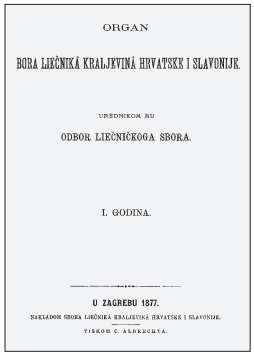
# LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Utemeljen 1877.

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



ORGAN

BORA LIEČNIKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.

UREDNIKOM HU

ODBOR LIEČNIČKOGA SBORA.

I. GODINA.

U ZAGREBU 1877.

NAKLADOM SBORA LIEČNIKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.

TISKOM C. ALBRECHTA.


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

Liječnički vjesnik tiskano izdanje ISSN 0024-3477
Liječnički vjesnik online izdanje ISSN 1894-2177

**Osnivač i izdavač**
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
**Za izdavača**
ŽELJKO KRZNARIĆ
**Glavni i odgovorni urednik**
BRANIMIR ANIĆ
**Izvršni urednik**
Dražen Pulanić
**Tajnik uredničkog odbora**
Željko Ferenčić
**Tajnica redakcije**
Draženka Kontek
**Urednik web stranice**
Alen Babacanli
**Urednik suplemenata**
Anko Antabak
**Urednik smjernica**
Mislav Planinc
**Lektorica za hrvatski jezik**
Silvija Brkić Midžić
**Lektorica za engleski jezik**
Mirjana Marečić
**Deskriptori**
Anamarija Laboš
**Naslovnica**
KONTRAST
**Tehnički urednik**
Goran Vlahović
**Slog**
„Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Hrvatska
**Tisak**
PRINTERA grupa – Položnica 2a, Sveta Nedelja, Hrvatska



## SAVJET

**Predsjednik**
Mladen Belicza

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

## UREDNIČKI ODBOR

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

## MEĐUNARODNI UREDNIČKI ODBOR

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



**Naklada**
3500 primjeraka

Zagreb, 2025.


## Opis

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

Rukopis i svi članci šalju se *Uredništvu Liječničkog vjesnika*, Zagreb, Šubićeva ul. 9, tel. (01) 46-93-300, e-pošta: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

Članarina, pretplata i sve novčane pošiljke šalju se Hrvatskomu liječničkom zboru, Zagreb, Šubićeva ulica 9, na IBAN HR7423600001101214818, OIB 60192951611. Članarina Hrvatskoga liječničkog zbora iznosi 30 eura; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 15 eura. Pretplata za *Liječnički vjesnik* je 42 eura (inozemstvo 84 eura). Radi redovitog primanja časopisa svaku promjenu adrese potrebno je javiti Uredništvu. Svaki član Hrvatskoga liječničkog zbora ima pravo besplatno objaviti članak u *Liječničkom vjesniku*; autori koji nisu članovi Zbora moraju platiti naknadu u iznosu od 27 eura + PDV.

Tiskano u Hrvatskoj

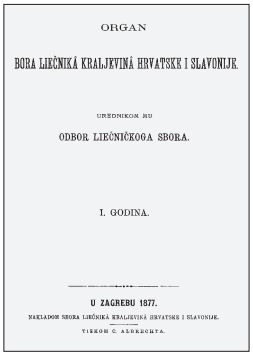

Autorska prava: Objava: Hrvatski liječnički zbor.
Svi su članci slobodno dostupni pod uvjetima međunarodne licence *Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0*. Ova licenca dopušta drugima da preuzimaju djela i dijele ih s drugima dokle god ističu Vaše autorstvo, ali ih ni na koji način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

# LIJEČNIČKI VJESNIK

THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

Founded 1877

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



ORGAN

BORA LIEČNIKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.

UREDNIKOM SU

ODBOR LIEČNIČKOGA SBORA.

I. GODINA.

U ZAGREBU 1877.

NAKLADOM SBORA LIEČNIČKA KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.

TISKOM C. ALBRECHTA.


UDK 61(061.231)=862=20

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

Liječnički vjesnik printed edition ISSN 0024-3477

Liječnički vjesnik online edition ISSN 1894-2177

**Founder and Publisher**
CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION
**For Publisher**
ŽELJKO KRZNARIĆ
**Editor-in-Chief**
BRANIMIR ANIĆ
**Executive editor**
Dražen Pulanić
**Secretary of the Editorial Board**
Željko Ferenčić
**Secretary of the Editorial Office**
Draženka Kontek
**Website editor**
Alen Babacanli
**Editor of supplements**
Anko Antabak
**Guidelines Editor**
Mislav Planinc
**Croatian Language Revision**
Silvija Brkić Midžić
**English Language Revision**
Mirjana Marečić
**Descriptors**
Anamarija Laboš
**Front Page**
KONTRAST
**Technical Board**
Goran Vlahović
**Typesetting**
"Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Croatia
**Printed by**
PRINTERA grupa – Položnica 2a, Sveta Nedelja, Croatia



## ADVISORY BOARD

**President**
Mladen Belicza

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

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

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



**Edition**
3500 copies
Zagreb 2025


## Description

The Croatian Medical Association started publishing its professional journal *Liječnički Vjesnik* in 1877. *Liječnički Vjesnik* is one of only about a hundred international journals that were coming out in the late 19th century, maintained continuity during the 20th century, and then entered the 21st century. It is also the oldest Croatian medical journal and regularly captures all important achievements, professional and trade events. Editorials, professional and scientific papers, review articles, patient reviews, medications and methods, preliminary scientific and expert papers, reviews, letters to the editor, book reviews, literature papers and other contributions are published in the journal *Liječnički Vjesnik*. Through publishing original scientific and professional papers by local authors, *Liječnički Vjesnik* has contributed to the overall health care improvement. All manuscripts are subjected to a review process.

All articles should be addressed to the Croatian Medical Association, Office of Liječnički Vjesnik, Zagreb, Šubićeva 9, tel. (01) 46-93-300, e-mail: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

MEMBERSHIP AND SUBSCRIPTION: Membership, subscription or any other cash dispatches should be sent to the Croatian Medical Association, Zagreb, Šubićeva 9, Croatia. Bank account: HR7423600001101214818, VAT number HR60192951611. The membership fee for the Croatian Medical Association is 30 euros. The membership fee for the family member is 15 euros. Subscription fee for *Liječnički vjesnik* is 42 euros (84 euros). Members and other legal entities are advised to inform Croatian Medical Association – Editorial Board of Liječnički Vjesnik about any change of address in order to receive the journal regularly. Each member of the Croatian Medical Association is allowed to publish the article in the journal *Liječnički vjesnik* for free. Non-members are also allowed to publish the article with administration fee in amount of 27 euros + VAT.


Printed in Croatia



Author's. Published by: Croatian Medical Association.

