72–5.
46. *Thomas M, Schymik G, Walther T i sur.* Thirty-day results of the SAPIEN aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: A European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. Circulation 2010;122:62–9.
47. *Latib A, Naganuma T, Abdel-Wahab T i sur.* Treatment and clinical outcomes of transcatheter heart valve thrombosis. Circ Cardiovasc Interv 2015;8(4). pii: e001779.
48. *Généreux P, Head SJ, Van Mieghem NM i sur.* Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. J Am Coll Cardiol 2012;59:2317–26.

PRAVO JEHOVINIH SVJEDOKA NA OSTVARIVANJE KIRURŠKE ZDRAVSTVENE ZAŠTITE U REPUBLICI HRVATSKOJ – PREMA VRIJEDEĆIM ZAKONIMA (*DE LEGE LATA*)

RIGHTS OF JEHOVAH'S WITNESSES ON SURGICAL HEALTH CARE IN THE REPUBLIC OF CROATIA – *DE LEGE LATA*

SUNČANA ROKSANDIĆ VIDLIČKA, LADA ZIBAR, JOZO ČIZMIĆ, KRISTIJAN GRĐAN*

Deskriptori: Jehovini svjedoci; Transfuzija krvi – etika, zakonodavstvo; Odbijanje liječenja – etika, zakonodavstvo; Krvarenje – prevencija; Kirurški zahvati – zakonodavstvo; Prava pacijenata – etika, zakonodavstvo; Osobna autonomija; Informirani pristanak – zakonodavstvo; Liječnici – etika, psihologija, zakonodavstvo; Savjest; Nesavjesno liječenje – zakonodavstvo; Religija i medicina; Hrvatska; Europska unija

Sažetak. Prava Jehovinih svjedoka (JS) na zdravstvenu zaštitu u Republici Hrvatskoj (RH) moraju biti jednaka kao za ostalu populaciju. Odbijanje transfuzije krvi (TK) koje nalaže religijski svjetonazor JS-a prepreka je ostvarivanju pojedinih rizičnih oblika liječenja u RH. Krvarenje kao komplikacija nekih oblika liječenja može ugroziti život bolesnika. Izbjegavanje TK postupcima pripreme može u određenom opsegu u pojedinačnim slučajevima spriječiti posljedice, no „zamjenska krv", zvana tako u laičkim medijima, zapravo ne postoji. U RH je zakonom zajamčeno postupanje u skladu s bolesnikovim pristankom ili odbijanjem određenih postupaka liječenja. U svakome pojedinačnom slučaju potrebno je procijeniti rizik od krvarenja te, ako on nije izrazit, omogućiti bolesniku takvo liječenje. Ako liječnik ili zdravstvena ustanova ne mogu prihvatiti ni manji rizik, potrebno je uputiti bolesnika liječniku ili ustanovi koja može provesti takvo liječenje. Pristanak bolesnika na postupak liječenja bez pristanka na TK ne obvezuje liječnika na sudjelovanje u takvom zahvatu samo kada postoji velik rizik od krvarenja, a bolesnik odbija TK. Zakon o zdravstvenoj zaštiti pacijenata u RH obvezuje liječnika na spašavanje života pa je TK u životno ugroženog bolesnika koji krvari ili je iskrvario u takvoj situaciji jedina opcija, što može dovesti do liječenja protivno volji pacijenta. S obzirom na legislativnu nedorečenost i proturječnost te na obvezu RH prema poštovanju prava Europske unije odnosno slijeđenja Europske konvencije za zaštitu ljudskih prava (EKZLJP), u slučaju, premda etički opravdanog i obveznog TK protiv bolesnikova pristanka u slučaju spašavanja života, možemo i moramo računati da takvim postupanjem EKZLJP može biti povrijeđen.

Descriptors: Jehovah's witnesses; Blood transfusion – ethics, legislation and jurisprudence; Treatment refusal – ethics, legislation and jurisprudence; Hemorrhage – prevention and control; Surgical procedures, operative – legislation and jurisprudence; Patient rights – ethics, legislation and jurisprudence; Personal autonomy; Informed consent – legislation and jurisprudence; Physicians – ethics, legislation and jurisprudence, psychology; Conscience; Malpractice – legislation and jurisprudence; Religion and medicine; Croatia; European Union

Summary. Jehovah's Witnesses' (JW) rights must be the same as for the rest of the citizens. Blood transfusion (BT) refusal, as ordered by JW's religion presents an obstacle for accomplishment some risky treatment modalities. Bleeding that could complicate some medical procedures could jeopardize patient's life. Avoiding BT by preceeding procedures could prevent consequences to certain extent, but there is not substitute for blood as such, as it is common met in lay media. The Law in Croatia guarantees that a treatment must be in accordance with patient's approval or refusal of specific medical procedure. In every particular case there is a need for assessment of the bleeding risk, and if the risk is not significant, the treatment should be performed. If the physician or the institution were not able to accept even that lower risk, the patient should be redirected and offered the treatment by another physician or institution, capable for such treatment modality. Patient's consent for that treatment without consent to BT does not oblige physician to participate in the treatment only if there is a substantial risk for bleeding. On the other hand, Act on Medical Practice in the Republic of Croatia prescribes that saving life is mandatory for a physician, rendering BT in a patient with major bleeding the sole option. Having in mind that the relevant Law is not complete and that the regulations are contradictory, and that the Republic of Croatia must accept the European Union legislation and is bound by Europaen Convention on Human Rights, in the case of giving BT against a patient's will physicians must count on being considered as violating the Convention.

Liječ Vjesn 2017;139:91–98

* **Katedra za kazneno pravo, Pravni fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb** (doc. dr. sc. Sunčana Roksandić Vidlička), **Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera Osijek, KBC Osijek** (izv. prof. dr. sc. Lada Zibar, dr. med.), **Katedra za građansko procesno pravo, Pravni fakultet, Sveučilište u Splitu** (prof. dr. sc. Jozo Čizmić), (Kristijan Grđan)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. S. Roksandić Vidlička, Katedra za kazneno pravo, Pravni fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, e-mail: suncanaroksandic@gmail.com

Primljeno 15. svibnja 2017., prihvaćeno 15. svibnja 2017.

Pripadnici vjerske zajednice Jehovinih svjedoka (JS) odbijaju transfuziju pune krvi, eritrocita i leukocita, seruma i plazme. Također odbijaju prirodni i rekombinantni hemoglobin (Hb) iako među njima samima variraju stajališta o krvnim pripravcima kao što su albumini, imunoglobulini i čimbenici zgrušavanja. Odbijanje primitka transfuzije krvi (TK) i krvnih pripravaka dovodi do znatnih etičkih i pravnih dvojba u situacijama koje su potencijalno opasne za život i kada bi se ta opasnost sa sigurnošću mogla ukloniti transfuzijskim postupcima i spasiti život pacijenta, odnosno spriječiti da za njegovo zdravlje nastanu teške i neuklonjive posljedice.[1]

U osnovi, dvojba se sastoji od prava JS-a, u skladu s njihovim vjerskim uvjerenjima, na primanje kirurških oblika zdravstvene zaštite te dužnosti i prava liječnika da djeluju u skladu s profesionalnim standardima koji uključuju spašavanje života, a ne samo postupanje nakon pristanka pacijenta. Posljedica nesuglasja između pacijenta JS-a i liječnika kirurga odgovarajuće specijalizacije može biti odbijanje pružanja zdravstvene zaštite. Iz toga mogu proizaći i druge vrlo teške dvojbe, npr., da bez ostvarivanja prava na kiruršku zdravstvenu zaštitu pacijent umre, a unatoč riziku od iskrvarenja imao bi izglede da preživi. Uz to se, naposljetku, vežu ozbiljne pravne posljedice, i za liječnika i za zdravstvenu ustanovu, a u konačnici i samu državu pred međunarodnim tijelima zaštite ljudskih prava: npr., postupak prema Konvenciji o zaštiti ljudskih prava i temeljnih sloboda Vijeća Europe (u daljnjem tekstu Konvencija).

Pozadina odbijanja TK od JS-a religijsko je i etičko stajalište poštovanja učenja Biblije, životno važno za njihovu vječnu dobrobit: vjerovanje da Biblija zahtijeva „apstiniranje od krvi", što uključuje izbjegavanje TK, budući da oni krv smatraju svetom jer je vrijedan dar života.[2]

Liječenje JS-a uz pomoć TK ili krvnih pripravaka kršenje je njihovih religijskih uvjerenja koje za posljedicu ima izolaciju iz vjerske zajednice i ekskomunikaciju iz Crkve. Uporno inzistiranje na odbijanju TK prije svega je posljedica brige da budu vjerni svojemu poslanju.[3]

Zahtjev JS-a da ne primaju TK ne može se smatrati pukim vjerskim uvjerenjem koje bi se pred faktičnim znanstvenim standardima suvremene medicine moglo olako odbaciti, ponajprije zbog brojnih međunarodnih dokumenata koji propisuju načelo autonomije i načelo pristanka informiranog bolesnika (kao i naše hrvatsko zakonodavstvo). Nadalje, *Petrini* navodi da Kršćanska kongregacija Jehovinih svjedoka iz Belgije problem ne nalazi u duhovnom aspektu svojeg zahtjeva, već u osjećaju pojedinca da je netko, a u ovakvim situacijama liječnik, iskoristio prigodu nemoći zbog bolesti ili stanja bez svijesti kako bi proveo liječenje koje se potpuno protivi željama i pristanku tog pojedinca.[2] Ako svaki pacijent može u okviru medicinskog tretmana odbiti pojedinačni postupak i nadalje primati liječenje koje odgovara njegovim željama i preferencijama, a također je primjeren medicinski odgovor na njegovo zdravstveno stanje, tada i pacijent koji zbog svojih uvjerenja ne želi primati krv i krvne pripravke mora primiti odgovarajući postupak na koji je pristao. *Tomonori Ariga* upućuje pak i na stajalište Svjetske zdravstvene organizacije da je TK samo dio medicinskog postupka koji naglašava potrebu vaganja rizika od TK i rizika od nepružanja TK te navodi komparativnu praksu iz Japana, gdje se prednost daje pravu pacijenta na samoodređenje i osporava pravo zdravstvenih ustanova da općenito ne prihvaćaju liječenje pacijenata koji odbijaju primanje TK. Štoviše, Liječnička komora u Japanu navodi u svojem Etičkom kodeksu da nije primjereno odbiti svako liječenje samo zato što pacijent odbija TK. Nakon što se u obzir uzme priroda bolesti, postupak i pojedinosti intervencije, liječnik treba pružiti pomoć bolesniku kada je to moguće, ali poštujući pacijentove želje. Ipak, u Japanu poprilično broj bolnica primjenjuje politiku izbjegavanja davanja TK JS-ima koliko god je to moguće, ali se i ne upuštaju u pružanje liječničkih usluga ako pacijent unaprijed ne pristane na primitak TK kada to postane nužno.[2]

Mogućnost izbora integralni je dio etičkih i pravnih načela samoodređenja i autonomije pacijenta, poštovanja njegova dostojanstva te je osnova za pristanak informiranog bolesnika. Pravo na samoodređenje uključuje pravo davanja ili uskrate pristanka na preporučeni medicinski postupak. To se pravo primjenjuje i kada prema mišljenju ordinirajućeg liječnika odbijanje pojedinog postupka može rezultirati pogoršanjem pacijentova zdravlja ili njegovom smrću. U komparativnoj kanadskoj praksi Prizivni sud pokrajine Ontario presudio je 1990. godine da i u slučaju hitnosti liječnik mora poštovati pacijentove prijašnje upute pa bilo to i odbijanje TK. Pacijentovo odbijanje tog postupka ne oslobađa liječnika dužnosti pružanja drugih esencijalnih i prihvatljivih medicinskih i hitnih postupaka.[4]

Ovaj članak nastoji odgovoriti na ključna etička i zakonska pitanja koja se tiču odgovornosti liječnika u pružanju kirurške zdravstvene zaštite pripadnicima vjerske zajednice JS-a, kao i njihova prava da prime takvu zaštitu u skladu sa standardima medicinske struke. Osvrnut ćemo se na vrijedeće zakone (*de lege lata*) i propise. Automatsko odbijanje pacijenata koji ne žele primati TK ili transfuziju krvnih pripravaka da im se pruži zdravstvena usluga (kirurška zdravstvena zaštita) protupravno je i stavlja liječnika u sferu građanske, kaznene i disciplinske odgovornosti. Država je također dužna preko negativnih i pozitivnih međunarodnih obveza osigurati pravo na zdravlje i zdravstvenu zaštitu pa je u sustavu javnog zdravstva dužna i osigurati da se odluke o pružanju kirurške zdravstvene zaštite pacijentima koji odbijaju transfuzijske postupke provode u skladu s *načelom proporcionalnosti* u odnosu prema predviđenim rizicima i mogućim posljedicama za zdravlje i život pacijenta, i kod nepostupanja (odbijanja pružanja zdravstvene zaštite) i kod postupanja (pružanja zdravstvene zaštite). Tim se načelom, između ostalih, rukovodi i Europski sud za ljudska prava (ESLJP) pri utvrđivanju je li nastala povreda Konvencije.

Medicinski postupak

Zakon o zdravstvenoj zaštiti ne propisuje definiciju medicinskog postupka. On propisuje sustav društvenih, skupnih i individualnih mjera, usluga i aktivnosti za očuvanje i unaprjeđenje zdravlja, sprječavanje bolesti, njezino rano otkrivanje, pravodobno liječenje te zdravstvenu njegu i rehabilitaciju (čl. 2.).[5] Ni Zakon o zaštiti prava pacijenata ne propisuje definiciju medicinskog postupka.[6] To ne čini ni Zakon o liječništvu, koji ipak taksativno navodi jedanaest mjera liječničke djelatnosti u kojima su opisani različiti medicinski postupci (čl. 3. st. 2.).[7] Jedino u Zakonu o zaštiti osoba s duševnim smetnjama postoji definicija medicinskog postupka koja navodi da su to prijam, zadržavanje i smještaj u psihijatrijsku ustanovu te dijagnostički postupak i liječenje osobe s duševnim smetnjama (čl. 3. st. 1. toč. 4.).[8]

Iako su osim Zakona o zaštiti osoba s duševnim smetnjama, koji se kao *lex specialis* primjenjuje samo na liječenje osoba s duševnim smetnjama, u ostalim općim propisima ostale nedorečenosti u vezi s definicijom medicinskog postupka, može se reći da je ipak vidljiva namjera zakonodavca da uređenjem značenja liječničke djelatnosti razdvoji

pojedinačne postupke, pa tako u Zakonu o liječništvu (čl. 3. st. 2. toč. 3.) odvaja liječenje od davanja pripravaka krvi i krvnih derivata (čl. 3. st. 2. toč. 4.).[7] Medicinski gledano, ovakva interpretacija zapravo nema opravdanja, jer TK nije drugo do oblik liječenja. Kirurški je zahvat medicinski postupak koji potpada pod liječenje, iako u određenim situacijama kirurški zahvati mogu biti primijenjeni i u dijagnostične svrhe. No, zadržavajući se kod liječenja, kirurški zahvat ne implicira uvijek nužnost davanja pripravaka krvi i krvnih derivata. Naime, u nekim situacijama uopće ne mora postojati potreba za davanjem pripravaka krvi i krvnih derivata kao kada se, primjerice, radi o minimalno invazivnim kirurškim zahvatima. Potreba za davanjem pripravaka krvi i krvnih derivata javlja se kada je krvarenje takvog stupnja da je primjena te mjere nužna, bilo radi spašavanja pacijentova života bilo radi sprječavanja da zbog krvarenja nastupe teške i nepopravljive posljedice za njegovo zdravlje.