All articles are freely available under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 International Licence. This license allows others to download works and share them with others as long as they credit you, but they can't change them in any way or use them commercially. https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode

# SADRŽAJ / CONTENT


## IZVORNI RADOVI | *ORIGINAL ARTICLES*

*Tanja Kovačević i Ana Jerončić*
Metodološka kvaliteta i transparentnost hrvatskih kliničkih smjernica
*Methodological quality and transparency of Croatian clinical guidelines* . . . . . 235

*Martina Beljan, Zlata Ožvačić Adžić, Ino Kermc, Barbara Tomić, Nataša Buljan, Goranka Petriček*
Čimbenici koji utječu na adherentnost uzimanja acetilsalicilne kiseline
nakon preboljeloga akutnoga koronarnog sindroma – iskustvo bolesnika
*Factors influencing adherence to acetylsalicylic acid therapy*
*after recovering from acute coronary syndrome – patients' experience* . . . . . 246

*Diana Jovičić Burić, Lana Kasumović, Sanja Musić Milanović*
Dvadeset godina rada Savjetovališta za promicanje spolnog zdravlja Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo
*Twenty years of work of the Counselling Centre for Sexual Health Promotion*
*of the Croatian Institute of Public Health* . . . . . 257

## KLINIČKA ZAPAŽANJA | *CLINICAL OBSERVATIONS*

*Mile Planinić, Neva Coce, Robert Režan, Matija Ribić, Maja Hrabak Paar*
Bilateralna meandrirajuća plućna vena – prikaz bolesnika s pregledom literature
*Bilateral meandering pulmonary vein – Case report with literature review* . . . . . 265

*Ivan Malčić, Jasna Stoić Brezak, Dražen Belina, Dalibor Šarić, Dražen Jelašić, Željko Čolak, Sanja Konosić, Višnja Ivančan*
Restrikcijska kardiomiopatija i presadba srca u djeteta
Diferencijalna dijagnoza venookluzivne plućne hipertenzije
kao izazov u dijagnostici i liječenju djeteta s restrikcijskom kardimiopatijom
*Restrictive cardiomyopathy and paediatric heart transplantation*
*Differential diagnosis of veno-occlusive pulmonary hypertension*
*as a challenge in diagnosing and treatment of a child with restrictive cardiomyopathy* . . . . . 269

## LIJEKOVI I METODE | *DRUGS AND PROCEDURES*

*Ljubica Mežnarić, Ida Ivek, Antonija Babić, Alojzija Brčić, Nadira Duraković, Radovan Vrhovac, Hrvoje Lalić*
Nove imunoterapijske mogućnosti u liječenju akutne mijeloične leukemije
– uloga monoklonskih protutijela i blokade imunosnih kontrolnih točaka
*New immunotherapeutic approaches in the treatment of acute myeloid leukemia*
*– the role of monoclonal antibodies and immune checkpoints blockade* . . . . . 281

## PREGLED | *REVIEW*

*Ivana Pobi, Katarina Barbarić Starčević, Damir Starčević, Igor Knežević, Ivan Bojanić*
Škljocajući lakat
*Snapping elbow* . . . . . 292

## ZDRAVSTVENA ZAŠTITA | *HEALTH CARE*

*Marija Kusulja, Neven Miculinić, Miroslav Samaržija, Marija Santini, Lorna Stemberger Marić, Andrea Vukić Dugac*
Novosti u cijepljenju protiv pneumokoka
*News in vaccination against pneumococcal disease* . . . . . 303

## PISMO UREDNIKU | *LETTER TO THE EDITOR*

*Marija Valovičić Krečak, Ivan Krečak, Lana Jajac Bručić, Marko Skelin, Ivana Skorić*
Koordiniranje onkoloških i onkološki suspektnih bolesnika u Općoj bolnici Šibensko-kninske županije
*Coordination of oncology patients and those with suspected cancer*
*in General Hospital of Sibenik-Knin County, Croatia* . . . . . 310

## IN MEMORIAM | *OBITUARIES*

Prof. prim. dr. sc. Rikard Stanić, doc. dr. sc. Antoanela Čarija, mr. sc. Silvana Pleština . . . . . 312

# UPUTE AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

## O ČASOPISU

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

## PREDAJA RADA / OBJAVA RUKOPISA

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

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

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

## AUTORSTVO

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

## PLAGIRANJE I POVLAČENJE RADA

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

## KATEGORIZACIJA, FORMAT I OPSEG RADOVA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## PRIPREMA RADA / RUKOPISA

**Rukopis mora imati ovaj sadržaj:**

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

## ABOUT THE JOURNAL

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

## PAPER SUBMISSION / MANUSCRIPT PUBLICATION

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

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

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

## AUTHORSHIP

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

## PLAGIARISM AND RETRACTION OF PAPERS

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

## CATEGORIZATION, FORMATTING AND WORD LIMIT FOR PAPERS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ARTICLE / MANUSCRIPT PREPARATION

**The manuscript should include:**

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

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

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

2. ***Sažetak i ključne riječi***

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

Sažetak mora biti pisan u skaldu s preporukama ICMJE Recommendations.

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

3. ***Uvod***

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

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

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

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

5. ***Rezultati***

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

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

6. ***Rasprava***

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

7. ***Zaključci***

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

8. ***Statistička obrada***

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

9. ***Etika i etički standardi***

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

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

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

10. ***Kratice***

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

11. ***Simboli***

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

12. ***Tablice***

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

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

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

13. ***Slike***

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

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

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

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

14. ***Popis literature***

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

**Primjeri citiranja literature:**

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

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

3. ***Introduction***

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

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

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

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

5. ***Results***

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

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

6. ***Discussion***

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

7. ***Conclusions***

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

8. ***Statistics***

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

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

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

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

10. ***Abbreviations***

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

11. ***Symbols***

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

12. ***Tables***

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

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

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

13. ***Figures***

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

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

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

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

14. ***References***

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

**Citing references – examples:**

*Journal article*

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

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

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

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

17. ***Zahvale***
Pod „Zahvalama" se popisuju ljudi koji su pomogli u ostvarenju studije ili pripremi teksta, a nisu suautori.
***Za više informacija, posjetite:*** http://www.icmje.org/ ethical_4conflicts.html

## PROCES OCJENE RADA

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

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

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

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

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

17. ***Acknowledgements***
Individuals who helper in study or manuscript preparations and are not listed as coauthors should be listed under the heading "Acknowledgements".
***For more information, please visit:*** http://www.icmje.org/ethical_4conflicts.html

## REVIEW PROCESS

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

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

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

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

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

Liječ Vjesn 2025;147:235–245
https://doi.org/10.26800/LV-147-7-8-1

Izvorni rad | Original article

# Metodološka kvaliteta i transparentnost hrvatskih kliničkih smjernica

## Methodological quality and transparency of Croatian clinical guidelines

Tanja Kovačević[1] i Ana Jerončić[2]✉

[1] Klinika za dječje bolesti, KBC Split
[2] Katedra za istraživanja u biomedicini i zdravstvu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

**Deskriptori**
SMJERNICE – standardi;
KLINIČKA MEDICINA; MEDICINSKA DRUŠTVA;
FOKUSNE SKUPINE; ANKETE I UPINICI;
KVALITETA ZDRAVSTVENE SKRBI;
POBOLJŠANJE KVALITETE; HRVATSKA

**SAŽETAK.** *Svrha:* Svrha ove studije bila je istražiti metodološku kvalitetu i transparentnost svih hrvatskih kliničkih smjernica (KS) objavljenih od 2004. do 2017. godine kao i čimbenike povezane s njihovom kvalitetom. *Metode:* Smjernice smo ocijenili uz pomoć validiranog upitnika *Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation instrument II* (AGREE II). Koristili smo višestruku linearnu regresiju s ciljem identificiranja prediktora kvalitete te razgovore u dvije fokusne skupine kako bi dodatno istražili kvalitetu izrade i primjenu hrvatskih smjernica. Također, rezultate postignute ocjenjivanjem hrvatskih KS-a upitnikom AGREE II usporedili smo s istim rezultatima drugih država. *Rezultati:* Većinu smjernica razvila su stručna medicinska društva. Medijan rezultata upitnika AGREE II bio je nizak, 36% (IQR 28% - 42%) od maksimalnih 100%, a takve su bile i ukupne ocjene. Najbolje ocijenjene domene upotrijebljenim upitnikom bile su „Jasnoća-prezentacije-zaključaka" i „Djelokrug-smjernica-i-njezin-cilj" (medijan ≥ 59%). Međutim, preostale četiri domene dobile su vrlo niske ocjene (medijan 15 – 33%), a kvaliteta smjernica nije se poboljšala tijekom promatranog vremena. Smjernice koje su razvila medicinska društva imale su znatno lošije ocjene od onih koje su izradile vladine ili neslužbene radne skupine (12 – 43% po domeni). Rasprava u fokusnim skupinama kao čimbenici povezani s niskom kvalitetom utvrđeni su: neadekvatna metodologija, nedostatak implementacijskih sustava, nedostatak svijesti o potrebi za različitim profesijama i perspektivama u radnim skupinama te o uređivačkoj neovisnosti. Rezultati postignuti AGREE II procjenom hrvatskih i drugih nacionalnih smjernica (Čilea, Filipina, Kine, Meksika, Perua) gotovo su se u cijelosti podudarali, osim s rezultatima dobivenim procjenom japanskih smjernica, koje su bile visoko kvalitetne. *Zaključak:* Čimbenici za koje smo utvrdili povezanost s kvalitetom hrvatskih KS-a mogu pomoći stručnjacima koji izrađuju smjernice i onima koji vode edukaciju za poboljšanje kvalitete smjernica i to ne samo u Hrvatskoj, već i globalno.

**Descriptors**
PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC – standards;
CLINICAL MEDICINE; SOCIETIES, MEDICAL;
FOCUS GROUPS; SURVEYS AND QUESTIONNAIRES;
QUALITY OF HEALTH CARE; QUALITY IMPROVEMENT;
CROATIA

**SUMMARY.** *Background:* The purpose of this study was to investigate the methodological quality and transparency of all Croatian clinical practice guidelines (CPG) published from 2004 to 2017, as well as factors related to their quality. *Methods:* We evaluated the guidelines using a validated questionnaire *Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation instrument II* (AGREE II). Multiple linear regression was used with the aim of identifying predictors of quality and two focus groups to further investigate the quality of production and the implementation of national guidelines. Also, we compared our results achieved by evaluating the Croatian CPG using the AGREE II questionnaire with the same results from other countries. *Results:* Most guidelines were developed by professional medical societies. The median score of the AGREE II questionnaire was low, 36% (IQR 28%-42%) out of possible 100%, and so were the overall scores. The domains rated best by the questionnaire used were "clarity of presentation" and "scope and purpose" (median ≥59%). However, the remaining four domains received very low scores (median, 15–33%), and guideline quality did not improve over the observed time. Guidelines developed by medical societies scored significantly worse than those developed by government or unofficial working groups (12-43% per domain). Discussions in focus groups identified the following as factors associated with low quality: inadequate methodology, lack of implementation systems, lack of awareness of the need for different professions and perspectives in working groups, and editorial independence. The results obtained by AGREE II from the assessment of Croatian and other national guidelines (Chile, Philippines, China, Mexico, Peru) were almost entirely identical, except for the results obtained from the assessment of Japanese guidelines, which were of high quality. *Conclusion:* The factors for which we found a connection with the quality of Croatian CPGs can help experts who create guidelines and those who lead education to improve the quality of guidelines, not only in Croatia but also globally.

**Originalni članak objavljen je u kolovozu 2022. u *International Journal of Environmental Research and Public health*[1] s licencom CC koja dopušta slobodno dijeljenje i prilagodbu sadržaja bez pristanka časopisa uz uvjet da je izvorna studija citirana u novom radu (https://www.mdpi.com/openaccess). S obzirom na važnost ove teme u hrvatskom zdravstvu, odlučili smo se predložiti izdavanje skraćenoga vlastitog rada u *Liječničkom vjesniku*.**

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Ana Jerončić, dr. med.; https://orcid.org/0000-0003-1621-1956;
Katedra za istraživanja u biomedicini i zdravstvu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu;
Šoltanska 2A, 21000 Split, e-pošta: ajeronci@mefst.hr

*Primljeno 25. veljače 2025., prihvaćeno 28. veljače 2025.*

Kliničke smjernice (KS) su „... *dokumenti koji sadrže preporuke za optimizaciju skrbi bolesnika donesene na temelju sustavno prikupljenih dokaza te procjene koristi i štete različitih terapijskih i ostalih opcija.*“[2] Primjena smjernica dokazano smanjuje raskorak između najnovijih znanstvenih saznanja i svakodnevnog rada s bolesnicima, kao i neprihvatljive razlike u pruženoj zdravstvenoj skrbi unutar pojedinog zdravstvenog sustava.[3] Iako se pouzdane KS nužno temelje na kvalitetnim znanstvenim dokazima koji čine njihovu srž, prilikom izrade njihovih preporuka osim učinka terapije uzima se u obzir širok spektar čimbenika. To uključuje ne samo učinak terapije, već i sigurnost bolesnika, specifičnosti kliničkog okružja poput izvedivosti i prihvatljivosti preporuke, dostupnost određenog postupka za sve skupine bolesnika te optimalno korištenje resursa, sve s ciljem provođenja najbolje moguće kliničke prakse.[4,5] Time se dokazano poboljšavaju ishodi liječenja, isplativost zdravstvenog sustava te održavanje standarda kvalitete zdravstvene skrbi.[3] Međutim, treba uzeti u obzir da KS loše kvalitete mogu dovesti do suboptimalnih, neučinkovitih ili čak štetnih kliničkih praksi.[6] Nadalje, iako kliničke smjernice imaju značajan potencijal, njihova kvaliteta neće imati željeni učinak na zdravstvenu skrb ako se sustavno ne osigura njihova implementacija u praksi.[7]

Hrvatski liječnički zbor (HLZ) objavljuje smjernice stručnih društava iz svih kliničkih područja u službenom časopisu *Liječnički vjesnik*.[8] *Liječnički vjesnik* je 2012. izradio, a 2015. obnovio interne preporuke za izradu smjernica, koje se nalaze na mrežnim stranicama časopisa, a čije je poštovanje uvjet za objavu smjernica. Cilj našeg istraživanja bio je procijeniti metodološku kvalitetu i transparentnost svih KS-a objavljenih u Hrvatskoj od 2004. do 2017. te istražiti čimbenike koji su povezani s njihovom kvalitetom.

## Metode

Za procjenu kvalitete smjernica upotrijebili smo validirani upitnik *Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation instrument II* (AGREE II).[9] Prema uputama korisničkog priručnika za upitnik AGREE II, preporučuje se da smjernice procjenjuju najmanje dva, a idealno četiri ocjenjivača.[9] U tu svrhu angažirali smo četiri ocjenjivača različite ekspertize iz područja medicine i metodologije sinteze dokaza. Grupa ocjenjivača se sastojala od znanstvenog metodologa i specijalista za sintezu dokaza, liječnika hitne medicine, specijalista obiteljske medicine i specijalista pedijatrije. Za ocjenu visoke kvalitete korišten je prag od 60% ukupnih bodova, kako za ukupnu ocjenu smjernica tako i za ocjene pojedinačnih domena upitnika AGREE II.

Za utvrđivanje karakteristika smjernica koje određuju njihovu kvalitetu koristili smo linearnu regresijsku analizu.

Nadalje, da bismo dublje istražili čimbenike koji utječu na proces izrade kvalitetnih smjernica, proveli smo i kvalitativnu analizu putem dviju fokusnih skupina. Ispitanici su uključivali dionike u procesu izrade i implementacije KS-a. To su bili predstavnici stručnih društava HLZ-a, rukovoditelji bolničkih odjela/zdravstvenih institucija, liječnici iz primarne, sekundarne i tercijarne zdravstvene zaštite i jedan liječnik stomatolog te stručnjaci Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) uključeni u provedbu zdravstvenih politika. Njihova mišljenja i perspektive smatrali smo važnima za ciljeve našeg istraživanja. Ispitanici su pozvani na dobrovoljni razgovor pozivom licem u lice, telefonski ili porukom upućenom elektroničkom poštom. Svi su dali pismeni informirani pristanak prije sudjelovanja u razgovorima koji je uključivao i pristanak za objavljivanje anonimnih citata.