Prema tomu, ne može se gledati na kirurški zahvat kao na oblik liječenja koji uvijek i nužno nalaže ili može nalagati davanje pripravaka krvi ili krvnih derivata. Davanje krvnih pripravaka i derivata izdvojeno je, ipak, kao zasebni medicinski postupak koji se može primijeniti onda kada za to postoje medicinske indikacije.

Kirurški zahvati i rizici od krvarenja

Kirurški zahvati ne mogu se promatrati generalistički. Svaki kirurški zahvat ima svoje specifičnosti vezane uz način njegova izvođenja u skladu sa standardima liječničke struke. Zatim, način na koji će se kirurškim zahvatom ublažiti, popraviti oštećenje ili liječiti pacijent ovisi o njegovu općem i specifičnome zdravstvenom stanju, dosadašnjem liječenju stanja zbog kojega je indiciran kirurški zahvat, eventualnom liječenju drugih bolesti, uzimanju određenih lijekova koji sprječavaju zgrušavanje krvi, pacijentovu ponašanju prema vlastitom zdravlju (npr., ovisnosti o alkoholu ili drogama) ili njegovoj zdravstvenoj disciplini itd. Prema tomu, kirurški zahvati uvijek se gledaju individualno pa se tako i rizici od krvarenja i moguće smrti od iskrvarenja moraju gledati prema tomu o kakvom se kirurškom zahvatu radi i koje sve okolnosti postoje kod pacijenta da bi došlo do takvih rizika.

Središnje pitanje kod kirurških zahvata osoba koje odbijaju TK jest zapravo stupanj rizika od krvarenja i iskrvarenja, tj. vjerojatnost da će biti potreban TK. U skladu s profesionalnim savjetodavnim odborom sastavljenim od stručnjaka iz područja TK i transplantacije tkiva u Ujedinjenom Kraljevstvu (*Joint United Kingdom Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee* – JPAC) razrađena su pitanja oko potrebe TK za vrijeme kirurškog zahvata.[9] Preporuke liječnicima u prvom se redu odnose na (a) minimizaciju gubitka krvi za vrijeme kirurškog zahvata i na (b) izbjegavanje nepotrebnog TK nakon kirurškog zahvata. Da bi se minimizirao gubitak krvi tijekom zahvata, treba prestati rabiti lijekove koji izazivaju rizik od krvarenja ako je to moguće, zatim rabiti kirurške i anestetičke tehnike kojima se čuva krv te, kada je primjenjivo, davati lijekove i intraoperacijske postupke za čuvanje krvnih stanica. Da bi se izbjegao nepotreban TK nakon kirurškog zahvata, treba izbjegavati postupke koji mogu dovesti do gubitka krvi, pri čemu se održava ravnoteža između sigurnosti i učinkovitosti u *svakog pacijenta individualno*, minimizirati gubitak krvi zbog krvnih pretraga, rabiti poslijeoperacijske postupke očuvanja eritrocita i reinfuzija kada je moguće, propisati željezo i druge nadomjestke i stimulanse proizvodnje eritrocita kada je potrebno.[9]

Nadalje, JPAC naglašava da klinički čimbenici, kao i stupanj prijeoperacijske anemije moraju biti uzeti u obzir kada se odlučuje o TK. Pri tome izričito navodi: *„Iskustvo s kirurškim pacijentima koji odbijaju transfuziju eritrocita, kao što su to JS-i, pokazuje da inače zdravi pojedinci mogu imati učinkovit ishod čak i kada je koncentracija Hb u krvi toliko niska, npr. 50 g/l (hematokrit otprilike 15%), uz dobru potpornu terapiju.“*[9] Iz iskustva znamo da je to u mnogih pacijenata, osobito onih s popratnim bolestima, izrazito rizično te da može potaknuti niz novih, za život opasnih, komplikacija, poput srčanog udara, infekcije ili krvarenja iz probavnog sustava zbog hipoksije. No, u komparativnoj kirurškoj praksi operacije na JS-ima nisu *a priori* isključene, s time da su katkad prihvatljive i niže granice rizika od krvarenja, s obzirom na to da se većina stručnjaka slaže da je TK indiciran kada je koncentracija Hb niža od 70 g/l. Pri tomu nije jednaka tolerancija prema naglo nastaloj ili pak kroničnoj anemiji.

Zenon M. Bodnaruk i sur. posvećuju posebnu pozornost velikim kirurškim zahvatima bez TK. Oni smatraju da planirana i sustavna uporaba primjerenih višestrukih modaliteta od interdisciplinarnih timova zdravstvenih radnika koji se bave očuvanjem krvi može dovesti do smanjenja ili izbjegavanja TK u svih pacijenata. O tom su pitanju provedene metaanalize na međunarodnoj razini kako bi se utvrdila učinkovitost postupaka namijenjenih upravo očuvanju krvi. Iako je dokazano da neke intervencije namijenjene očuvanju krvi mogu biti ograničena učinka, postoje i znanstveno utemeljeni podaci koji upućuju na to da se te mjere trebaju uzeti u obzir prilikom liječenja pacijenata koji odbijaju TK (kao što je, npr., uporaba eritropoetina). U komparativnoj praksi postoje i standardi primjerene reakcije u slučaju hitnih medicinskih intervencija, a također se ističe potreba za profesionalnom edukacijom.[4]

Programi za liječenje beskrvnim postupcima postoje u Kanadi, Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), Aziji i Europi i u stalnom su porastu. Prema istraživanju iz 2004., kada se pojam „beskrvna medicina“ (engl. *bloodless medicine*) unese u internetsku tražilicu, pronađe se 12.000 rezultata koji izlistavaju stotine programa.[10] Ako se ista metoda primijeni na 2016. godinu, bilježi se porast na 86.400 rezultata (pregled obavljen uz pomoć tražilice Google na dan 26. 11. 2016.)! Traženje zamjena za beskrvno liječenje bilježi se i porastom objavljene stručne literature.

U svakog pacijenta uvijek je važna procjena rizika od krvarenja pri svakomu kirurškom zahvatu, a za slučaj pacijentova odbijanja primanja krvi i krvnih pripravaka u komparativnoj medicinskoj praksi nije uvijek isključen kirurški zahvat jer ne znači da svaki zahvat nužno mora izazvati krvarenje koje može dovesti do rizika od smrti ili zdravstvenih komplikacija zbog iskrvarenja da bi takav rizik bio razlog uskrate kirurškog liječenja tim pacijentima (jednako je nedavno iskustvo i u Hrvatskoj).[11]

Međutim, kao što se može vidjeti iz prethodnoga, ne postoji konkretno beskrvno liječenje u slučaju jačega krvarenja, radi se samo o pažljivijem odnosu prema postupcima kojima se krv gubi ili potiče stvaranje eritrocita, a takva bi pažnja zapravo uvijek trebala postojati kao dio tzv. „dobre kliničke prakse“. Pri jačemu krvarenju, koje se tijekom kirurškog zahvata često ne može ni predvidjeti ni spriječiti, alternativa transfuziji krvnih pripravaka zapravo ne postoji i pacijent može biti ugrožen pa i izgubiti život ako ne primi krv.

Međunarodni pravni standardi

Pravo na život nije apsolutno pravo (čl. 2. Konvencije).[12] U poštovanju prava na život, u vezi s kontekstom ovog članka valja istaknuti da država ima pozitivnu obvezu sprječavati samoubojstva i gubitak života, ali da ta obveza nije apsolutna i da u granicama slobodne procjene država ima pravo odrediti mjere kojima se štiti život pojedinaca ili skupina građana na način razmjeran i njihovim drugim individualnim pravima, kao što je to svakako pravo na samoodređenje. Nadalje, pozitivna obveza države za sprječavanje gubitka života ne znači i da država ne može regulirati oblike asistiranog suicida, kao što je to dekriminalizacijom omogućeno u Švicarskoj (članak 115. Kaznenog zakona Švicarske, na snazi od 1942. godine) i Hrvatskoj.[13] Članak 114. Kaznenog zakona Republike Hrvatske (RH) kaže da je asistirani suicid kažnjiv ako je iz niskih pobuda.[14] Isto se tumači na način da takvo djelo, ako nije iz niskih pobuda, nije kažnjivo. Što se tiče pitanja hoće li ili neće dopustiti asistirani suicid, ESLJP smatra da države imaju široku marginu slobodne procjene, što znači da dopuštanje takvog postupka nije ni u Kaznenom zakonu RH nespojivo s negativnim obvezama države na poštovanje prava na život (ova negativna obveza jedno je od tri temeljna načela Zaštite prava na život Konvencije, a znači suzdržavanje od nezakonitog uzimanja života; ESLJP, Hass protiv Švicarske, zahtjev br. 31322/07, pravomoćna presuda od 20. 6. 2011.).[15] U presudi ESLJP-a u predmetu *Moskovski Jehovini svjedoci i ostali protiv Rusije*, ESLJP je naglasio da se odbijanje primanja TK ne može izjednačiti sa samoubojstvom zato što se okolnosti pacijenta koji traži ubrzanje smrti prekidom liječenja razlikuju od onih u kojima se nalaze pacijenti koji se, poput JS-a, samo odlučuju za određeni medicinski postupak, pri čemu i dalje žele ozdraviti i ne odbijaju svako liječenje (Zahtjev br. 302/02, pravomoćna presuda od 22. 11. 2010.).[16] U predmetu *Lambert i dr. protiv Francuske* ESLJP je smatrao da država koja je dopustila da liječnik prekine umjetno održavanje pacijenta na životu nije povrijedio njegovo pravo na život (ESLJP, Lambert i dr. protiv Francuske, zahtjev br. 46043/14, pravomoćna presuda Velikog vijeća od 5. 5. 2015.).[17] Naime, i u tom slučaju ESLJP smatra da država ima široku marginu slobodne procjene, osobito kada su u Francuskoj u konkretnom slučaju postojali i razrađeni kontrolni mehanizmi, uzimajući pritom u obzir važnost iznimno kompleksnih medicinskih, pravnih i etičkih pitanja. Ovako ekstremne situacije nisu ni po čemu usporedive sa situacijom JS-a koji se žele liječiti i kirurškim postupcima, ali odbijaju samo TK, dakle, njihova je situacija etički i pravno manje složena nego što je to situacija osoba koje zahtijevaju asistirani suicid ili kojima se prekida umjetno održavanje života. U konačnici, radi se samo o osobama koje prihvaćaju rizik da bi mogle umrijeti zbog odbijanja TK, ali rizik istodobno ne znači da će se smrt i dogoditi sa sigurnošću, osobito ako se poduzmu sve druge mjere koje liječnik kirurg može poduzeti u skladu s profesionalnim standardima kako bi spriječio da do krvarenja takvih razmjera i smrti uopće dođe. Poduzimanje tih mjera nije, međutim, ekskluzivno postupanje u slučaju JS-a, nego bi trebalo biti univerzalno za sve pacijente. Ostaje upitno kako regulirati pravo pojedinog liječnika (ali ne i sustava) da odbije sudjelovati u tako rizičnim postupcima. Za pohvalu je tu riječki Klinički bolnički centar koji se upustio u rizičnu transplantaciju bubrega pripadnika JS-a na temelju procjene individualnog stanja pacijenta, a transplantacija je protekla uspješno bez potrebe za TK-om.[11] Ipak, ostaje upitno kako bi se postupilo u slučaju kirurškog krvarenja koje bi ugrožavalo život, a ako bi se tada pristupilo TK-u, je li pacijent bio upoznat s takvim scenarijem.

Pri odbijanju transfuzijskog liječenja u osnovi se radi o sukobu između (a) interesa države da zaštiti život i zdravlje svojih građana i (b) prava pojedinca na osobnu autonomiju u pogledu fizičkog integriteta i vjerskih uvjerenja. Kada postoji takav sukob, država je dužna primijeniti načelo proporcionalnosti.[16] U RH tekst o proporcionalnosti sadržan je u čl. 16. Ustava RH: Slobode i prava mogu se ograničiti samo zakonom da bi se zaštitili sloboda i prava drugih ljudi te pravni poredak, javni moral i zdravlje. Svako ograničenje slobode ili prava mora biti razmjerno naravi potrebe za ograničenjem u svakome pojedinom slučaju. ESLJP smatra da pravo pojedinca da sam izabere način života uključuje i mogućnost bavljenja aktivnostima koje je moguće u fizičkom pogledu smatrati štetnima ili opasnima za njega. *„U području medicine, čak i kad odbijanje određenog medicinskog postupka može dovesti do smrtnog ishoda, nametanje medicinskog postupka bez pristanka mentalno zdravog, odraslog pacijenta predstavljalo bi zadiranje u njegov tjelesni integritet i povredu prava zaštićenih člankom 8. Konvencije.“* Nadalje, ESLJP navodi: *„Brojne su nadležnosti razmatrale slučajeve JS-a koji su odbili TK i zaključile da se javni interes u očuvanju života i zdravlja pacijenta, iako je on nesporno zakonit i vrlo snažan, treba podrediti snažnijem interesu pacijenta da sam odluči kako će živjeti. ... Naglašeno je da su sloboda izbora i samoodređenje temeljne sastavnice života te da se država, u slučaju nepostojanja potrebe za zaštitom trećih strana – primjerice, obveze cijepljenja kod izbijanja epidemije – mora suzdržavati od zadiranja u slobodu izbora pojedinca u području zdravstvene zaštite, jer se takvim zadiranjem vrijednost života može samo umanjiti, a nikako povećati.“*[16] Da bi mogle interferirati u ova prava pacijenta, nacionalne zdravstvene vlasti dužne su *dokazati postojanje neodgodive društvene potrebe* (npr., zaštita djece i osoba koje ne mogu samostalno donositi odluke) *i pronaći relevantne i dostatne dokaze kojima je moguće opravdati ograničenje prava JS-a da odbiju TK*.[16]