Konačno, kako bismo usporedili prosječnu kvalitetu hrvatskih smjernica na domenama upitnika AGREE II s rezultatima nacionalnih smjernica drugih zemalja, sustavno smo pretražili bibliografske baze podataka *PubMed* i *Scopus* kako bismo pronašli studije koje su analizirale reprezentativni uzorak nacionalnih smjernica alatom AGREE II.

Detaljan opis metodologije istraživanja dostupan je u originalnom radu.[1]

Etičko odobrenje za provođenje intervjua dobiveno je od Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

Softver SPSS 24.0 (IBM Corp, Armonk, NY) koristio se za statističku analizu dobivenih podataka.

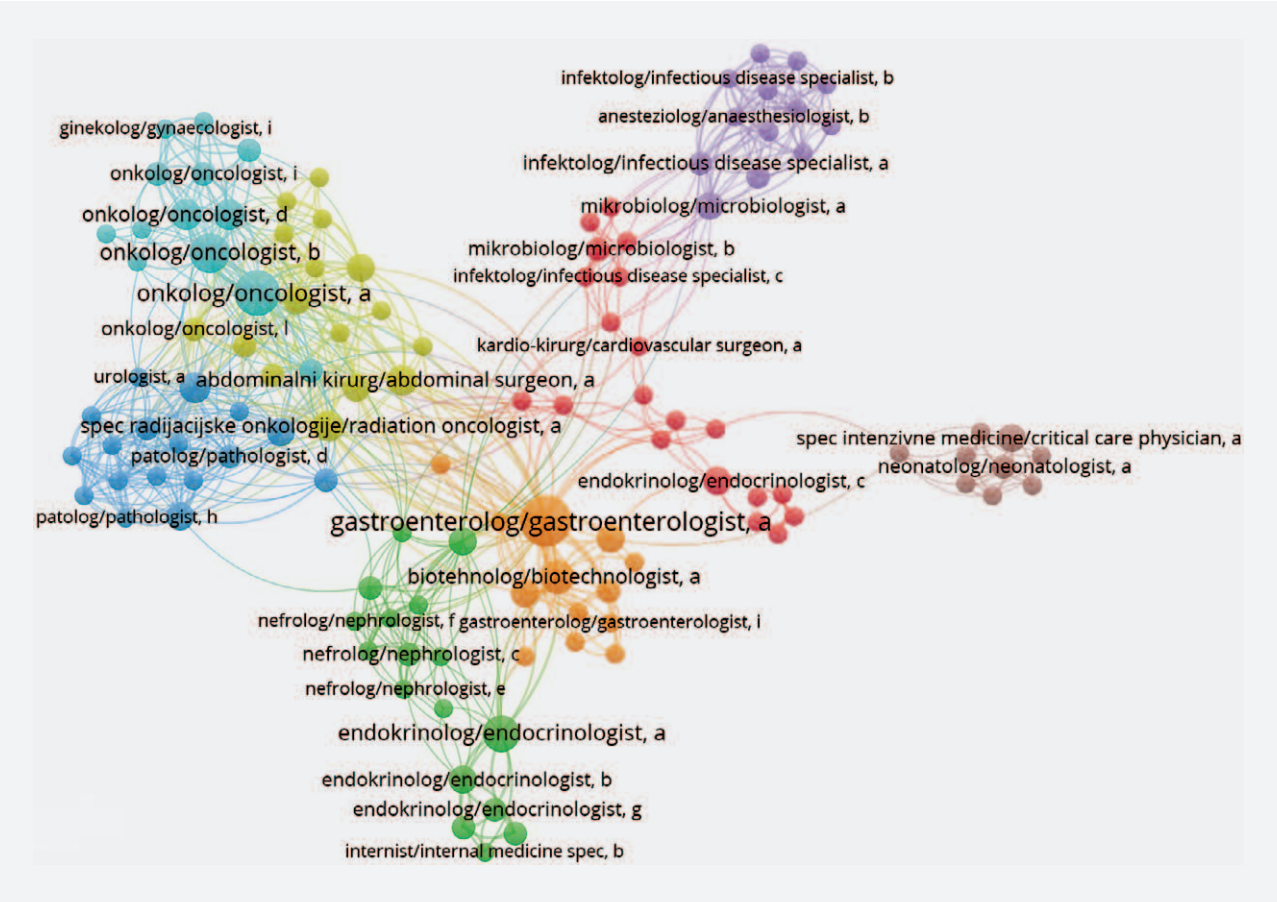
## Rezultati

U promatranom vremenskom periodu ukupno su objavljene 74 kliničke smjernice hrvatskih autora.

Većinu smjernica izradila su liječnička društva HLZ-a, i to njih 60 (81%). Pod vodstvom Ministarstva zdravstva napisano je 5 (7%), a 8 (11%) su napisale neslužbene radne skupine medicinskih stručnjaka dobrovoljaca. Izradu jedne KS vodila je udruga. Pet od 163 registriranih stručnih društava HLZ-a: dva onkološka društva te društva za gastroenterologiju, urologiju i kliničku prehranu sudjelovala su u razvoju gotovo polovice hrvatskih KS-a (32 KS ili 43%) (slika 1).

Najčešća tema smjernica bile su novotvorine (28 KS ili 38%), zatim su slijedila endokrinološka stanja (6 ili 8%), potom zarazne (6 ili 8%) i metaboličke bolesti (4 ili 5%). Većina KS-a bavila se liječenjem i dijagnostičkim postupcima, dok ih se samo osam (11%) bavilo prevencijom. Niti jedna KS nije bila usmjerena na zdravstvene poteškoće djece niti namijenjena bolesnicima.

Prosječna ukupna ocjena metodološke kvalitete i transparentnosti svih hrvatskih KS-a ispitana upitni-



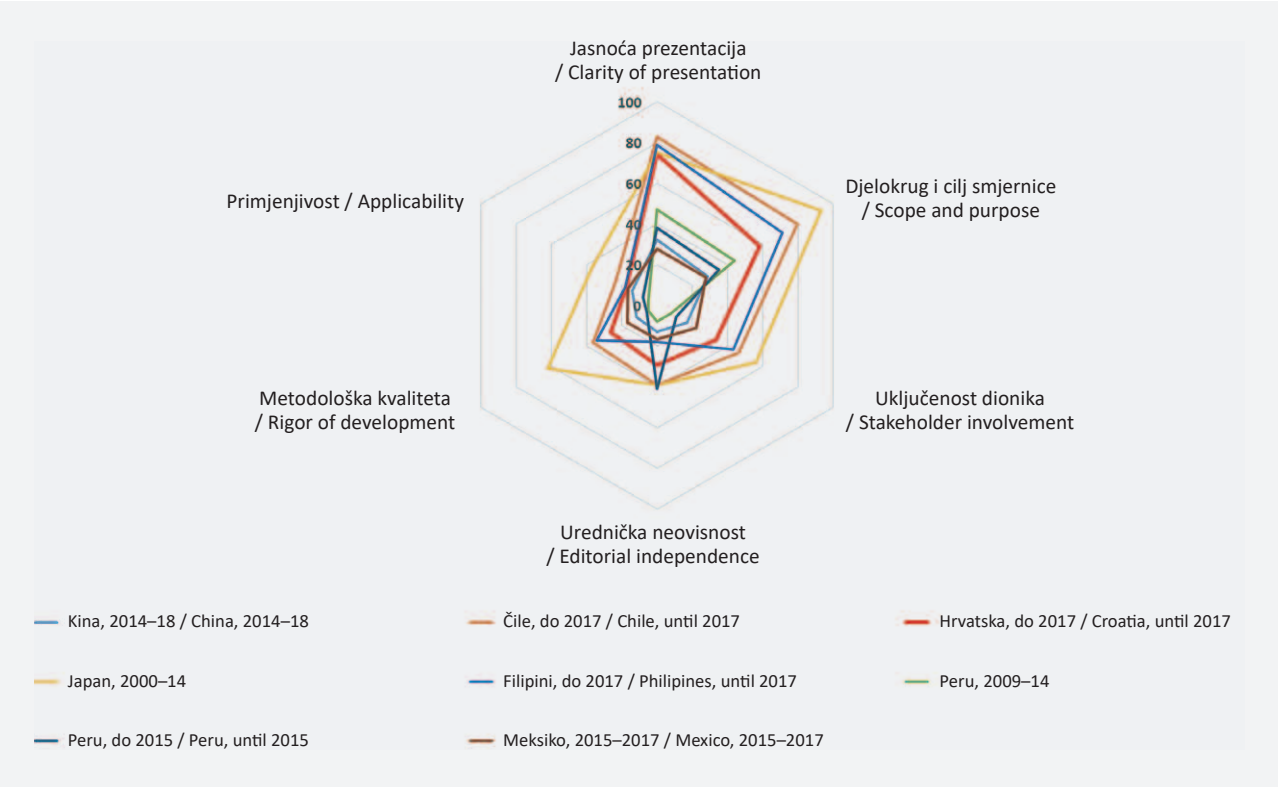

Slika 1. Slikovni prikaz povezanosti autora 74 hrvatske kliničke smjernice obzirom na broj smjernica koji su zajedno objavili od 2004. do 2017. (649 jedinstvenih autora, medijan – 11 autora po smjernici). Pojedini autor identificiran je putem svoje specijalizacije i dodijeljenog jedinstvenog slova abecede. Primjerice, „infektolog, a" označava točno određenog autora.

Figure 1. The authorship landscape of 74 Croatian clinical practice guidelines considering the number of guidelines they published together from 2004 to 2017 (649 unique authors, median–11 authors per guideline). Authors are identified by specialty, followed by an index letter after the comma that uniquely identifies a person, e.g. ''specialist in infectious disease, a".

kom AGREE II bila je niska, 36% (interkvartilni raspon, IQR 28% – 42%) od maksimalnih 100%. Sve su KS ocijenjene s manje od 50% od maksimalne ocjene, osim sedam KS-a, koje su postigle između 63 i 76%. Najbolje ocijenjene domene bile su „Jasnoća-prezentacije-zaključaka" i „Djelokrug-i-svrha-smjernice" s medijalnom ocjenom ≥59%, dok su ostale četiri domene dobile vrlo niske ocjene (15 – 33%) pri čemu su domene „Primjenjivost-smjernice" i „Metodološka-kvaliteta-prikupljanja-i-sinteze-dokaza" najniže ocijenjene. Konačna ocjena većine hrvatskih smjernica, na ljestvici od 1 do 7, bila je loša do osrednja (76% smjernica dobilo je do četiri boda) (tablica 1).

Odrednica metodološke kvalitete i transparentnosti smjernica, prema bodovima ostvarenima na cjelokupnom upitniku AGREE II kao i na pojedinim domenama, bila je vrsta tijela/organizacije pod čijim vodstvom se izrađuju nacionalne smjernice. Smjernice koje su razvijene pod vodstvom vladinih institucija procijenjene su kvalitetnijima za 37% u ukupnoj ocjeni te za 22 – 43% na svim domenama upitnika AGREE II u odnosu na smjernice HLZ-a ($p \leq 0{,}003$). Smjernice koje su pak razvijene od strane neslužbenih radnih skupina/nevladinih organizacija imale su za 8% bolju ukupnu ocjenu te 12% bolje rezultate u domeni „Metodološka-kvaliteta-prikupljanja-i-sinteze-dokaza" ($p \leq 0{,}017$) od smjernica HLZ-a. Tijekom vremena nije bilo poboljšanja kvalitete smjernica ($p \geq 0{,}131$), osim što se ocjena za domene „Uključenost svih dionika u izradu smjernice" i „Urednička-neovisnost" prosječno povećavala za 2 – 3% godišnje. Također, ukupan broj organizacija koje sudjeluju u razvoju KS-a nije bio povezan s kvalitetom KS-a ($p \geq 0{,}156$).

U usporedbi s nacionalnim smjernicama drugih zemalja: Čilea, Filipina, Japana, Kine, Meksika i Perua, kvaliteta hrvatskih smjernica bila je usporediva s dru-




Slika 2. Distribucija prosječnih ocjena svih šest domena AGREE II među državama[1,10–16] koje su upotrijebile ovaj instrument radi procjene metodološke kvalitete i transparentnosti svojih nacionalnih smjernica. Legenda slike pokazuje uključene države i istraživani vremenski period. Japan je jedina država koja je predočila rezultate visokokvalitetnih nacionalnih kliničkih smjernica[13], dok su sve ostale identificirane kao smjernice loše kvalitete.

Figure 2. Standardized domain score distribution across six AGREE II domains among countries[1,10–16] that used this instrument to evaluate the methodological quality and transparency of their national guidelines. The period studied and the country of origin are indicated in the legend of the figure. Japan was the only country reported to have high-quality guidelines[13], whereas all others were classified as those with low-quality guidelines.

gim zemljama, osim Japana čije su smjernice jedine imale visoku kvalitetu i ocjene iznad granične vrijednosti od 60% na više domena AGREE II (slika 2). Smjernice ostalih promatranih zemalja, uključujući Hrvatsku, bile su niskokvalitetne i imale su isti obrazac. Najviše ocijenjene domene među njima bile su „Jasnoća-prezentacije-zaključaka" i „Djelokrug-smjernice-i-njezin-cilj" (koje su u Filipinima, Čileu i Hrvatskoj čak bile u prosjeku prihvatljive kvalitete), dok je domena s najnižom ocjenom bila „Primjenjivost-smjernice", a za njom su slijedile „Metodološka-kvaliteta-prikupljanja-i-sinteze-dokaza" i „Urednička-neovisnost" (slika 2).

U raspravama u dvije fokusne skupine, načini na koje su percipirali KS razlikovali su se među ispitanicima. Dio ispitanika bio je uvjeren da uopće nema hrvatskih KS-a; neki su bili svjesni njihovog postojanja, ali su ih okarakterizirali kao metodološki niske kvalitete. Među nekim ispitanicima postoji predodžba da, ako i koriste KS, liječnici uglavnom koriste strane smjernice bez njihove prilagodbe lokalnom zdravstvenom okružju u kojem se primjenjuju. Tijekom rasprave ispitanici su gotovo u pravilu izražavali nerealna očekivanja kako KS mogu riješiti mnoge trenutne probleme našega nacionalnoga zdravstvenog sustava, i to uglavnom vezane uz organizacijska i financijska pitanja. Teme proizašle analizom razgovora obiju fokusnih grupa reflektiraju poimanje važnosti KS-a u zdravstvu naše zemlje kao i stavove koji u pravilu precjenjuju mogući učinak smjernica. S druge strane, upadljivo nedostatno znanje i pogrešna shvaćanja vezana za izradu, svrhu i implementaciju smjernica unaprijed onemogućuju njihovu sustavnu primjenu. Najvažniji citati ispitanika fokus-skupina vezani uz izradu, ali i iskustva i stavovi vezani uz implementaciju navedeni su u tablici 2. Potpuni popis citata se nalazi u originalnom članku.[1]

## Rasprava

Metodološka kvaliteta i transparentnost hrvatskih KS-a nije zadovoljavajuća – ocjena kvalitete uz pomoć validiranog upitnika AGREE II procijenjena je znatno nižom od 60%.