Primjeri slučajeva Jehovinih svjedoka

Slučaj gospodina XY

G. XY trebao je biti primljen u bolnicu radi kirurškog zahvata – artroskopije gležnja. S obzirom na to da je u obrascu nazvanom „Obavijest o terapijskom postupku“ odbio TK, nije primljen u bolnicu niti je provedena operacija. Artroskopija gležnja kirurški je zahvat u kojem se rabi artroskop kao kirurški alat koji kirurgu dopušta vizualno pregledati ili popraviti tkiva u gležnju i oko njega. Sam postupak kirurgu omogućuje provesti zahvat bez potrebe za stvaranjem većih rezova u koži i tkivu. Prema tomu, radi se o minimalno invazivnome kirurškom zahvatu koji pacijentu omogućuje brži oporavak nego kada bi se radilo o otvorenome kirurškom zahvatu. Uz artroskopiju gležnja krvarenje se navodi kao opći rizik, a i kao specifični rizik ako za vrijeme zahvata dođe do oštećenja krvne žile.[18] U medicinskoj literaturi krvarenje kao specifični rizik od artroskopije gležnja spominje se tek kao jedna od mogućih komplikacija koja se u skladu sa statističkim podacima Akademije ortopedskih kirurga SAD-a javlja u manje od 1% slučajeva, a ta se komplikacija može dogoditi za vrijeme ili poslije kirurškog zahvata. Ako dođe do krvarenja, kao i kod svakoga kirurškog zahvata, može biti potreban i TK, ali u skladu s istim izvorom ne bilježe se podaci o smrtnosti vezani uz artroskopiju gležnja. Navodi se postotak težih komplikacija

koje uključuju i ekscesivna krvarenja, no ne i ishode jačih krvarenja bez posljedičnog TK.[19]

Kada se ove okolnosti primijene na situaciju g. XY-a, proizlazi da se radilo o kirurškom zahvatu s iznimno niskim rizikom od nastanka krvarenja. U njegovu slučaju prvo valja razgraničiti da g. XY nije ni primljen u bolnicu radi kirurškog zahvata kada je odbio primiti TK. No, prijam pacijenta u zdravstvenu ustanovu radi kirurškog zahvata ne znači automatski i da će se taj zahvat provesti, a pristanak vezan uz taj zahvat nema izravne veze s pristankom pacijenta na boravak u zdravstvenoj ustanovi. Naime, nesporno je da bi se kirurški zahvat morao obaviti u zdravstvenoj ustanovi pa da bi informirani pacijent morao prvo dati pristanak na prijam u ustanovu, ali tek nakon toga slijedi faza u kojoj daje pristanak na kirurški zahvat pri čemu može doći do određenih rizika s kojima pacijent mora biti upoznat. To se nije dogodilo u slučaju g. XY-a jer on zbog odbijanja zdravstvene ustanove da ga uopće primi na liječenje nije ni mogao doći do faze informiranja o prirodi samog zahvata niti razgovarati s liječnikom o mogućnosti da ipak bude operiran jer mu je rizik od krvarenja statistički manji od 1% prihvatljiv pa da za takav kirurški zahvat dâ svoj pristanak.

U komparativnoj medicinskoj praksi pristanak informiranog pacijenta na kirurške zahvate nije generaliziran i automatski vezan uz prijam u zdravstvenu ustanovu. Takav je pristanak uvijek vezan uz specifičan zahvat. Primjerice, u Australiji se rabi obrazac pristanka informiranog pacijenta koji se odnosi samo na artroskopiju gležnja. U obrascu tog pristanka krvarenje se spominje samo kao opći rizik: *„Krvarenje se može dogoditi i zahtijevati vraćanje u operacijsku dvoranu. Krvarenje je učestalije ako ste uzimali lijekove za razrjeđivanje krvi kao varfarin, aspirin, klopidogrel (Plavix ili Iscover) ili dipiridamol (Persantin ili Asasantin).“* Nadalje, u istom obrascu u dijelu pristanka pacijenta navodi se: *„Upoznat sam da mi je liječnik objasnio ... da postupak može uključivati TK.“* Međutim, isti obrazac pristanka sadržava i ovo: *„Upoznat sam da mi je liječnik objasnio ... da za slučaj ako se pojavi neposredna opasnost za život tijekom operacije, ona će se liječiti na način kako sam raspravio sa svojim liječnikom ili na temelju Plana u svezi s akutnim oživljavanjem.“* Prema tomu, u Australiji pacijent može odbiti TK iako je upoznat s time da on može biti nuždan, a liječnik je tada dužan poduzeti samo ono što je prije dobivanja pristanka pacijenta s pacijentom raspravio ili ono kako je to unaprijed pacijent odredio posebnom anticipiranom naredbom.[20]

Da je kojim slučajem g. XY imao individualiziran pristup svojemu operativnom zahvatu, utvrdilo bi se da je rizik od krvarenja manji od 1%, a time i da je značajno smanjena vjerojatnost potrebe za TK-om. Kada bi hrvatsko zakonodavstvo i medicinska praksa (o tome v. poglavlje poslije) bili u tom smislu fleksibilniji, g. XY bi primio odgovarajuće liječenje i ne bi nastao pravni problem koji može imati višestruke posljedice, polazeći od nepoštovanja njegova prava na samoodređenje pa do odbijanja pružanja zdravstvene zaštite na koju ima pravo.

U ovom predmetu g. XY pritužuje se pučkoj pravobraniteljici na diskriminaciju na temelju vjere. Iz relevantnog očitovanja bolnice pučkoj pravobraniteljici proizlazi da su se svi relevantni specijalisti pozvali na priziv savjesti u trenutku kada je g. XY odbio TK za slučaj potrebe tijekom njegova kirurškog zahvata. Zaključak je pučke pravobraniteljice da na temelju postojećih zdravstvenih propisa u konkretnom slučaju nije bilo moguće primijeniti priziv savjesti, već se radilo o neprimjenjivanju profesionalnih standarda. No, pučka se pravobraniteljica pritom poziva na beskrvno liječenje, što nije primjereno ovoj situaciji, već se radi o pravu g. XY-a da prihvati rizike od kirurškog liječenja i o obvezi liječnika da provede artroskopiju gležnja u skladu s pravilima medicinske struke, tako da se uopće izbjegne dolaženje u situaciju takvog rizika. S tim u svezi, naglašavamo da se liječnik sukladno čl. 20. st. 1. Zakona o liječništvu ima pravo pozvati na priziv savjesti zbog svojih etičkih, vjerskih ili moralnih nazora, odnosno uvjerenja. Iako su etička pitanja povezana s pravom pacijenta da odbije određeni medicinski postupak, pa tako i TK, u ovom su se predmetu liječnici kolektivno pozvali na priziv savjesti jer nitko nije želio prihvatiti rizik da tijekom operacije dođe do krvarenja, a da ne mogu u slučaju daljnjih komplikacija obaviti TK. Budući da je pri artroskopiji gležnja iznimno nizak rizik od krvarenja, a to je samo jedan od predviđenih rizika koji se događaju u manje od 1% svih slučajeva takvih kirurških zahvata, liječnici su zasigurno imali dovoljne stručne kvalifikacije i potrebno iskustvo za izvođenje kirurškog zahvata – artroskopije gležnja na način da se izbjegne ovaj maleni rizik. Stječe se dojam da nije do kraja bilo razjašnjeno pitanje što je priziv savjesti, a što načelo profesionalnog postupanja liječnika.

U konkretnom bi se slučaju moglo raditi i o diskriminaciji na temelju vjere ako bi se u usporedivoj situaciji kirurškom zahvatu podvrgnula osoba koja odbija TK iz drugih, a ne iz vjerskih razloga. Malo je, ipak, vjerojatno da bi se to i dogodilo.

Naglašavamo da iako se, s jedne strane, ispituje pravo pacijenta na odbijanje pojedinoga medicinskog postupka, a da ono nije sporno niti kao pravo JS-a da odbiju TK, s druge strane, ispituje se građanskopravna i kaznena odgovornost liječnika samo u slučaju kad bi protivno pacijentu poduzeli takvu mjeru. No, izostavljena je građanskopravna i kaznena odgovornost za puno ozbiljniju situaciju, a to je da ni do sada (već godinama) g. XY nije ostvario pravo na pristup zdravstvenoj zaštiti, kirurškom zahvatu – artroskopiji gležnja. S obzirom na to da je g. XY-u postupanjem bolnice uskraćeno pravo iz zdravstvenog osiguranja, postoji mogućnost da je počinjeno kazneno djelo povrede prava iz socijalnog osiguranja prema čl. 134. Kaznenog zakona (*„Tko drugomu uskrati ili ograniči pravo iz mirovinskog ili zdravstvenog osiguranja ili osiguranja od nezaposlenosti utvrđenog zakonom ili uskrati uplatu doprinosa za zapošljavanje osoba s invaliditetom, ako time nisu ispunjena obilježja nekoga drugog kaznenog djela, kaznit će se kaznom zatvora do 1 godine.“*). U ovom je slučaju održavanje bolesnoga zdravstvenog stanja oblik nesavjesnog ponašanja liječnika. Ako je kod g. XY-a u međuvremenu nastupilo pogoršanje bolesti, u obzir dolazi i kazneni progon zbog počinjenja kaznenog djela nesavjesnog liječenja iz čl. 181. Kaznenog zakona, s mogućim kvalifikatornim okolnostima ovisno o težini pogoršanja njegove bolesti (*„Doktor medicine, doktor dentalne medicine ili drugi zdravstveni radnik koji obavljajući zdravstvenu djelatnost primijeni očito nepodobno sredstvo ili način liječenja ili na drugi način očito ne postupi po pravilima zdravstvene struke ili očito nesavjesno postupa pa time prouzroči pogoršanje bolesti ili narušenje zdravlja druge osobe, kaznit će se kaznom zatvora do jedne godine.“*).[14] Sve ove okolnosti za sobom povlače i građanskopravnu odgovornost.

S obzirom na to da je g. XY na različite načine pokušavao ostvariti pravo na zdravstvenu zaštitu, da se pritužio i osobno i putem svoje vjerske zajednice različitim zdravstvenim vlastima i drugim državnim tijelima, a da mu i unatoč pre-

poruci pučke pravobraniteljice nije pružena potrebna zdravstvena pomoć, g. XY ima čvrste osnove pokrenuti u konačnici i postupak pred ESLJP-om za zaštitu svojeg prava na privatni život, ali podjednako i ovisno o okolnostima za zaštitu od mučenja i drugoga nečovječnog postupanja (ako trpi boli), prava na život (za slučaj da se stanje može toliko pogoršati da umre), kao i prava na zaštitu diskriminacije (za slučaj postojanja odgovarajućeg komparatora u medicinskoj praksi). A sudeći prema dosadašnjim stajalištima ESLJP-a u drugim predmetima, postoji velika vjerojatnost da bi RH izgubila spor pred tim međunarodnim sudom. Zaključno, kod g. XY-a postojao je minimalan rizik od nastupanja krvarenja tijekom izvođenja kirurškog zahvata artroskopije gležnja te se zahvatu moglo pristupiti. G. XY imao je pravo odbiti TK tijekom artroskopije gležnja jer je preuzimanje osobnih rizika sastavni dio prava svake osobe na samoodređenje koje je pretežnije pravo nad pravom države da štiti zdravlje i život pojedinaca na koje se odluka o preuzimanju rizika odnosi. Ako je kirurški zahvat i dalje potreban, bolnica bi g. XY-u trebala odmah osigurati artroskopiju gležnja, a ako se taj zahvat zbog nedostatka stručnosti liječnika (što je manje vjerojatno) ne može obaviti u RH, treba osigurati liječenje u inozemstvu. Ako su liječnici u RH mogli obaviti transplantaciju bubrega pripadniku JS-a, ne vidimo razlog za uskratu ovog zahvata, naravno, ako je opće zdravstveno stanje pacijenta to dopuštalo, što je bio slučaj g. XY-a.

Slučaj gđe NN

Gđa NN je kao hitan slučaj hospitalizirana. Nakon provedene dijagnostičke obrade postavljena joj je dijagnoza osteolitičkog procesa na ishijadičnoj kosti, dimenzija 5 × 4 cm, uz napuknuće koštane stijenke spomenute tvorbe (tzv. patološka fraktura), bez pomaka ulomaka. Tvorba je opisana kao solitarna tumorska tvorba ishijadične kosti, najvjerojatnije benigna, bez patoloških laboratorijskih nalaza. Radi postavljanja konačne dijagnoze patološkog procesa za koji se nije moglo sa sigurnošću znati radi li se o zloćudnoj ili dobroćudnoj tvorbi, ortoped je indicirao probatornu biopsiju. Kirurški zahvat sastojao bi se od uzimanja tkiva za patohistološki mikroskopski pregled, zbog čega je gđi NN rečeno da će joj možda trebati davati krv i krvne pripravke u slučaju jačega gubitka krvi za vrijeme planiranoga kirurškog zahvata. S obzirom na svoja vjerska uvjerenja, tj. da pripada vjerskoj zajednici JS-a, gđa NN nije pristala na moguću TK za vrijeme predloženoga kirurškog zahvata. Stoga se odustalo od tog zahvata u cijelosti, da bi bez provedenog zahvata gđa NN bila otpuštena s uputom na specijalistički pregled onkologu, a potom na kontrolni pregled s nalazom onkologa.

Gđa NN zatim je obavila indicirani kirurški zahvat u inozemstvu. Prije operacije zatražila je sastanak s ravnateljem ustanove iz koje je otpuštena neobavljena zahvata. Dobila je dopisom odgovore na specifično postavljena pitanja vezana uz odbijeni operacijski tretman, a zbog priziva savjesti liječnika. U bitnome, odgovori su povezani s pravom liječnika na priziv savjesti u situaciji kada je gđa NN odbila TK za vrijeme eventualnog krvarenja prilikom provođenja planiranoga kirurškog zahvata. U odgovoru se navodi da su se svi liječnici pozvali na priziv savjesti, odnosno izjasnili da ne bi mogli pustiti da umre pacijent kojemu bi tijekom kirurškog zahvata bio nuždan TK i time bio ugrožen život. No, prizivom savjesti liječnika nisu prestale i medicinske indikacije koje su dovele do pacijentičine hospitalizacije. Postavlja se samo pitanje što se to dalje moglo i trebalo bolnički provoditi ako je sumnja bila da je benigno, a do točne se dijagnoze bez operacije nije moglo doći.

Kako god, priziv savjesti ne može se miješati s načelom poštovanja profesionalnih standarda, na koje upućuje i pučka pravobraniteljica u predmetu g. XY-a, što je očito široko rasprostranjeno stajalište među bolnicama u RH. Naime, slično (ali ne i jednako) kao u predmetu g. XY-a, ista zdravstvena ustanova odbila je provesti kirurški zahvat gđe NN, sada u dijagnostičke svrhe, pozivajući se zapravo na bojazan da bi pacijentica mogla umrijeti za vrijeme provođenja zahvata od iskrvarenja, kao da se radi o visokom riziku koji liječnika dovodi u poziciju da bi mogao dvojiti o etičnosti svojeg postupanja iako to prema medicinskim standardima nije točno. Naime, iz vještva ortopeda u slučaju gđe NN navodi se: *„Po mom sudu, kod probatorne biopsije ovakvog tumora na sjednoj kosti, pod pretpostavkom da postupak prođe bez komplikacija, izgubi se prosječno 200 – 300 ml krvi. Takav gubitak krvi ne bi ugrozio život bolesnika.“* Nadalje, sudski vještak objasnio je da bi jače krvarenje kod ovakvih zahvata moglo nastati ako se ozlijedi veća krvna žila ili ako nastane obilnije krvarenje iz samog tumora, pogotovo ako bi on bio zloćudan. Tu vještak naglašava: *„Stručnost, znanje i iskustvo operatera veoma su važni upravo zato da izbjegne ozljede većih krvnih žila i da spriječi ugrožavanje života bolesnika.“* U konačnici vještak zaključuje da je u konkretnom slučaju probatorna biopsija tumora ishijadične kosti bila indicirana te navodi: *„Mislim da uz asistenciju vaskularnog kirurga kirurški zahvat probatorne biopsije ne bi izazvao toliko krvarenje koje bi bolesniku ugrozilo život bez TK.“*

Iz očitovanja liječnika stječe se dojam da bi ti liječnici zasigurno imali dovoljno stručne kvalifikacije i potrebno iskustvo za izvođenje kirurškog zahvata – sada probatorne biopsije tumora ishijadične kosti. Stječe se dojam da nije do kraja bilo razjašnjeno pitanje što je priziv savjesti, a što načelo profesionalnog postupanja liječnika.