Tablica 1. Učinak različitih čimbenika na kvalitetu hrvatskih kliničkih smjernica (KS), prema domenama upitnika AGREE II

Table 1. Effects of different factors on quality of Croatian clinical guidelines (CG), shown by AGREE II domains

| | AGREE II / AGREE II | | AGREE II domene / AGREE II domains | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Čimbenici / Factors** | **Ukupna ocjena / Overall** | | **Djelokrug-smjernice-i-njezin-cilj / Scope-and-purpose** | | **Uključenost-svih-dionika-u-izradu-smjernice / Stakeholder-involvement** | | **Metodološka-kvaliteta-prikupljanja-i-sinteze-dokaza / Rigor-of-development** | | **Jasnoća-prezentacije-zaključaka / Clarity-of-presentation** | | **Primjenjivost-smjernice / Applicability** | | **Uredničko-neovisnost / Editorial-independence** | |
| | **B*** | ***p*-vrijednost / *p*-value** | **B** | ***p*-vrijednost / *p*-value** | **B** | ***p*-vrijednost / *p*-value** | **B** | ***p*-vrijednost / *p*-value** | **B** | ***p*-vrijednost / *p*-value** | **B** | ***p*-vrijednost / *p*-value** | **B** | ***p*-vrijednost / *p*-value** |
| Godina objavljivanja / Year of publication | – | 0,292 | – | 0,522 | 0,02 | <0,001 | – | 0,726 | – | 0,131 | – | 0,421 | 0,03 | 0,005 |
| Ukupan broj tijela uključenih u izradu KS-a / Total No. of entities | – | 0,594 | – | 0,427 | – | 0,79 | – | 0,156 | – | 0,58 | – | 0,833 | – | 0,996 |
| Tijelo primarno odgovorno za razvoj KS / Entity primarily responsible for CG's development | | | | | | | | | | | | | | |
| Neslužbena(e) radna(e) skupina(e) nasuprot stručno(a) društvo(a) / Unofficial WGs vs. medical society(ies) | 0,08 | 0,017 | – | 0,699 | – | 0,138 | 0,12 | 0,002 | 0,08 | 0,065† | 0,07 | 0,050† | – | 0,466 |
| Vladina(e) organizacija(e) nasuprot stručno(a) društvo(a) / Governmental health WGs vs. medical society(ies) | 0,37 | <0,001 | 0,37 | <0,001 | 0,42 | <0,001 | 0,43 | <0,001 | 0,22 | <0,001 | 0,35 | <0,001 | 0,39 | 0,003 |

B – nestandardizirani regresijski koeficijent proizašao iz generaliziranih linearnih modela korištenjem godine objavljivanja, ukupnog broja tijela i vrste tijela odgovornih za izradu smjernica kao neovisnih varijabli / non-standardized regression coefficient, obtained by generalized linear models using year, total number of entities, and type of entities responsible for guideline development as independent variables; KS – klinička smjernica / CG – clinical guidelines; WGs – working groups.

* Vrijednosti za B prikazane su samo za značajnu povezanost / Values for B are shown only for significant association; † povezanost značajna na razini 0,1 / association significant at 0.1 level.

Tablica 2. Izdvojeni zaključci rasprava u fokus-skupinama, raspoređeni prema temama s reprezentativnim citatima ispitanika. Na pozadini svijetloplave boje istaknuta su netočna shvaćanja.
Table 2. Highlighted conclusions of discussions in focus groups, organized according to themes with representative participant quotations. Incorrect understandings are shaded with a light blue background.

| Tema / Topic | Primjeri citata / Examples of quotes |
|---|---|
| *Definicija kliničkih smjernica / Definition of clinical guidelines* | |
| KS su pogrešno percipirane kao skup krutih i formalnih propisa kojih se treba pridržavati. / CGs are wrongly perceived as a set of rigid and formal rules that must be followed. | · „… vjerujemo da su smjernice uklesane u kamen.“ / ‘’... we believe that guidelines are set in stone.” · „... jer djeluju kao regulacija prometa.“ / ‘’... because they act as traffic regulations.” |
| Smjernice su pogrešno percipirane kao klinički putevi. / CGs are wrongly perceived as clinical pathways. | • „Moraš znati razlog zašto premještaš pacijenta iz manje bolnice u veću.“ / ‘’You need to know the reason why you are moving a patient from a smaller hospital to a larger one.” |
| Smjernice su pogrešno percipirane kao standardni operativni postupci. / CGs are wrongly perceived as standard operative procedure documents. | • „U našem poslu koristimo mnoge kliničke smjernice; samo što ih ne zovemo tako, mi ih nazivamo standardni operativni postupci.“ / ‘’In our work, we use many clinical guidelines; only we do not call them that, we call them standard operative procedures.” |
| Preporuke (sastavni dio smjernica) pogrešno su percipirane kao zasebni alat za donošenje kliničkih odluka od smjernica. / Recommendations (an integral part of guidelines) are wrongly perceived as a separate clinical decision-making tool. | • „Smjernice su najčešće nekakav službeni dokument koji radi nekakva službena grupa koja je najčešće povezana s nekakvim stručnim društvima i ministarstvom, dok su preporuke nešto što se temelji na nekoj dobroj kliničkoj praksi ... preporuke su nekakav smjer u klinici kojim treba ići, ali nije nužno da se tim smjerom treba ići.“ / ‘’Guidelines are most often some kind of official document developed by some kind of official group that is most often connected to some kind of professional societies and ministries, while recommendations are something that is based on some good clinical practice ... recommendations are some kind of direction in the clinic that should be followed, but it is not necessary that we should go in that direction.” • „... smjernice su jedan malo jači, ..., putokaz, a preporuke su malo labilniji putokaz u kliničkome radu.“ / ‘’... guidelines are a slightly stronger, ..., pathway, and recommendations are a slightly more labile pathway in clinical work.” |
| Administrativna pravila Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) su smjernice – uočena je pogrešna percepcija od strane kolega. / The administrative rules of the Croatian Health Insurance Fund (CHIF) are guidelines – a misconception was observed by colleagues. | • „To su klauzule ..., nema veze sa smjernicama, a to ljudi krivo percipiraju.“ / ‘’Those are clauses. ..., it has nothing to do with the guidelines, and people misperceive that.” |
| *Što je svrha/cilj kliničkih smjernica? / What is the purpose of clinical guidelines?* | |
| Standardizacija zdravstvene skrbi / To establish a standard of care | • „Kako bismo osigurali da svaki liječnik u obiteljskoj medicini radi na istoj razini, da patolozi čitaju nalaze na isti način, a reumatolozi liječe pacijente na isti način.“ / ‘’So that we can ensure that every doctor in family medicine works at the same level, that pathologists read the findings the same way, and that rheumatologists treat the patient the same way.” |
| Smanjenje potencijalnih rizika koji proizlaze iz sukoba interesa pri izboru liječenja / To mitigate potential risks arising from a physician's conflict of interest in treatment selection | • „Smjernice nam omogućuju ujednačavanje sustava koji se sastoji od tisuće liječnika s različitim osobnim interesima.“ / ‘’Guidelines enable us to unify a system comprised of thousands of physicians with diverse personal interests.” • „Vjerojatno ih farmaceutska industrija malo kupi.“ / ‘’Probably the pharmaceutical industry buys a few of them.” |
| Pomicanje dijela odgovornosti pri donošenju kliničkih odluka s liječnika na KS / To move some of the responsibilities for patient care decision making away from physicians and toward guidelines | • „Smjernice pomiču dio odgovornosti pri odlučivanju o skrbi za pacijenta od liječnika prema smjernicama.“ / ‘’Guidelines shift some of the responsibility for patient care decision-making from physicians to guidelines.” • „... kad bismo imali smjernice, i nama bi bilo značajno lakše. Jer ako se ti točno držiš kuharice, onda si znatno manje odgovoran i pred pacijentom.“ / ‘’... if we had guidelines, it would be much easier for us too. Because if you follow the cookbook exactly, then you are much less responsible in front of the patient.” |

➤ Tablica 2. Nastavak
Table 2. Continued

| Tema / Topic | Primjeri citata / Examples of quotes |
|---|---|
| Pogrešno percipirana svrha smjernica – postizanje određenog nivoa kontrole u zdravstvenom sustavu / Misperceived purpose of guidelines – to achieve some level of control in the healthcare system | • *Kontrola kvalitete skrbi*, „Smjernice nastaju kako bi mogli kontrolirati kvalitetu rada ...“ / *Quality of care control*, "A guideline arises from how we can control the quality of work …" • *Unaprjeđenje kontrole i optimizacija poslovnih procesa*, „Svrha smjernica je uvesti red u zdravstveni sustav. Indirektno se to može napraviti integriranjem KS-a u informatički sustav, i takva integracija zahtjeva definirane poslovne procese.“ / *Better control and optimization of business processes*, "The purpose of guidelines is to introduce order into a healthcare system. This is to be achieved indirectly by integrating CGs into digital healthcare information systems, as such integration requires that business processes are defined." • *Unaprjeđenje kontrole troškova*, „Na kraju, cilj smjernica je postići ciljane uštede.“ / *Better cost control*, "In the end, the aim of a guideline imple-mentation is to achieve target savings." |
| *Strukturni okvir razvoja KS-a – sastav radnih skupina? / Guideline development framework – composition of a working group?* | |
| Stručna medicinska društva i medicinski stručnjaci – drugi stručnjaci se ne navode / Professional medical societies and medical ex-perts – other experts are not mentioned | • „Radne skupine se trebaju sastojati od stručnih društava i stručnjaka“, pritom napominjući da su stručnjaci isključivo liječnici, tj. „stručnjaci za određene bolesti“. / "Working groups should consist of medical societies and experts", while noting that experts are exclusively medical doctors, i.e. "specialists for certain diseases." |
| Različiti timovi sastavljeni od različitih medicinskih stručnjaka i predstavnika osiguravajućeg društva – drugi stručnjaci se ne navode / Diverse teams of various medical specialists and a representative of the insurance company – other experts are not mentioned | • „Timovi su važni i tim koji razvija KS trebao bi se sastojati, na primjer, od dijagnostičara, radiologa, onkologa i eventualno predstavnika osiguravajuće kuće. Po meni bi bilo dobro da dolaze iz različitih središta.“ / "Teams are important and a team which develop CG should consist of, for example, a diagnostician, a radiologist, an oncologist and possibly an insurance company representative. In my opinion, it would be good if they come from different centres." |
| Bolesnici – uključivanje samo zbog „dijeljenja“ odgovornosti, a ne zbog perspekive bolesnika / Patients – inclusion only for "sharing" responsibility, not for the perspective of the patient | • „Možda iz ovog razloga (napomena autora: u vezi s raspravom o pravima pacijenata u Hrvatskoj), pacijenti bi trebali također biti uključeni u razvoj smjernica, tako da oni također razumiju situaciju i preuzmu neku odgovornost.“ / "Maybe for this reason (author's note: in relation to the discussion about patients' rights in Croatia), patients should also be involved in the development of guidelines, so that they also understand the situation and take some of the responsibility." |
| *Strukturni okvir razvoja KS-a – resursi potrebni za razvoj KS-a / Guideline development framework – resources needed for GD* | |
| Novac i vrijeme / Money and time | • „Trebalo bi osigurati resurse, vrijeme i novac.“ / "Resources, time and money sholud be provided." |
| Politička podrška / Political support | • „... to je proces (govori se o procesu izrade smjernica, op. a.) koji je politički uvjetovan.“ / "... that is a process (author's note: talk about guidelines developing) which is politically conditioned." |
| Stručnjaci sa znanjem metodologije izrade smjernica / Experts with knowledge of the methodology of developing CGs | • „Ja mislim da bi njima trebala ustvari pomoć stručnjaka koji bi tu metodologiju njima protumačio i oni to na taj način radili.“ / "I think that they actually need help from experts who would explain that methodology to them and aftewards they would work it that way." |
| *Metodologija razvoja KS-a – metodološki procesi / Guideline development methodology – methodology processes* | |
| Metodologija je neodgovarajuća / Methodology is inadequate | • „... smjernice, metodološki su različite, sadržajno, prepisivane, prevođene, loše prevođene. Dakle, nema deset smjernica koje su pisane istom metodologijom, istim jezikom, istim redoslijedom.“ / "... the guidelines are methodologically different, content-wise, rewritten, translated, poorly translated. Therefore, there are not ten guidelines that are written using the same methodology, in the same language, in the same order." • „Međutim, mali je broj smjernica, barem sada objavljenih kod nas, koje su slijedile prave one metodološke uzuse koje bi trebalo slijediti kod izrade tih smjernica. ... Želim ponoviti da je većina naših smjernica metodološki nedakvatna.“ / "There are only a small number of guidelines that have been published so far in our country that have followed the correct methodological steps that should be followed in developing guidelines. … I would like to reiterate that most of our guide-lines are methodologically inadequate." |

➤ Tablica 2. Nastavak
Table 2. Continued

| Tema / Topic | Primjeri citata / Examples of quotes |
|---|---|
| Opis tipičnog procesa razvoja KS-a u Hrvatskoj otkriva da su smjernice većinom temeljene na mišljenju stručnjaka, a ne na dokazima. / Description of a typical GD process in Croatia reveals that CGs are mainly expert opinion-based. | • „Kada se smjernice razvijaju, okuplja se skupina ljudi koji su uključeni u rad određenog medicinskog područja ili koji na neki način rade s medicinskim stručnjacima na tom polju. Na primjer, kada smo razvijali smjernice za X … onda smo se sastali i razgovarali, svaki sa strane svoje profesije, što učiniti u određenoj situaciji. Naravno, nismo davali preporuke iz ničega, jedan dio se temeljio na našem iskustvu, drugi dio se temeljio na inozemnom iskustvu koje smo pokupili na nekim sastancima, kongresima i tako dalje. I zapravo je trebalo dosta vremena prije nego što smo mi kao radna skupina objavili ove smjernice.“<br>/ ‘’When guidelines are developed, a group of people are brought together who are involved in a particular medical field or who work in some way with medical professionals in that field. For example, when we developed guidelines for X... we met and discussed, each from the side of his profession, what to do in a particular situation. Of course, we did not make recommendations out of thin air, one part was based on our experience, another part was based on foreign experience that we had gathered at some meetings, congresses and so on. And that actually took quite a while before we as a working group published these guidelines.” |
| Opažen nedostatak metodološke ekspertize u radnim skupinama za izradu smjernice / Perceived lack of methodological expertise in the working groups for GD | • „… ljudi koji rade te smjernice nisu dovoljno upućeni u metodologiju samog rada smjernica.“<br>/ ‘’... developers are not well-versed in the methodology of GD.” |
| *Ograničavajući čimbenici implementacije KS-a / Limiting factors of CG implementation* | |
| Poteškoće u organizacijskoj strukturi zdravstvenog sustava / Difficulties in the organizational structure of the health system | *Neoptimalan protok informacija o KS-ima*, „... u vezi edukacije, ne bih se baš složio/la da se provodi na adekvatan način na odjelima. Mladi kolege su često prepušteni sami sebi. Bez obzira na to što postoje neke smjernice, oni možda niti ne znaju da te smjernice postoje, nitko im nije rekao, nitko im nije skrenuo pažnju.“ / *Suboptimal flow of information about CG*, ‘’..., regarding education, I would not really agree that it is carried out in an adequate way in the departments. Young colleagues are often left to themselves. Regardless of the fact that there are some guidelines, they may not even know that these guidelines exist, no one told them, no one paid attention to them.”<br>*Nedostatak resursa/vremena / veliko opterećenje radnim obvezama*, • „... Ili nemamo aparata, ili nema izvođača, tehničara...“; • „... da mi imamo 15 pacijenata u ambulanti, to bi se moglo. Nego mi imamo 40 pacijenata dnevno, a to onda ne možete.“ / *Lack of resources/time/high workload*, • ‘’... Either we don’t have the equipment, or there are no operators, technicians...”; • ‘’... if we had 15 patients in the clinic, that would be possible. But, we have 40 patients a day, and then you can’t do that.” |
| Edukacija / Education | *Edukacija zdravstvenog osoblja*, • „... Ako radiš smjernicu za racionalnu primjenu antibiotika, moraš educirati i liječnike i bolničke farmaceute i farmaceute na PZZ-u i pacijente i provesti širu radnu akciju osvješćivanja.“; • „Ali tu je edukacija izuzetno važna. Tu se mlade kolege treba educirati u tom smislu da postoje smjernice, da ih se treba držati, koje su smjernice u pojedinoj struci i svatko kada specijalizira ima svog nekog mentora koji ga kontrolira, koji ga prati itd. I taj mentor je zapravo taj koji treba nametati mladom kolegi potrebu korištenja smjernica, i nakon toga će se ipak on na to naučiti. Ima ljudi koji se nikad neće naučiti ni na što.“<br>/ *Education of health workers*, • ‘’... If you are working on a guideline for the rational use of antibiotics, you must educate doctors and hospital pharmacists and pharmacists at primary care centers and patients and carry out a wider awareness raising campaign.”; • ‘’But education is extremely important here. There, young colleagues should be educated in the sense that there are guidelines, that they should be followed, what are the guidelines in a particular profession, and everyone when specializing has a mentor who controls him, who follows him, etc. And that mentor is actually the one who should impose on a young colleague the need to use guidelines, and after that he will learn to do so. There are people who will never learn anything.”<br>*Edukacija bolesnika*, • „Zapravo za svaku smjernicu koja se tiče kliničkog rada imali smo potrebu napraviti i smjernicu za pacijente, jer smjernica može regulirati rad liječnika, njihovo ponašanje, njihov način odlučivanja, a vrlo često je potrebno i pacijenta s kojim rade informirati i identificirati njegovo ponašanje. Šta ti vrijedi odluka o rezervnim antibioticima ako svi pacijenti misle da antibiotik uspješno liječi gripu. Ili, imaš drugu krajnost, gdje u 56 hrvatskih bolnica imaš 56 različitih smjernica za higijensko pranje ruku.“<br>/ *Patient education*, • “Actually, for every clinical guideline, we had the need to create a guideline for patients, because the guideline can regulate the work of doctors, their behavior, their way of making decisions, and very often it is also necessary to inform the patient with whom they are working and identify his behavior. What is the use of a decision about reserve antibiotics if all patients think that the antibiotic successfully cures the flu. Or, you have the other extreme, where in 56 Croatian hospitals you have 56 different guidelines for hygienic hand washing.” |