Osim toga ne mogu se svi liječnici jedne ustanove pozivati na priziv savjesti ako je bolnica akreditirana za provođenje određenih zahvata, jer ih bolnica mora pružati, u konačnici, angažiranjem vanjskih stručnjaka.

Činjenica da je gđi NN zahvat uspješno obavljen u inozemstvu upućuje na to da bi JS-i mogli pomisliti da postoje vrlo ozbiljne dvojbe o načinu rada kada su oni posrijedi u RH, s obzirom na to da je očito kako u komparativnoj kliničkoj praksi nije bilo problema s izvođenjem ovog zahvata, da nije bilo komplikacija niti krvarenja koje bi iziskivalo TK, što je sve u skladu i s citiranim mišljenjem sudskog vještaka.

Kaznena odgovornost liječnika

S obzirom na to da je odbijanjem pružanja kirurškog zahvata probatorne biopsije tumora ishijadične kosti gđi NN uskraćeno pravo iz zdravstvenog osiguranja, to postoji mogućnost da su liječnici, koji su se neprikladno pozvali na priziv savjesti, umjesto da su poštovali načela profesionalnih standarda, počinili kazneno djelo povrede prava iz socijalnog osiguranja iz čl. 134. Kaznenog zakona.

U ovom predmetu eventualno postoje i pojedina obilježja kaznenog djela nesavjesnog liječenja iz čl. 181. Kaznenog zakona. Na to osobito navodi mišljenje vještaka u kojem se navode specifične moguće posljedice ako bi tumorska tvorba bila dobroćudna ili zloćudna, a što ne bi bilo moguće utvrditi, pa niti poduzeti odgovarajuće liječenje, a da se ne izvede predmetni kirurški zahvat. Gđa NN nadalje navodi da joj je u inozemstvu dijagnosticiran hondrosarkom i

amputirana noga, dakle, pružena joj je zdravstvena zaštita zbog koje nisu nastupile zakonom opisane posljedice da bi opisano postupanje liječnika bilo kažnjivo, jer je kazneno djelo nesavjesnog liječenja kazneno djelo s posljedicom (ozljeđivanje), a ne kazneno djelo ugrožavanja. Prema tomu, nisu ostvarena sva potrebna obilježja kaznenog djela nesavjesnog liječenja pa je i time protiv odgovornih liječnika u ovom slučaju isključen kazneni progon zbog ovakvoga djela.

Zaključno, liječnici su se neprikladno pozvali na priziv savjesti umjesto primjene načela profesionalnih standarda, uzimajući u obzir prethodno navedena načela zaštite ljudskih prava koja proizlaze iz međunarodnih pravnih izvora, ali i narav kirurškog zahvata koji je imao minimalni rizik od ekscesivnog krvarenja s fatalnim ishodom. Nije, dakle, bilo opravdanih razloga zbog kojih je gđi NN odbijen operacijski postupak u dijagnostičke svrhe. Preuzimanje osobnih rizika sastavni je dio prava svake osobe na samoodređenje koje je pretežnije pravo nad pravom države da štiti zdravlje i život pojedinaca na koje se odluka o preuzimanju rizika odnosi. Prema tomu, samo odbijanje TK nije trebalo dovesti do odbijanja navedenoga kirurškog zahvata.

Opće preporuke pri postupanju u sličnim situacijama

Prije svega, pojedinačni predmeti JS-a otvaraju pitanja koja se tiču zaštite dostojanstva, prava svih pacijenata na samoodređenje, pristanka informiranog bolesnika i njegova sadržaja te pravne valjanosti, priziva savjesti nasuprot poštovanju ostalih profesionalnih standarda u medicini, organizacije zdravstvene zaštite, individualne građanske i kaznene odgovornosti liječnika i zdravstvenih ustanova, i, u konačnici, odgovornosti države za povrede prava na privatni život, zdravlje i život pacijenata kojima je potpuno odbijena zdravstvena zaštita zbog toga što su odbili pojedinačnu medicinsku intervenciju. Zbog uočenih nedostataka u postupanju prema JS-ima zapravo su uočeni sustavni nedostaci u općem postupanju prema svima, zbog čega se RH nalazi u opasnosti da bude dovedena pred međunarodne sudove (ESLJP) i kažnjena zbog kršenja ljudskih prava. Pronalazak odgovarajuće mjere, balansiranje između prava pacijenata na samoodređenje i prava liječnika da ne provedu medicinske postupke koji nisu u skladu s njihovim profesionalnim standardima te vjerskim i moralnim uvjerenjima urgentno je, jer će se slučajevi slični kao u navedenim predmetima pojavljivati; štoviše, sasvim je vjerojatno da će biti složeniji s medicinskoga gledišta i da će zbog nepružanja zdravstvene zaštite u praksi dolaziti i do najtežih posljedica za zdravlje i život pacijenata, što za sobom povlači brojne pravne posljedice.

Čl. 8. Konvencije navodi da svatko ima pravo na poštovanje, između ostaloga, svojega privatnog i obiteljskog života, a javna se vlast može miješati u ostvarivanje tog prava jedino ako je to u skladu sa zakonom i u demokratskom društvu nužno radi interesa državne sigurnosti, javnog reda i mira, gospodarske dobrobiti, sprječavanja nereda ili zločina, zaštite zdravlja ili morala ili prava i sloboda drugih. Pod javnom vlasti treba razumijevati državne sudove, državno odvjetništvo, ministarstva, zdravstvene ustanove i sve osobe koje provode ili nadziru provođenje zdravstvene djelatnosti kao djelatnosti od javnog interesa.

U praksi ESLJP-a smatra se da ovo pravo obuhvaća i pravo na samoodređenje osobe i njezin tjelesni integritet, pod čime se misli i na prihvaćanje ili odbijanje određenoga terapijskog postupka. Što se tiče navedenih ograničenja ovog prava, smatramo da u navedenim slučajevima mogu doći u obzir samo sprječavanje kaznenih djela ili zaštita (javnog) zdravlja (v. Pretty protiv Ujedinjenog Kraljevstva, ali i čl. 16. Zakona o zaštiti prava pacijenata).

Što se tiče sprječavanja kaznenog djela kao razloga za ograničavanje ovog prava, treba reći da je u presudi ESLJP-a ZZ protiv Hrvatske br. 5193/09 već zauzeto stajalište da nužno miješanje u ovo pravo znači da je za njegovu dopuštenost potrebno primijeniti činjenice konkretnog slučaja, a nisu dovoljne samo općenite izjave da postoji određena opasnost. To znači da treba točno navesti zašto u odnosu prema konkretnoj osobi i njezinu konkretnome zdravstvenom stanju postoji opasnost da će se provođenjem postupka koji je u skladu s njezinom voljom počiniti kazneno djelo nesavjesnog liječenja, a nije dovoljna samo apstraktna i malo vjerojatna mogućnost da će nastati pogoršanje zdravlja ili smrt kao bitan element kaznenog djela. Stoga se tijela RH ne mogu pozvati na sprječavanje kaznenog djela, kao jedno od ograničenja prava na samoodređenje navedenih u čl. 8. st. 2. EKLJP-a, što se pokazalo kao relativno česta praksa (zapravo bojazan) među hrvatskim liječnicima.

Ako se mjerodavna tijela pozivaju na zaštitu zdravlja kao razlog za intervenciju, valja upozoriti da je ESLJP, između ostaloga, u presudi Pretty protiv Ujedinjenog Kraljevstva istaknuo da se država može upletati jedino radi zaštite javnog zdravlja, a ne radi zaštite zdravlja pojedinca koji donosi odluku u vezi s njegovim pravom na privatni i obiteljski život iz čl. 8. Konvencije (toč. 74. spomenute presude). To znači da bi ovo pravo pacijenta smjelo biti ograničeno jedino ako bi njegovim odbijanjem liječenja bilo ugroženo i zdravlje trećih osoba (npr., ako boluje od zarazne bolesti). Doduše, u RH Zakon o zaštiti prava pacijenta govori da on ima pravo prihvatiti ili odbiti pojedini dijagnostički, odnosno terapijski postupak, osim u slučaju neodgodive medicinske intervencije čije bi nepoduzimanje ugrozilo život i zdravlje pacijenta ili izazvalo trajna oštećenja njegova zdravlja (čl. 16. Zakona).

Za zaštitu zdravlja kao jedne od vrijednosti koje štiti država važna je i presuda Jehovini svjedoci protiv Rusije iz 2010. u kojoj se raspravljalo o problemu JS-a koji odbijaju liječenje uz pomoć TK. U toč. 87. te presude ESLJP je, pozivajući se na sudsku praksu SAD-a, također upozorio da država rijetko djeluje radi zaštite pojedinaca od samih sebe, to jest da je interes države manji kad pojedinac svojim ponašanjem ne ugrožava druge od prava punoljetne osobe da odluči što će učiniti sa svojim tijelom kad je njegova odluka o tome donesena svjesno i svojevoljno. ESLJP je istaknuo da se odbijanje liječenja, pa i onoga nužnog, ne smatra pokušajem samoubojstva. Doduše, u toj je presudi, prema našemu mišljenju, dopušteno vaganje načela. Zadiranje, pak, državnih tijela u tjelesni integritet pojedinca treba biti opravdano neodgodivom društvenom potrebom i utemeljeno na relevantnim i dostatnim dokazima (toč. 142. presude). Dakle, i ovdje je potvrđeno stajalište da opasnost mora biti dokazana u odnosu prema konkretnom pacijentu, a ESLJP dalje u toč. 144. presude Jehovini svjedoci protiv Rusije navodi da dokazi o stvarnoj opasnosti moraju biti definirani zakonom, što u ovom slučaju nije tako, niti su se liječnici ili državna tijela pozvali na bilo kakvu zakonsku odredbu koja bi nalagala obvezno davanje TK prilikom provođenja ovakvog zahvata.

U navedenim se slučajevima u ovom članku nije radilo o konkretnim situacijama životne ugroze bolesnika, već o samo pretpostavljenima, manje (slučaj g. XY-a) ili više (slučaj gđe NN) vjerojatnim situacijama. Međutim, JS se kao

pacijent može naći i u izravno životno opasnim situacijama, u kojima su TK i transfuzija krvnih pripravaka jedini postupci koji spašavaju život, npr., u teškim akutnim krvarenjima (primjerice, teška trauma, ali i u slučaju planskih kirurških zahvata). Tada nastupaju okolnosti predviđene člankom 16. Zakona o zaštiti prava pacijenta, ali je upitno koliko je članak usuglašen s Konvencijom. Ovdje se svakako može raditi o prizivu savjesti, i to tako da se zbog njega postupa, a ne da se ne postupa (npr., kod odbijanja izvršenja umjetnog pobačaja). Zakon je u RH nejasan i proturječan, jer se pristanak informiranog pacijenta traži bezuvjetno, ali, s druge strane, zakon daje mogućnost da ga ne treba tražiti kada je intervencija neodgodiva. Pitanje je je li to u skladu s pravilima Konvencije. Da je zahvat u riječkoj bolnici završio drukčije i da je nastala situacija koja je nalagala TK, pitanje je kako bi liječnici KBC-a Rijeka postupili.

Skloni smo prihvatiti pristup koji predlaže *Petrini*, a sastoji se od pronalaženja ravnoteže između sukobljenih vrijednosti, pozivajući se između ostaloga na Beauchampa i Childressa, Rossa i Kanta.[1] U prvom redu valja prihvatiti da je odbijanje primanja TK legitimno pravo pacijenata. Umjesto odbijanja pružanja zdravstvene zaštite kao odgovora na pacijentovo odbijanje TK mogu se uzeti u obzir dva moguća pristupa:

1. Odrediti granice minimalnog rizika u kojima liječnik mora pružiti zdravstvenu zaštitu bez obzira na odbijanje TK, odnosno kada to ne mora. Primjerice, mogu se kao mjera uzeti preporuke JPAC-a iz Ujedinjenog Kraljevstva i odrediti da se kirurški zahvat može obaviti ako postoji minimalni rizik da će doći do fatalnog krvarenja, a to je u svakog individualnog pacijenta procijenjeni rizik koji ne smije dovesti do razine manje od 50 g Hb/l krvi. Doduše, tako jednostavan kriterij ne nosi jednak rizik u svakog pacijenta, jer su moguće posljedice ovisne o dinamici razvoja anemije, kao i o popratnom pobolu.

2. Da liječnik u svakom slučaju poštuje volju pacijenta neovisno o granici rizika, pristupajući zahvatu interdisciplinarno primjenom postupaka za očuvanje krvi, s time da je u slučaju smrti pacijenta oslobođen građanske i kaznene odgovornosti, što svakako iziskuje i zakonske reforme i prilagodbu Kodeksa medicinske etike i deontologije. Protiv ovakvog pristupa govori primjedba da se u tom slučaju liječnik možda tretira kao biće bez savjesti. Osim toga interpretacija Zakona o liječništvu preporučuje: dati TK bez pitanja, u slučaju neodgodive medicinske intervencije kada bi nedavanje ugrozilo život, što je zapravo upitno je li u skladu s Konvencijom.

Konačno, držimo da bi trebalo izraditi standardizirani protokol za postupanje u situacijama odbijanja TK koji bi se temeljio na prethodno navedenim mogućnostima. U bolnicama bi trebalo formirati stalna povjerenstva (kirurg, anesteziolog, transfuziolog, farmakolog i sl.) koja bi u svakome konkretnom slučaju ispitala i utvrdila/odredila granicu rizika kod određenog zahvata (primjerice, manje od 50 g Hb/l krvi), s kojom bi trebali biti prije davanja pristanka informiranog pacijenta upoznati i kirurg (i ostali članovi tima) i pacijent. Posebno važnim držimo da se u obrascima pristanka informiranog pacijenta unaprijed, u dogovoru između pacijenta i kirurga, jasno definira postupanje u slučaju ostvarenja rizika, odnosno krvarenja iznad pretpostavljene granice rizika, a posebno takvoga koje može dovesti u životnu opasnost.

Iz analize izložene sudske prakse, propisa i medicinskopravne teorije vidljivo je da se pretežito bave pacijentovim pravima i odgovornošću liječnika, dok se prava liječnika uglavnom ne spominju. Zato pri uređivanju nedorečenosti, nejasnoća i proturječnosti zakonodavac ne bi smio zanemariti ni prava liječnika, a posebno ona koja se odnose na pravo isticanja priziva savjesti zbog njegovih moralnih i vjerskih uvjerenja. Ipak, pravo priziva savjesti pojedinog liječnika ne oslobađa odgovornosti bolnicu za nepružanje medicinskih usluga za koje je akreditirana. To uključuje i pružanje liječničkih usluga JS-ima, naravno, uzevši u obzir individualno stanje svakog pacijenta.

Razvidno je da se radi o multidisciplinarnom problemu kod kojega se rješenje može iznaći samo zajedničkim i istodobnim pristupom više znanstvenih disciplina i struka (medicinara, pravnika, teoretičara prava, etičara, teologa, sociologa i sl.), kao i interesnih skupina (udruga pacijenata, vjerskih organizacija i zdravstvenih radnika, komora i sl.), polazeći pri tome od međunarodnih i nacionalnih propisa u najširem smislu riječi, recentne sudske prakse stranih i domaćih sudova, pravila i protokola struke, rješenja iz etičkih kodeksa, nauka vjere i sl. Doduše, zaštita prava pojedinca, njegova dostojanstva i prava na samoodređenje treba biti polazišna točka.[21]

LITERATURA

1. *Petrini C.* Ethical and legal aspects of refusal of blood transfusions by Jehovah's Witnesses, with particular reference to Italy. Blood Transfus 2014;12 Suppl 1:s395–401. Epub 2013/06/06.
2. *Ariga T.* Refusal of blood by Jehovah's Witnesses and the patient's right to self-determination. Leg Med (Tokyo) 2009;11(Suppl 1):S138–40. Epub 2009/03/11.
3. *ZB.* Odbijanje transfuzije krvi zbog vjerskih razloga – pravni aspekti. Hrvatska pravna revija 2005;9:71–7.
4. *Bodnaruk ZM, Wong CJ, Thomas MJ.* Meeting the clinical challenge of care for Jehovah's Witnesses. Transfus Med Rev 2004;18(2):105–16. Epub 2004/04/07.
5. Zakon o zdravstvenoj zaštiti (NN 150/08, 71/10, 139/10, 22/11, 84/11, 154/11, 12/12, 35/12, 70/12, 144/12, 82/13, 159/13, 22/14, 154/14, 70/16).
6. Zakon o zaštiti prava pacijenata (NN 169/04, 37/08).
7. Zakon o liječništvu (NN 121/03, 117/08).
8. Zakon o zaštiti osoba s duševnim smetnjama (NN 76/14).
9. http://www.transfusionguidelines.org.uk/transfusion-handbook/7-effective-transfusion-in-surgery-and-critical-care/7-1-transfusion-in-surgery. Datum pristupa: 21. 11. 2016.
10. *Sarteschi LM.* Jehovah's witnesses, blood transfusions and transplantations. Transplant Proc 2004;36(3):499–501. Epub 2004/04/28.
11. http://www.novilist.hr/Vijesti/Rijeka/Povijesna-operacija-KBC-a-Rijeka-Presadili-bubrege-Jehovinim-svjedocima.
12. Europska konvencija za zaštitu ljudskih prava i temeljnih sloboda. NN, Međunarodni ugovori, br. 18/1997, 6/1999, 8/1999, 14/2002.
13. https://www.admin.ch/opc/en/classified-compilation/19370083/20170 1010000/311.0.pdf
14. Kazneni zakon (NN 125/11, 56/15, 61/15).
15. http://hudoc.echr.coe.int/eng?i=001-102940.
16. http://hudoc.echr.coe.int/eng?i=001-99221.
17. http://hudoc.echr.coe.int/eng?i=001-155352.
18. https://medlineplus.gov/ency/article/007584.htm.
19. http://orthoinfo.aaos.org/topic.cfm?topic=a00109.
20. https://www.health.qld.gov.au/consent/documents/ortho_01.pdf
21. *Roksandić Vidlička S.* Aktualna pitanja pojedinih kaznenih djela protiv zdravlja ljudi u svjetlu donošenja nacrta izmjena hrvatskog kaznenog zakona. (Godišnjak Akademije pravnih znanosti 10/2010). U: Turković K, Roksandić Vidlička, S, Maršavelski A (ur.). Hrestomatija hrvatskoga medicinskog prava. Zagreb: Pravni fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2016. str. 811–59.

Pisma uredniku
Letters to the Editor

Možemo li iskorijeniti hepatitis C iz centara za hemodijalizu?

Can we eradicate hepatitis C from dialysis centers?

Poštovani g. uredniče,

infekcija virusom hepatitisa C (HCV) češća je u populaciji bolesnika sa završnim stadijem kronične bubrežne bolesti (KBB) kojima se nadomješta bubrežna funkcija u odnosu prema općoj populaciji. Čimbenici rizika od infekcije HCV-om u bolesnika na dijalizi uključuju broj transfuzija krvi, duljinu liječenja dijalizom, vrstu dijalize, prethodnu transplantaciju bubrega, ovisnost o intravenskim narkoticima, ali i specifična obilježja centra za dijalizu. Uvođenje eritropoetina u liječenje anemije i stroge kontrole krvnih pripravaka drastično su smanjili broj novih slučajeva hepatitisa C povezanih s transfuzijama krvi. Bolesnici koji se dugo liječe dijalizom dugotrajno su izloženi svim navedenim rizicima zbog čega im raste vjerojatnost infekcije. Za razliku od hemodijalize peritonealna je dijaliza specifičan oblik nadomještanja bubrežne funkcije koji ne nalaže krvožilni pristup, bolesnici duže vrijeme imaju ostatnu bubrežnu funkciju pa zato i manje izraženu anemiju, a zbog specifičnosti metode nisu u kontaktu s drugim bolesnicima te im je znatno smanjen rizik od infekcije HCV-om. Nozokomijalni prijenos HCV-a u centrima za dijalizu davno je prepoznat kao problem čija prevencija nalaže stroga pravila rada. Svi bolesnici moraju biti testirani na prisutnost anti-HCV-protutijela po mogućnosti prije, a ako to nije bilo moguće, tada na početku liječenja dijalizom. Testiranje treba ponavljati svakih 6 mjeseci, a ako porastu transaminaze, onda i ranije. Od ključnog su značenja higijenske mjere među osobljem zbog tzv. horizontalnog širenja infekcije u centru. HCV-pozitivni bolesnici ne trebaju biti izolirani, ali se u takvim slučajevima moraju poštovati stroge mjere zaštite od prijenosa infekcije zbog čega se preporučuje da skupina pozitivnih bolesnika ima određenu medicinsku sestru/tehničara koji se brine za njih uz odgovarajuće higijenske mjere prilikom prelazaka između bolesnika, kao i prilikom primjene terapije.[1]

Broj bolesnika s infekcijom HCV-om u populaciji bolesnika sa završnim stadijem kronične bubrežne bolesti opada. Glavni razlozi smanjivanju broja oboljelih jesu uvođenje eritropoetina u liječenje anemije kod KBB-a, stroga pravila rada u centrima za dijalizu i stroga kontrola darovatelja krvi i organa.[2,3] Osim toga infekcija HCV-om snažan je neovisni čimbenik rizika od smrtnog ishoda u bolesnika na dijalizi, što pridonosi opadanju udjela inficiranih bolesnika u općoj populaciji dijaliziranih. U metaanalizi kojom je obuhvaćeno više od 4000 bolesnika infekcija HCV-om bila je povezana s 57%-tnim povećanjem rizika od smrti u odnosu prema bolesnicima bez infekcije.[4]

Liječenje infekcije HCV-om u bolesnika sa završnim stadijem KBB-a bilo je izvor frustracije i za bolesnike i za liječnike. Liječenje pegiliranim interferonom (PEG-IFN) i ribavirinom davalo je skromne rezultate.[5] Klirens interferona (IFN) i ribavirina smanjen je proporcionalno opadanju bubrežne funkcije zbog čega su bolesnici liječeni sniženim dozama lijekova. Unatoč tomu često su bilježene znatne nuspojave liječenja među kojima je osobito bila naglašena anemija. Ako se zna da je anemija ionako jedan od kardinalnih znakova kronične bubrežne bolesti, jasno je da mogućnost hemolize uzrokovane ribavirinom dodatno pogoršava problem. Značajno snižavanje doza interferona, pegiliranog interferona i ribavirina rezultiralo je smanjenom učinkovitošću protokola.[6] Rezultata kliničkih studija bilo je malo jer je većina isključivala bubrežne bolesnike pa su spoznaje o liječenju uglavnom proizišle iz malih, pojedinačnih prikaza iskustva. U metaanalizi Gordona i suradnika koja je obuhvatila 20 studija s 459 bolesnika liječenih interferonom, 3 studije s 38 bolesnika liječenih pegiliranim interferonom i 2 studije s bolesnicima koji su liječeni pegiliranim interferonom u kombinaciji s ribavirinom, ukupna stopa SVR-a bila je 41% (95%-tni interval pouzdanosti [CI] 33 do 49) za IFN i 37% (95%-tni CI 9 do 77) za PEG-IFN. Zbog neželjenih pojava liječenje je prekinuto u 26% (95%-tni CI 20 do 34) u skupini liječenih IFN-om i 28% (95%-tni CI 12 do 53) u skupini liječenih PEG-IFN-om. Uporaba viših doza bila je povezana s višom stopom SVR-a, ali uz više nuspojava i prekida liječenja. Niži broj kopija virusa, genotip 1, povišene transaminaze i niži stupanj oštećenja jetre bili su povezani s povoljnijim ishodom liječenja.[7] Dosadašnja iskustva pokazuju da dodatak ribavirina može poboljšati djelotvornost, ali uz znatno više prekida liječenja. Treba naglasiti da su podaci randomiziranih studija nedostatni i za sada ne omogućavaju donošenje znanstveno jasnog zaključka.[8]

Velik problem u kliničkoj praksi jest infekcija hepatitisom C u bolesnika nakon transplantacije bubrega budući da je u toj skupini terapija interferonom kontraindicirana zbog mogućeg odbacivanja presađenog organa. Republika Hrvatska bilježi snažan porast udjela bolesnika s transplantiranim bubregom u ukupnoj populaciji bolesnika sa završnim stadijem KBB-a, što je u kombinaciji s visokom smrtnosti HCV-pozitivnih bolesnika rezultiralo činjenicom da je većina inficiranih bolesnika u ovome času s transplantiranim organom.

Uvođenje direktno djelujućih antivirusnih (DAA) lijekova velik je doprinos liječenju bolesnika s KBB-om i infekcijom HCV-om. Za razliku od interferona DAA se mogu rabiti i nakon transplantacije bubrega. U populaciji bolesnika s KBB-om istraženi su različiti DAA. Među trenutačno odobrenim DAA jedino se sofosbuvir u znatnoj mjeri odstranjuje bubrezima. Ostali se DAA ne odstranjuju bubrežnim klirensom i ne nalažu prilagodbu doze kod bolesnika s KBB-om i bolesnika na dijalizi (ledipasvir, daklatasvir, simeprevir, paritaprevir/ritonavir, ombitasvir, dasabuvir, grazoprevir i elbasvir). Do sada dostupni podaci o liječenju DAA u bolesnika na dijalizi usporedivi su s rezultatima liječenja u općoj populaciji.[9–13] Od posebnog su značenja interakcije DAA i ostalih lijekova zbog čega svakom bolesniku treba pristupiti individualno. Odabir protokola liječenja treba biti zasnovan na genotipu i podtipu virusa, broju kopija, komorbiditetima, ostalim lijekovima

koje bolesnik uzima te daljnjem planu nadomještanja bubrežne funkcije (ovisno o tome je li bolesnik kandidat za transplantaciju bubrega ili nije).

Liječenje infekcije HCV-om u bolesnika s KBB-om nalaže usku suradnju nefrologa, hepatologa i infektologa radi poboljšanja učinkovitosti i minimiziranja neželjenih pojava liječenja s pomoću DAA. Iako su početni rezultati liječenja gotovo nestvarno dobri, preostaje nam pričekati velike randomizirane studije kojima bi se procijenila vrijednost različitih DAA-protokola i potpuno razumjeli učinkovitost i sigurnosni profil u bolesnika s cirozom jetre ili bez nje, kao i utjecaj liječenja na napredovanje jetrene bolesti. Do tada kliničarima koji liječe bolesnike s infekcijom HCV-om na dijalizi preostaje da pažljivo prate svoje bolesnike.

Liječenje infekcije HCV-om s pomoću DAA za sada je odobreno bolesnicima koji čekaju transplantaciju bubrega i bolesnicima s transplantiranim organom.[14] Nefrolozi s velikim nestrpljenjem čekaju mogućnost liječenja svih dijaliznih bolesnika u nadi da ćemo iskorijeniti infekciju HCV-om iz centara za dijalizu.

Nikolina Bašić Jukić
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb;
e-mail: nina_basic@net.hr
Vesna Lovčić
Odjel za internu medicinu,
Opća bolnica Bjelovar

LITERATURA

1. Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO): KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, evaluation and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. Kidney Int 2008;73(Suppl 109): S1–S2.
2. *Kes P, Basic-Jukic N.* Hepatitis C in dialysed patients – what is the current optimal treatment? Kidney Blood Press Res 2007;30(3):156–61.
3. *Espinosa M, Martín-Malo A, Ojeda R i sur.* Marked reduction in the prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: causes and consequences. Am J Kidney Dis 2004;43:685.
4. *Fabrizi F, Martin P, Dixit V i sur.* Meta-analysis: effect of hepatitis C virus infection on mortality in dialysis. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20:1271–7.
5. *Basic-Jukic N, Gulin M, Slavicek J i sur.* Pegylated interferon for treatment of chronic hepatitis C in hemodialysis patients in Croatia. Kidney Blood Press Res 2011;34(1):53–7.
6. *Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM.* Hepatitis C. Lancet 2015; 385:1124–35.
7. *Gordon CE, Uhlig K, Lau J, Schmid CH, Levey AS, Wong JB.* Interferon treatment in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review of the literature and meta-analysis of treatment efficacy and harms. Am J Kidney Dis 2008;51(2):263–77.
8. *Prabhu RA, Nair S, Pai G, Reddy NP, Suvarna D.* Interventions for dialysis patients with hepatitis C virus (HCV) infection. Cochrane Database Syst Rev 2015;(8):CD007003.
9. *Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS i sur.* Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease. Gastroenterology 2016;150:1590–8.
10. *Bhamidimarri KR, Czul F, Peyton A i sur.* Safety, efficacy and tolerability of half-dose sofosbuvir plus simeprevir in treatment of hepatitis C in patients with end-stage renal disease. J Hepatol 2015;63:763–5.
11. *Singh T, Guirguis J, Anthony S i sur.* Sofosbuvir-based treatment is safe and effective in patients with chronic hepatitis C infection and end-stage renal disease: a case series. Liver Int 2016;36:802–6.
12. *Kawakami Y, Imamura M, Ikeda H i sur.* Pharmacocinetics, efficacy and safety of daclatasvir plus asunaprevir in dialysis patients with chronic hepatitis C: pilot study. J Viral Hepat 2016;23:850–6.
13. *Sato K, Hosonuma K, Yamazaki Y i sur.* Combination Therapy with Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir for Dialysis Patients Infected with Hepatitis C Virus: A Prospective Multi-Institutional Study. Tohoku J Exp Med 2017;241:45–53.
14. *http://www.*bfm.hr/en_GB/page/hepatitis-c. Datum pristupa: 2. 2. 2017.

Zadovoljstvo mladih liječnika u Republici Hrvatskoj: idemo li u pravom smjeru?

Satisfaction of young doctors in Croatia: are we heading in the right direction?

Poštovani,

kao mladoj specijalistici obiteljske medicine rezultati istraživanja o zadovoljstvu mladih liječnika[1] u Republici Hrvatskoj bili su mi vrlo zanimljivi. S obzirom na moju struku i poznavajući razlike u programu specijalizacije i mentorskom sustavu iz obiteljske medicine u odnosu prema ostalim strukama,[2,3] zapitala sam se kakvi su rezultati zadovoljstva liječnika obiteljske medicine u usporedbi s ostalim strukama što se tiče specijalističkog usavršavanja. Inozemna istraživanja dala su različite rezultate o razini zadovoljstva među specijalizantima obiteljske medicine,[4,5] a čini se da su oni uglavnom nezadovoljni kvalitetom dijela programa specijalizacije koji odrađuju u bolnicama.[6,7] Je li moguće iz rezultata vaše ankete prikazati razlikuje li se zadovoljstvo mladih liječnika obiteljske medicine u odnosu prema drugim strukama ili barem liječnika primarne zdravstvene zaštite u odnosu prema onima iz sekundarne zdravstvene zaštite u pogledu specijalističkog usavršavanja?

Srdačan pozdrav

Kristina Poljski, dr. med.,
specijalistica obiteljske medicine

LITERATURA

1. *Babacanli A, Balen I, Brechelmacher A i sur.* Zadovoljstvo mladih liječnika u Republici Hrvatskoj: Idemo li u pravom smjeru? Liječ Vjesn 2016;138(7–8):179–88.
2. Pravilnik o specijalističkom usavršavanju doktora medicine iz obiteljske medicine, Narodne novine br. 129/11, 129/12 i 120/13.
3. Pravilnik o specijalističkom usavršavanju doktora medicine, Narodne novine br. 100/11, 133/11, 54/12, 49/13, 139/14, 116/15, 62/16, 69/16 – ispravak i 6/17.
4. *Chew BH, Ramli AS, Omar M, Ismail IZ.* A preliminary study of job satisfaction and motivation among the Malaysian primary healthcare professionals. Malays Fam Phys 2013;8(2):15–25.
5. *Weaver SP, Mills TL, Passmore C.* Job satisfaction of family practice residents. Fam Med 2001;33(9):678–82.
6. *Alquaiz AM, Abdulghani HM, Karim SI, Qureshi R.* Views of Family Medicine Trainees of a Teaching Hospital in Riyadh regarding their Hospital Rotations: A Qualitative Study. Pak J Med Sci 2013;29(1):4–9.
7. *Al-Rowais N, Al-Ghamdi E.* Views of primary health care trainees on their hospital training in internal medicine and pediatrics in Saudi Arabia. J Fam Comm Med 2000;7(2):43–51.

Odgovor autora

Povjerenstvo za mlade liječnike HLK: VANJA PINTARIĆ JAPEC, ALEN BABACANLI, IVAN BALEN, ANA BRECHELMACHER, DORIS DODIG, KRISTIJAN ĐULA, SAŠA GULIĆ, VEDRAN HOSTIĆ, JOSIP JURAS, MATEJ KATAVIĆ, TOMISLAV KOPJAR, DAVOR KUST, VESNA ŠTEFANČIĆ, LUKA VUČEMILO, KSENIJA VUČUR, TRPIMIR GOLUŽA*

Draga kolegice Poljski,

zahvaljujemo na interesu za rezultate naše ankete o zadovoljstvu mladih liječnika u Republici Hrvatskoj. Primarni motiv za ovo istraživanje bio je ispitati koji čimbenici utječu na zadovoljstvo mladih liječnika kako bi se na njih moglo djelovati i spriječiti njihov odljev u inozemstvo. Rezultati su, među ostalim, pokazali visoku razinu nezadovoljstva mladih liječnika segmentima specijalističkog usavršavanja i ulogom mentora.[1] Brojna su istraživanja pokazala da upravo mentor ima ključnu ulogu u zadovoljstvu specijalizanata specijalističkim usavršavanjem,[2,3] ali i u njihovu profesionalnom[4,5] i akademskom[6,7] uspjehu. Stoga bi ovakvi porazni rezultati iz područja specijalističkog usavršavanja trebali poslužiti kao smjernice za nužne promjene i poboljšanje ovog sustava, što je ključan faktor u produkciji kvalitetnih specijalista, a koji će u budućnosti nositi kvalitetan zdravstveni sustav.

Od tri najveće skupine ispitanika prema mjestu zaposlenja, na anketu je odgovorilo 68% ispitanika zaposlenih u bolničkom sustavu, 15% ispitanika iz primarne zdravstvene zaštite (PZZ) i 11% zaposlenih u zavodima te se iz rezultata ankete mogu vidjeti razlike u zadovoljstvu mladih liječnika zaposlenih na tim razinama zdravstvenog sustava. S obzirom na dizajn istraživanja, nije moguće detaljnije ekstrahirati podatke o različitim specijalnostima na razini primarne zdravstvene zaštite. Međutim, najveći broj liječnika zaposlenih u PZZ-u radi u obiteljskoj medicini te možemo pretpostaviti da su oni u najvećem postotku među ispitanicima iz primarne zdravstvene zaštite koji su sudjelovali u našem istraživanju.

Htjeli bismo upozoriti da je pri izvođenju zaključaka o ovoj temi potrebno uzeti u obzir relativno malen uzorak ispitanika iz PZZ-a i zavoda. Naime, za usporedbu rezultata vezanih za specijalističko usavršavanje prema mjestu zaposlenja relevantni su samo odgovori ispitanika koji su specijalisti ili trenutačno na specijalizaciji. U primarnoj zdravstvenoj zaštiti veći je postotak ispitanika zaposlen bez specijalizacije u odnosu prema bolničkom sustavu pa je tako od ukupnog broja ispitanika iz PZZ-a bilo 58% (131) specijalizanata i specijalista, čiji su odgovori uzeti u obzir pri analizi dobivenih rezultata o specijalističkom usavršavanju. Među zaposlenicima zavoda bilo je samo 30% (54) specijalista i specijalizanata koji su dali odgovore relevantne za ovu usporedbu.

Analizom odgovora specijalizanata i specijalista primarne zdravstvene zaštite uočena je statistički značajna razlika u zadovoljstvu mentorskim sustavom u odnosu prema onima zaposlenim u bolničkom sustavu. Tako dok je gotovo polovica (49%) specijalista i specijalizanata bolničkog sustava bila potpuno nezadovoljna svojim mentorom, u PZZ-u isti je odgovor odabrala približno tek četvrtina (24%) ispitanika. Specijalizanti i specijalisti zavoda bili su u 28% slučajeva potpuno nezadovoljni svojim mentorima. Nadalje, najviše znanja i vještina za vrijeme specijalističkog usavršavanja od svojeg je mentora steklo 5% ispitanika iz bolničkog sustava te 4% onih sa zavoda, dok su ostali najviše znanja i vještina na specijalizaciji stekli od drugih kolega ili samostalno. Istodobno, mladi liječnici zaposleni u PZZ-u čak su u 27% slučajeva najviše znanja i vještina na specijalizaciji stekli upravo od svojeg mentora. Ovi rezultati pokazuju da su specijalizanti i specijalisti PZZ-a puno zadovoljniji svojim mentorima u odnosu prema ostalim ispitanicima.

Sve stavke programa specijalističkog usavršavanja potpuno je obavilo 8% ispitanika bolničkog sustava, 12% onih iz PZZ-a te 13% zaposlenika zavoda. U specijalizantsku knjižicu samo ono što je zaista u praksi i obavljeno upisivalo je tek 6% specijalista i specijalizanata iz bolničkog sustava, 7% onih iz PZZ-a te 9% ispitanika sa zavoda. Za ove rezultate nema statistički značajne razlike između uspoređivanih skupina te možemo zaključiti da su unatoč manjim razlikama rezultati vezani za provođenje programa specijalističkog usavršavanja usporedivo loši u sve tri skupine ispitanika.

Dakle, iako su prema rezultatima u dijelu ispitanih kategorija specijalizanti i specijalisti PZZ-a zadovoljniji svojim mentorima od onih drugih struka, program specijalističkog usavršavanja podjednako se neadekvatno provodi za sve specijalizacije. Također, knjižica o specijalističkom usavršavanju jednako je neprikladan pokazatelj onoga što specijalizanti učine i nauče za vrijeme specijalizacije svih struka. Moguće objašnjenje za veće zadovoljstvo specijalizanata i specijalista primarne zdravstvene zaštite svojim mentorima u odnosu prema drugim strukama možemo naći u Programu specijalističkog usavršavanja iz obiteljske medicine koji se izdvaja razrađenim konceptom mentorskog sustava u kojem je prepoznato da mentor treba imati praktičnu i aktivnu ulogu umjesto samo deklarativne.[8] Međutim, tek bi nadzor nad provođenjem specijalističkog usavršavanja obavljen od Ministarstva zdravstva, a koji bi se trebao provoditi u skladu s Pravilnikom o specijalističkom usavršavanju doktora medicine, mogao dati odgovore na to koliko se ovaj koncept dosljedno provodi u praksi te koliko su specijalizanti zadovoljni određenim dijelovima programa specijalističkog usavršavanja.

Zaključno, ovako porazne rezultate o zadovoljstvu mladih liječnika specijalističkim usavršavanjem trebalo bi uzeti u obzir pri planiranju provođenja mjera za ostanak liječnika u Republici Hrvatskoj, ali i u daljnjem kreiranju i promjenama programa specijalističkog usavršavanja. S obzirom na značajno bolje rezultate vezane za mentorski sustav u PZZ-u, korisno bi bilo istražiti razloge zašto je to tako kako bi se ono što ga čini boljim moglo primijeniti i na ostale struke.

*** Dom zdravlja Zagreb Centar** (Vanja Pintarić Japec, dr. med.), **Hrvatski zavod za javno zdravstvo** (Vesna Štefančić, dr. med.), **Klinička bolnica Merkur** (dr. sc. Luka Vučemilo, dr. med.; Ksenija Vučur, dr. med.), **Klinička bolnica Sveti Duh** (Saša Gulić, dr. med.), **Klinički bolnički centar Rijeka** (Doris Dodig, dr. med.), **Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice** (Alen Babacanli, dr. med.; Matej Katavić, dr. med.; Davor Kust, dr. med.; Vedran Hostić, dr. med.), **Klinički bolnički centar Zagreb** (mr. sc. Trpimir Goluža, dr. med.; dr. sc. Josip Juras, dr. med.; dr. sc. Tomislav Kopjar, dr. med.), **Opća bolnica „Dr. Ivo Pedišić"** (Kristijan Đula, dr. med.), **Opća bolnica „Dr. Josip Benčević"** (Ivan Balen, dr. med.; Ana Brechelmacher, dr. med.)

LITERATURA

1. *Babacanli A, Balen I, Brechelmacher A i sur.* Zadovoljstvo mladih liječnika u Republici Hrvatskoj: Idemo li u pravom smjeru? Liječ Vjesn 2016;138(7–8):179–88.
2. *Sá AP, Teixeira-Pinto C, Veríssimo R, Vilas-Boas A, Firmino-Machado J.* Looking for the perfect mentor. Acta Med Port 2015;28(4):486–93.
3. *Ayala-Morillas LE, Fuentes-Ferrer ME, Sánches-Díaz J, Rumayor-Zarzuelo M, Fernández-Pérez C, Marco-Martínez F.* Factors associated with residents' satisfaction with their training as specialists. Rev Clin Esp 2014;214(4):175–83.
4. *Stamm M, Buddeberg-Fischer B.* The impact of mentoring during postgraduate training on doctors' career success. Med Educ 2011;45(5): 488–96.
5. *Farnan JM, Petty LA, Georgitis E i sur.* A systematic review: the effect of clinical supervision on patient and residency education outcomes. Acad Med 2012;87(4):428–42.
6. *Sambunjak D, Straus SE, Marusic A.* A Systematic Review of Qualitative Research on the Meaning and Characteristics of Mentoring in Academic Medicine. J Gen Int Med 2010;25(1):72–78.
7. *Holliday EB, Jagsi R, Thomas CR, Wilson LD, Fuller CD.* Standing on the shoulders of giants: Results from the Radiation Oncology Academic Development and Mentorship Assessment Project (ROADMAP). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;88(1):18–24.
8. *Vrcić Keglević M, Tiljak H.* Mentori – važna karika u izvođenju programa specijalizacije iz obiteljske medicine. Med Fam Croat 2015; 23(1):40–50.



OBILJEŽAVANJE LJUBIČASTOG DANA

Ljubičasti dan (*Purple Day*) – dan pružanja potpore i solidarnosti osobama s epilepsijom obilježava se u svijetu 26. ožujka od 2008. godine, a u Hrvatskoj od 2010. godine. Ovaj dan službeno je proglašen najutjecajnijim danom posvećenim podizanju svjesnosti o epilepsiji. Ove su godine u povodu Ljubičastog dana u Hrvatskoj održane brojne aktivnosti radi edukacije javnosti, destigmatizacije epilepsije i boljeg razumijevanja bolesti u organizaciji Hrvatske udruge za epilepsiju, Hrvatske lige protiv epilepsije, Referentnog centra Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsiju, Referentnog centra Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za preoperativnu obradu bolesnika s farmakorezistentnom epilepsijom, Hrvatskog društva za EEG i kliničku neurofiziologiju HLZ-a te Odjela za dječju neurologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Sestre milosrdnice. Dodatno, liječnici Centra za epilepsiju Klinike za neurologiju KBC-a Zagreb te Hrvatske udruge za epilepsiju izdali su edukativnu knjižicu „Život s epilepsijom" kako bi pomogli oboljelima i njihovim bližnjima u razumijevanju tegoba s kojima se svakodnevno susrećemo. Središnja manifestacija pod nazivom „Bicikliraj za epilepsiju!" održala se u nedjelju 26. ožujka 2017. godine, pod pokroviteljstvom gospodina Milana Bandića, gradonačelnika Grada Zagreba, na Europskom trgu u Zagrebu te povorkom biciklista koja se kretala užim centrom grada.



Sudionici skupa

U vrijeme oko Ljubičastog dana, kao i prethodnih godina, održani su prigodni sadržaji u Dječjem vrtiću „Markuševec" te predavanja u zagrebačkim školama (OŠ grofa Janka Draškovića, OŠ Josipa Jurja Strossmayera, OŠ Lotrščak, OŠ Pavao Belas, OŠ Prekvršje, OŠ Šestine, u Salezijanskoj



Sudionici i organizatori skupa

osnovnoj školi, IX. gimnaziji i Školi za primalje). Sve su akcije bile prigodno medijski popraćene.

Na svečanosti obilježavanja Ljubičastog dana u KBC-u Zagreb 27. ožujka 2017. javnu potporu oboljelima pružili su dr. sc. Ružica Palić Kramarić, pomoćnica ministra zdravstva RH, dr. Ivana Portolan Pajić, izaslanica gradonačelnika Grada Zagreba, prof. dr. sc. Ante Ćorušić, ravnatelj KBC-a Zagreb, prim. dr. Milivoj Novak, pomoćnik ravnatelja za područje kvalitete zdravstvene zaštite i nadzor KBC-a Zagreb, prof. dr. sc. Željko Krznarić, predsjednik Hrvatskoga liječničkog zbora, Marija Orlić-Šumić, magistra sestrinstva/MNS, pomoćnica ravnatelja za sestrinstvo, prof. dr. sc. Zdravka Poljaković, v. d. predstojnice Klinike za neurologiju i prof. dr. sc. Željka Petelin Gadže, zamjenica voditelja Referentnog centra Ministarstva zdravstva za epilepsiju. Svečanom obilježavanju prisustvovalo je oko 150 sudionika (zaposlenika, posjetitelja i pacijenata), a poruku da se s epilepsijom može kvalitetno živjeti javnosti je poslala pacijentica Eleonora Kralj Hezonja, koja je za ovu priliku, zajedno sa svojom obitelji, doputovala iz Dubrovnika. Nakon svečane manifestacije u biblioteci Klinike za neurologiju održano je savjetovalište za bolesnike s epilepsijom na kojem su na mnoga pitanja odgovarali Vladimira Ivanković, dipl. ing. socijalnog rada, voditeljica Službe za socijalni rad KBC-a Zagreb i liječnici Referentnog centra za epilepsiju.

Prof. dr. sc. Željka Petelin Gadže, dr. med.
Hrvatsko društvo za EEG
i kliničku neurofiziologiju HLZ-a
Referentni centar Ministarstva zdravstva
Republike Hrvatske za epilepsiju
Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu i KBC-a Zagreb

In memoriam
Obituaries

Prof. dr. sc. BRANIMIR SMILJANIĆ
17. 2. 1925. – 23. 2. 2017.



Završen je jedan život bogat sadržajem. Zatvorena je jedna knjiga, puna dobrih i plemenitih djela. Prestalo je kucati veliko srce našega dragog profesora Branimira Smiljanića, u devedeset i trećoj godini života.

Prof. dr. sc. Branimir Smiljanić rodio se 17. veljače 1925. godine u Kosovcu, tadašnji kotar Nova Gradiška. Šest je razreda realne gimnazije pohađao i završio u Novoj Gradiški, a maturirao je u III. muškoj gimnaziji u Zagrebu. Studij medicine diplomirao je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu godine 1953. Sljedeće, 1954. godine započinje specijalizaciju iz opće kirurgije u popularnoj Vinogradskoj, tada Bolnici „Dr. Mladen Stojanović" u Zagrebu, koju završava za četiri godine. Te 1958. godine sa svojom Dragicom stupa u sretni brak koji će potrajati gotovo šezdeset godina. Rodit će se kći Sanja koja će im pružiti puno zadovoljstva i pažnje.

Punih četrdeset godina radnog staža radio je kao kirurg u Kliničkoj bolnici „Sestre milosrdnice" u Klinici za kirurgiju. U početku se bavio općom kirurgijom, a posljednja dva desetljeća uglavnom traumatologijom. Šef odsjeka za traumatologiju postao je 1963. godine, a šef je traumatološkog odjela od 1975. pa sve do odlaska u mirovinu 1994. godine. Naslov primarijusa priznat mu je 1971., a godine 1979. stekao je titulu doktora znanosti disertacijom „Važnost periosta u uvjetima stabilne osteosinteze ispitana u eksperimentu i vlastitoj kliničkoj kazuistici, s osvrtom na submikroskopsku strukturu i histokemiju kalusa". Znanstveno-nastavno zvanje sveučilišnog profesora na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu stekao je 1985. godine. Godinama je bio voditelj poslijediplomskog studija iz traumatologije na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i vodio dio programa predmeta Kirurgija, dodiplomskog studija medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, na lokaciji u KB „Sestre milosrdnice".

Autor ovog članka imao je sreću i privilegij biti Profesorov blizak suradnik od 1987. godine i zahvalan mu je na svemu što ga je naučio. Osobno mogu potvrditi što su drugi rekli ili napisali o njemu: Volio je ljude, a posebnu je ljubav iskazivao prema svojim pacijentima i bio je sretan kad im je mogao pomoći. Proživljavao je s pacijentima česte uspjehe svojega kirurškog umijeća i nije se odricao onih rijetkih slučajeva kod kojih rezultat nije bio baš najbolji. Zbog toga su mu bolesnici vjerovali i tražili ga za svojeg operatera. Smatrao je kirurga običnim čovjekom s manama i vrlinama, koji mora biti temeljit, savjestan i precizan u odmjeravanju svih svojih umijeća i vještina koje će primijeniti u korist pacijenata. Najveća mu je kvaliteta bila da je volio svoje pacijente i da se trudio oko njih.

Svojim uzorima i učiteljima smatrao je trojicu liječnika: prof. dr. sc. D. Riessner bio je za njega izvanredan govornik i pedagog, kirurg koji je operirao najteže slučajeve jer je bio svestran (*all round*); prof. dr. sc. B. Oberhofer bio je kirurg izvanredne manualne spretnosti gotovo u svim kirurškim granama uključujući i operaciju mitralne stenoze, što je u ono vrijeme bio krajnji domet struke; prof. dr. sc. W. H. Bucholtz iz Endoklinike u Hamburgu podučio ga je ugradnji endoproteze kuka i koljena.

Prof. dr. sc. B. Smiljanić i sam je bio vrstan kirurg kojeg su skalpel i škare slušali. Posjedovao je sve značajke marljivosti i predanosti u radu i potrebe stalnog napredovanja učenjem iz domaće i inozemne stručne literature te razmjenom iskustava na brojnim stručnim sastancima i kongresima. Prateći moderne težnje u kirurgiji, prenosio ih je u našu sredinu: osteosintezu endomedularnim čavlom, AO osteosintezu, endoprotezu kuka i koljena… Djelovao je na očuvanju kolektiva „Vinogradske bolnice" razvijajući tzv. „vinogradski duh" i usprkos ponudama tu zajednicu nije nikad napustio. U komunikaciji prema kolegama na poslu bio je korektan i promovirao je ozbiljnost i profesionalni odnos prema struci. Objavio je više od stotinu stručnih, znanstvenih i kongresnih radova, a njegovo glavno djelo je sveučilišni udžbenik Traumatologija u izdanju Školske knjige u Zagrebu 1994. Tijekom bavljenja traumatologijom uveo je u struku više vlastitih postupaka od kojih se tri i danas primjenjuju kod nas i u svijetu: intraoperativna markacija radijalnog živca crnim koncem prilikom zatvaranja kirurške rane zbog operacije osteosinteze frakture humerusa. Kada se pločica treba odstraniti uz veliki rizik od lezije tog živca, konac će nas pri operaciji upozoriti na živac, a njegova će ozljeda biti izbjegnuta; košarasta pločica prema Smiljaniću za osteosintezu višeivernog prijeloma apeksa patele originalni je postupak liječenja i konstrukcije same pločice. Metoda je prihvaćena izvan granica Lijepe naše i opisana u relevantnoj svjetskoj traumatološkoj literaturi; repozicijska kliješta s pomakom u dvije ravnine proizvode se i rabe u mnogim zemljama svijeta.

Nakon umirovljenja Profesor je počeo svoj radni vijek i kirurgiju doživljavati drugačije pa je svoj život s kirurgijom odlučio ispričati na pomalo neuobičajen literarni način. U poodmaklim godinama, svjestan vlastitog mjesta u književnosti, napisao je dvije knjige. Pripovijetke u njima posvetio je „malim ljudima" s kojima se rado družio i razgovarao i među

kojima se osjećao dobro i slobodno. „Život s kirurgijom" naslov je knjige u izdanju Medicinske naklade u Zagrebu 2011. godine, a recenzent knjige bio je prijatelj i kirurg prof. dr. sc. A. Georgijević. „Bosonogi dječak" naslov je druge knjige koju je izdala Medicinska naklada u Zagrebu 2016. godine. Recenzent je bio isti.

Odlukom predsjednika Republike Hrvatske dr. Franje Tuđmana prof. dr. sc. B. Smiljanić odlikovan je 1999. godine Redom Danice Hrvatske s likom Katarine Zrinske. U znak zahvalnosti za doprinos razvitku kirurgije, odgoju generacija kirurga i unapređenju zdravlja naroda Hrvatski liječnički zbor i Hrvatsko kirurško društvo 2002. godine dodjeljuju mu na čast povelju Zlatni skalpel.

Iskoristit ću ovdje citat traumatologa prof. dr. sc. V. Nankovića: „Za sreću je potrebno imati obitelj za koju vrijedi živjeti i raditi posao koji voliš." Obavljajući svoj časni poziv u plemenite svrhe, prof. dr. sc. Branimir Smiljanić nagrađen je poštovanjem svojih suradnika i učenika te zahvalnošću brojnih ozljeđenika i bolesnika koje je izliječio. Nagrađen i ljubavlju svoje obitelji zasigurno je bio sretan čovjek.

Prof. dr. sc. Aljoša Matejčić, dr. med.

Mr. sc. Josip Filipan
(6. 3. 1929. – 18. 10. 2015.)



Dana 18. listopada 2015. umro je mr. sc. Josip Filipan, liječnik specijalist opće medicine, umirovljeni ravnatelj Specijalne bolnice za reumatske bolesti i rehabilitaciju u Varaždinskim Toplicama.

Rođen je 6. ožujka 1929. u Tuhovcu pokraj Varaždinskih Toplica. Osnovnu školu u Varaždinskim Toplicama završio je 1940., Građansku u Đurđenovcu 1944., a maturirao je u Gimnaziji u Osijeku 1948. godine. Iste godine upisuje se na Medicinski fakultet u Zagrebu. Otac mu piše dirljivo pismo iz Tuhovca koje ga doživotno usmjerava.

Dragi sinko!... Pišem Ti ovo pismo malo opširnije. Pošto nisam išao u visoke škole ...može da ima nekakvih grešaka, ali pismo je očinsko i sastavljeno iz dna duše i srca mojega i Ti kao moje dijete češ ga razumiti. Premda znam da si upisan na medicinski Fakultet, ali ipak me je obuzela neka posebna radost kada sam primio Tvoju kartu gdje mi javljaš da dolaziš na predavanja i prema tome postao si definitivni đak medicinskog Fakulteta u Zagrebu... svi se mi ponosimo s tim imenom Tvojim. Ne samo zato što si Ti Student medicine, nego i zato što si bio uvjek uzoran đak i naši napori oko tvog školovanja nisu bili uzaludni. Došao si tamo kud si i želio u najljepši grad naše Hrvatske Domovine kao što si i sam jednoč kazao da počneš početak pred svršetkom. Ali Dragi sinko nemoj zaboraviti da koliko ima taj naš bjeli Zagreb ljepote ali, ima u njemu dosta loših strana. Mnogi su došli u njega s velikim veseljem i vratili su se iz njega suznim očima puni razočaranja. A mnogi su otišli u njega zabrinutim srcem za budući život, a vratili su se kao potpuni ljudi puni znanja i sposobnosti. Pošto si bio uvjek vrijedan i marljiv đak tvrdo sam uvjeren da češ i Ti poći za ovim drugima i da češ se vratiti po svršetku svojih nauka, potpuno izgrađen sa onim znanjem sa kojim i sam težiš. Da možeš danas sutra biti koristan član ljudske zajednice, jer to od Vas mladi medicinari očekuje i traži narod Vas za spas života svojega. Jer najmiliji su mu lječnici. Svaki kada oboli nada se da će mu dobar lječnik povratiti ono što mu je iznad svega najmiliji život. Zato dragi Sinko u(s)pori svoje korake nemoj da se negdje prenagliš jer prelaziš preko velikog mosta i pazi da padneš u naručje sreči a ne nesreči. Čuvaj se svega što bi te moglo baciti u propast i uništiti Tvoj mladi život. Hrabro podnašaj sve poteškoće koje stoje pred Tobom kao pred mladim medicinarom i budućim lječnikom. Mi ćemo i dalje voditi borbu da Te pomognemo kolko najviše možemo da se ostvari tvoje plemenito djelo. Mi se zato želimo žrtvovati a Ti češ nam dragi sinko dokazati da si i dalje dostojan sin i da tvoje zlatno vrijeme prolazi samo u korist. I da visoke škole Tvoje mlado srce još više pročišćava onaj ljepi uzduh koii struji po Zagrebu iz Zagrebačke gore...

Uspješno je apsolvirao 15. veljače 1954., a diplomirao 15. prosinca 1954. Savjet za narodno zdravlje i socijalnu politiku postavlja ga 18. ožujka 1955. za liječnika pripravnika u Općoj bolnici Karlovac. Dana 1. lipnja 1955. pozvan je na služenje vojnog roka. Završio je Školu rezervnih sanitetskih oficira VMA u Beogradu 30. rujna 1955., a zatim je dodijeljen vojnoj ambulanti u Trebinju. Dana 24. svibnja 1956. raspoređen je na pripravnički staž u Općoj bolnici „Dr. Mladen Stojanović" u Zagrebu.

Redoviti je član Zbora liječnika Hrvatske od 15. srpnja 1956., a u Podružnici Varaždin bijaše član Predsjedništva i Časnog suda.

Kao liječnik opće prakse radi u Zdravstvenoj stanici u Varaždinskim Toplicama i područnoj ambulanti u Ljubeščici od 15. studenoga 1956. do 1. rujna 1959. Stručni ispit polaže u Zagrebu 22. prosinca 1958. Od 1. rujna 1959. radi u Bolnici u Varaždinskim Toplicama. Specijalizaciju opće medicine započeo je 1961., a specijalistički ispit položio 7. travnja 1964. Postdiplomski studij javnog zdravstva završio je u Školi narodnog zdravlja „Andrija Štampar" u Zagrebu 1963., a 1980. magistrirao s radom *Prikaz dugotrajnih rezultata rehabilitacije bolesnika nakon cerebrovaskularnog inzulta s osvrtom na neke* prognostičke *faktore.* Prof. Veljko Mandić u čestitci piše: *...Primite zato ovim putem moje najsrdačnije čestitke i za svečanu promociju, kao što sam vam čestitao i na uspješno obranjenoj radnji, koja po mom sudu spada medju najbolje i najoriginalnije magistarske radove. Nadam se, da će Vam ovo biti i baza za doktorat!*

Od 7. travnja 1968. do ožujka 1982. šef je odjela u Bolnici za reumatske bolesti i rehabilitaciju, a do 17. studenoga 1982. vršilac je dužnosti rukovodioca OOUR-a Zdravstva Bolnice i zamjenik ravnatelja. Zalaže se za usavršavanje medicinskog kadra i povezivanje Bolnice s Mjesnom zajednicom radi unapređivanja društveno-zdravstvenih uvjeta u lječilišnome mjestu. Ravnatelj je bio od 1. srpnja 1985. do umirovljenja 23. lipnja 1994. Bio je predsjednik Odbora za općenarodnu obranu i društvenu samozaštitu ustanove, a u Domovinskom ratu neprekidno surađuje s Ministarstvom obrane RH u zbrinjavanju izbjeglica i rehabilitaciji ratnih vojnih invalida. 1993. Bolnica je preustrojena u rehabilitacijski centar, a Ministarstvo zdravstva preimenovalo ju je u „Specijalnu bolnicu za medicinsku rehabilitaciju". Primio je: *Zahvalnicu Ministarstva obrane RH*, *Zahvalnicu WHO* Regionalnog ureda za Europu, područnog ureda Zagreb za Projekt „Rehabilitacija ranjenika i žrtava rata" i 1994. *Plaketu VII. gardijske brigade RH – Pume*.

Stručne radove objavljivao je u medicinskim časopisima. Primio je priznanja: 1977. *Diplomu Zbora liječnika Hrvatske*; 1972. *Medalju rada*; 1981. *Orden rada sa srebrnim vijencem*; 1994. *Diplomu Specijalne bolnice za medicinsku rehabilitaciju Varaždinske Toplice* i *Klinike za psihološku medicinu KBC-a Rebro*; 2008. *Spomenicu* Rotary International; 1988. Plaketu Općine Novi Marof; 1989. Zlatnu plaketu DVD-a Varaždinske Toplice.

Pokopan je u Varaždinskim Toplicama na gradskome groblju u obiteljskoj grobnici, ispraćen od obitelji i rodbine, mnoštva mještana, kolega, prijatelja i zahvalnih pacijenata.

Prim. dr. Goran Ivanišević



ARTICEL®-AM tablete:

30 x (5 mg + 5 mg)
30 x (5 mg + 10 mg)
30 x (10 mg + 5 mg)
30 x (10 mg + 10 mg)

Articel® AM
PERINDOPRIL + AMLODIPIN

TEVA PLIVA

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

NAPOMENA: Upućujemo zdravstvene radnike na posljednji cjelokupni sažetak opisa svojstava lijeka te uputu o lijeku Articel®-Am koji su dostupni na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (www.almp.hr). Način izdavanja: na recept, u ljekarni. Datum sastavljanja: prosinac 2016. HR/ARTM/16/0028 | PLIVA HRVATSKA d.o.o., Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Hrvatska. Tel.: + 385 1 37 20 000, Faks: + 385 1 37 20 111; **www.pliva.hr, www.plivamed.net**

Atorvox®
atorvastatin

SNAGA U SNIŽENJU RIZIKA



Filmom obložene tablete dostupne u dozama od



SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

NAPOMENA: Upućujemo zdravstvene radnike na posljednji cjelokupni sažetak opisa svojstava lijeka te uputu o lijeku Atorvox® koji su dostupni na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (www.almp.hr). **Način izdavanja:** na recept, u ljekarni. **Datum sastavljanja:** prosinac 2016. HR/ATV/16/0004

PLIVA HRVATSKA d. o. o., Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Hrvatska. Tel.: + 385 1 37 20 000, Faks: + 385 1 37 20 111; **www.pliva.hr, www.plivamed.net**

Naziv lijeka: Tresiba® 100 jedinica/ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici. **Međunarodni naziv djelatne tvari:** degludek inzulin**. Odobrene indikacije:** Liječenje šećerne bolesti u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 1 godine. **Kontraindikacije:** Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari. **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:** Doze inzulina u djece potrebno je oprezno uskladiti (osobito u sklopu bazal-bolus inzulinske terapije) s unosom hrane i tjelesnom aktivnošću kako bi se umanjio rizik od hipoglikemije. U bolesnika u kojih je znatno poboljšana regulacija glikemije može doći do promjene uobičajenih upozoravajućih simptoma hipoglikemije te ih o tome treba primjereno savjetovati. U osoba koje dugo boluju od šećerne bolesti uobičajeni upozoravajući simptomi mogu nestati. Infekcije i stanja praćena vrućicom, obično povećavaju bolesnikovu potrebu za inzulinom. Bolesti bubrega, jetre, nadbubrežne žlijezde, hipofize ili štitnjače mogu zahtijevati promjenu doze inzulina. Produljeno djelovanje lijeka Tresiba® može odgoditi oporavak od hipoglikemije. U teškoj hiperglikemiji preporučuje se primjena brzodjelujućeg inzulina.
U šećernoj bolesti tipa 1 neliječena hiperglikemija u konačnici vodi u dijabetičku ketoacidozu, koja može biti smrtonosna. Zabilježeni su slučajevi zatajivanja srca kod primjene pioglitazona u kombinaciji s inzulinom, osobito u bolesnika koji su imali rizične faktore za razvoj zatajivanja srca. U slučaju primjene ove kombinacije, u bolesnika treba pratiti znakove i simptome zatajivanja srca, porasta tjelesne težine i edema. Liječenje pioglitazonom treba prekinuti ako dođe do bilo kakvog pogoršanja srčanih simptoma. Bolesnicima se mora objasniti da prije svakog injiciranja uvijek provjere naljepnicu na inzulinu. Bolesnici moraju vizualno provjeriti odabrane jedinice na brojčaniku doze na brizgalici. Stoga je uvjet za samostalno injiciranje da bolesnik može pročitati prikazano na brojčaniku doze na brizgalici. Primjena inzulina može uzrokovati pojavu inzulinskih protutijela. Prisutnost takvih inzulinskih protutijela može zahtijevati promjenu doze inzulina kako bi se izbjegla sklonost hiperglikemiji ili hipoglikemiji. **Nuspojave:** *Vrlo često:* hipoglikemija; *često:* reakcije na mjestu injiciranja; *manje često*: lipodistrofija, periferni edem; *rijetko:* preosjetljivost, urtikarija. **Doziranje:** Tresiba® je bazalni inzulin za supkutanu primjenu jednom dnevno, u bilo koje doba dana, po mogućnosti u isto vrijeme svakoga dana. Jedna (1) jedinica (U) degludek inzulina odgovara 1 internacionalnoj jedinici (IU) humanog inzulina, 1 jedinici glargin inzulina (100 jedinica/ml) ili 1 jedinici detemir inzulina. U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, Tresiba® se može primjenjivati u monoterapiji ili u bilo kojoj kombinaciji s oralnim antidijabeticima, agonistima GLP-1 receptora i s bolus inzulinom. Kod šećerne bolesti tipa 1, Tresiba® se mora kombinirati s kratkodjelujućim/ brzodjelujućim inzulinom radi pokrivanja potreba za inzulinom u vrijeme obroka. Tresiba® se treba dozirati sukladno individualnim potrebama bolesnika. Kod primjene lijeka Tresiba® 100 jedinica/ml, može se primijeniti doza od 1-80 jedinica po injekciji, u stupnjevima od 1 jedinice. U slučajevima kada primjena u isto doba dana nije moguća, Tresiba® omogućuje fleksibilnost vremena primjene inzulina. Između dviju injekcija uvijek treba proteći najmanje 8 sati. Nema kliničkog iskustva o fleksibilnom vremenu doziranja lijeka Tresiba u djece i adolescenata. Bolesnicima koji zaborave jednu dozu preporučuje se da je primjene čim to primijete te da se nakon toga vrate uobičajenom rasporedu doziranja jednom dnevno. *Bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2:* Preporučena početna dnevna doza je 10 jedinica uz naknadnu individualnu prilagodbu doze. *Bolesnici sa šećernom bolešću tipa 1:* Tresiba® se primjenjuje jednom dnevno s inzulinom uz obrok uz naknadnu individualnu prilagodbu doze. Možda će biti potrebno prilagoditi doze i vrijeme primjene brzodjelujućih ili kratkodjelujućih inzulinskih pripravaka ili drugih antidijabetika koji se koriste istovremeno. Za bolesnike sa šećernom bolešću tipa 2 koji se liječe jednom dnevno bazalnim inzulinom, kombinacijom bazalnog i bolus inzulina, predmiješanim inzulinom ili inzulinom kojeg bolesnik sam miješa, zamjena bazalnog inzulina lijekom Tresiba® može se obaviti po načelu jedinica za jedinicu, uz naknadnu individualnu prilagodbu doze. Za većinu bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1, zamjena bazalnog inzulina lijekom Tresiba® može se obaviti po načelu jedinica za jedinicu, uz naknadnu individualnu prilagodbu doze. Za bolesnike sa šećernom bolešću tipa 1 koji prelaze s bazalnog inzulina koji se primjenjuje dva puta dnevno ili u onih koji imaju HbA_{1c} < 8,0% u vrijeme prijelaza, dozu lijeka Tresiba® potrebno je utvrditi individualno. Potrebno je razmotriti smanjenje doze uz naknadnu individualnu prilagodbu doze na osnovi glikemijskog odgovora. Kad se Tresiba® dodaje agonistima GLP-1 receptora, preporu čena dnevna početna doza je 10 jedinica uz naknadnu individualnu prilagodbu doze. Kad se agonisti GLP-1 receptora dodaju lijeku Tresiba®, preporučuje se smanjiti dozu lijeka Tresiba® za 20% kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije, uz naknadnu individualnu prilagodbu doze. Smanjenje doze za 20% na osnovi doze prethodnog bazalnog inzulina, nakon čega slijedi individualna prilagodba doze, treba razmotriti kada se:
- prelazi na lijek Tresiba® s bazalnog inzulina koji se primjenjuje dva puta dnevno
- prelazi na lijek Tresiba® s glargin inzulina (300 jedinica/ml).

Za bolesnike sa šećernom bolešću tipa 1 treba razmotriti smanjenje doze za 20%, na osnovi doze prethodnog bazalnog inzulina ili bazalne komponente kontinuiranog supkutanog inzulinskog infuzijskog režima, nakon čega slijedi individualna prilagodba doze na osnovi glikemijskog odgovora. Tresiba® se može primjenjivati u starijih bolesnika te bolesnika s oštećenjem bubrega i jetre. Treba pojačano pratiti razinu glukoze te individualno prilagoditi dozu inzulina. Tresiba® se može koristiti u adolescenata i djece u dobi od 1 godine. Kad se bazalni inzulin mijenja u lijek Tresiba®, potrebno je razmotriti individualno smanjenje doze bazalnog i bolus inzulina, kako bi se umanjio rizik od hipoglikemije. **Način primjene:** Tresiba® se primjenjuje supkutanom injekcijom u bedro, nadlakticu ili trbušnu stijenku. Tresiba® se ne smije primjenjivati intravenski, intramuskularno niti u inzulinskim infuzijskim pumpama. Tresiba® dolazi u obliku napunjene brizgalice (FlexTouch®) namijenjene uporabi s iglama za injekciju NovoFine® ili NovoTwist®. Napunjena brizgalica od 100 jedinica/ml isporučuje 1-80 jedinica u stupnjevima od 1 jedinice. **Nositelj odobrenja**: Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danska. **Broj odobrenja**: EU/1/12/807/004. **Način izdavanja**: na recept. **Datum revizije sažetka**: travanj 2017.

Prije propisivanja lijeka Tresiba® obvezno proučite posljednji odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka te posljednju odobrenu Uputu o lijeku.

FlexTouch®, NovoFine®, NovoTwist® i Tresiba® su zaštićeni žigovi u vlasništvu Novo Nordisk A/S, Danska. Datum pripreme: 25.05.2017.

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

HR/TB/0316/0066a

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE



novo nordisk®

mijenjamo dijabetes

U Novo Nordisku mijenjamo dijabetes. U pristupu razvoju lijekova, u predanosti da poslujemo s dobiti i etično te u potrazi za lijekom.

TRESIBA®

degludek inzulin (tehnologija rDNK) injekcija

TRESIBA®
jednom dnevno
DJELOVANJE
DULJE OD 42 SATA[5,6]

NOVI PODACI
ZA TIP 1
i TIP 2[1,2,5]



SNIZITE HbA$_{1c}$ KONTROLIRANO

- **Uspješno sniženje HbA$_{1c}$**[3,4]
- **Manji rizik od hipoglikemija u odnosu na inzulin glargin 100U**[1,2]
- **Fleksibilno vrijeme doziranja u bilo koje doba dana, kada je potrebno**[5]
  ...jednom dnevno.

Referencije: **1.** Lane WS, Bailey TS, Gerety G, Gumprecht J, Philis-Tsimikas A, Hansen CT, Nielsen TS, Warren ML. SWITCH 1: Reduced hypoglycaemia with insulin degludec (IDeg) vs insulin glargine (IGlar), both U100, in patients with T1D at high risk of hypoglycaemia: a randomised, double-blind crossover trial. Abstract presented at the American Diabetes Association's 76th Scientific Sessions; 2016 June 10-14; New Orleans, LA. Poster 87-LB. **2.** Wysham CH, Bhargava A, Chaykin LB, De La Rosa R, Handelsman Y, Troelsen LN, Kvist K, Norwood P. SWITCH 2: Reduced hypoglycaemia with insulin degludec (IDeg) vs insulin glargine (IGlar), both U100, in patients with T2D at high risk of hypoglycaemia: a randomised, double-blind crossover trial. Abstract presented at the American Diabetes Association's 76th Scientific Sessions; 2016 June 10-14; New Orleans, LA. Poster 90-LB. **3.** Bode BW, Buse JB, Fisher M, Garg SK, Marre M, Merker L, Renard E, Russell-Jones DL, Hansen CT, Rana A, Heller SR on behalf of the BEGIN Basal–Bolus Type 1 trial investigators. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal–bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN Basal–Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. Diabetic Medicine 2013; 30:1293–1297 **4.** Rodbard HW, Cariou B, Zinman B, Handelsman Y, Philis-Tsimikas A, Skjøth TV, Rana A, Mathieu C on behalf of the BEGIN Once Long Trial Investigators. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naive subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. Diabetic Medicine 2013; 30:1298–1304. **5.** Tresiba® Sažetak opisa svojstava lijeka **6.** Jonassen I, et al. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. Pharmaceutical Research.
2012;29(8):2104-2114.

FlexTouch®, NovoFine®, NovoTwist® i Tresiba® su zaštićeni žigovi u vlasništvu Novo Nordisk A/S, Danska. Datum pripreme: 25.05.2017.

HR/TB/0316/0066a

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE



novo nordisk®

mijenjamo dijabetes

U Novo Nordisku mijenjamo dijabetes. U pristupu razvoju lijekova, u predanosti da poslujemo s dobiti i etično te u potrazi za lijekom.

TRESIBA®
degludek inzulin (tehnologija rDNK) injekcija