➤ Tablica 2. Nastavak
Table 2. Continued

| Tema / Topic | Primjeri citata / Examples of quotes |
|---|---|
| Nedostatna motivacija zdravstvenog osoblja / Insufficient motivation of health workers | • „Ljudi se ne pridržavaju smjernica. Vjerojatno ih farmaceutska industrija malo kupi. Ne znam koliko toga ima, ali sigurno ima.“ / ‘’People don’t follow the guidelines. The pharmaceutical industry probably buys a few of them. I don’t know how much there is, but there certainly is.”<br>• „... U procesu rada (izrade smjernica, op. a.), neke stvari promijene u svom dvorištu, ostanu na kraju dvojica-trojica kojima je u interesu da se smjernica provodi, dok su ostali svoje probleme riješili.“ / ‘’... In the process of work (author’s note: guideline development), they change some things in their own backyard, and in the end there are two or three who have an interest in implementing the guideline, while the rest have solved their problems.” |
| Nedostatna financijska podrška / Insufficient financial support | • „Samo je to (implementacija smjernica, op. a.) iznimno skup proces i u Hrvatskoj se nikad ne događa.“ / “It’s just (author’s note: implementation of the guidelines) an extremely expensive process and it never happens in Croatia.”<br>• „... govorimo o nekoj smjernici koju pripremi neka dobro educirana, dobro motivirana i dovoljno financijski opremljena skupina...“ / “... we are talking about a guideline prepared by a well-educated, well-motivated and sufficiently financially provided group...” |
| Nepostojanje podrške političkih struktura i nadređenih osoba / Lack of support from political structures and superiors | • „Isto tako kada se rade neke smjernice, onda je jako neobično da vlast, a u ovom slučaju to nije ni HZZO, nego Ministarstvo zdravlja, nije napravilo ama baš ništa da te smjernice budu uklopljene u svakodnevan rad. Netko to treba napraviti, neću ja k’o doktor to sad radit’, znači netko to treba napraviti odozgora.“ / “Similarly, when some guidelines are made, it is very unusual that the government, and in this case it is not the CHIF but the Ministry of Health, has done absolutely nothing to incorporate these guidelines into everyday work. Someone needs to do it, I, as a doctor, will not do it now, so someone needs to do it from above.” |

KS – kliničke smjernice / CG – clinical guidelines; HZZO – Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje / CHIF – Croatian Health Insurance Fund; GD – guideline development

Domene „Uključenost-svih-dionika-u-izradu-smjernice“ i „Urednička-neovisnost“ tijekom promatranog razdoblja pokazale su blago poboljšanje metodološke kvalitete. Sve ostale domene, pa i one najslabije ocijenjene, „Metodološka-kvaliteta-prikupljanja-i-sinteze-dokaza“ te „Primjenjivost-smjernice“ nisu se poboljšale. Nepostojanje trenda poboljšanja metodološke kvalitete smjernica tijekom ispitivanog perioda u zemlji kao što je naša, koja proizvodi niskokvalitetne smjernice, upućuje na manjkavost aktivnosti usmjerenih na poboljšanje kvalitete nacionalnih KS-a ili njihov potpun nedostatak.

Niskokvalitetne hrvatske KS uglavnom su razvijane pod vodstvom stručnih društava; bolje kvalitete bile su one razvijene od strane Ministarstva zdravstva ili neslužbenih radnih skupina. No, bez obzira tko je primarno zadužen za razvoj nacionalnih KS-a, stručna medicinska ili znanstvena društva, pojedine agencije ili tijela Ministarstva zdravstva, primjeri iz drugih zemalja s nacionalnim smjernicama loše kvalitete ukazuju na puno dublji problem razvoja KS-a.[10–12,14–16] Naime, smjernice napisane od strane Ministarstva zdravstva pokazale su se u Hrvatskoj kao najkvalitetnije. Riječ je o smjernicama Interdisciplinarne sekcije za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA), čija je izrada započela uz potporu Ministarstva zdravstva kao dio međunarodnog projekta MATRA, financiranog od Ministarstva vanjskih poslova Nizozemske. Radnim skupinama prvih nekoliko smjernica bila je dostupna stalna pomoć međunarodnih konzultanata. Organizirano im je nekoliko radionica o pisanju preporuka koje su vodili renomirani međunarodni stručnjaci, a u oblikovanju preporuka sudjelovali su i članovi nizozemske radne skupine za upotrebu antibiotika te vanjski nezavisni recenzent. No, rezultati istraživanja iz drugih zemalja koje uglavnom proizvode niskokvalitetne smjernice pokazuju da odabir vladine agencije za nadzor nad pisanjem KS-a[10,12] nad stručnim društvima[11] ne osigurava proizvodnju smjernica visoke kvalitete, već bi strukturni okvir nadzora nad pisanjem smjernica trebalo poboljšati. Optimalan pristup za kvalitetnije smjernice možda bi u Hrvatskoj trebao uključivati tješnju suradnju između Ministarstva zdravstva i stručnih društava – kao nositelja medicinske struke – kako bi se iskoristile prednosti obiju strana i pružila podrška vlade te zakonodavne ovlasti, što daje veću težinu u implementaciji i praćenju. Uskom suradnjom ministarstva i stručnih društava mogao bi se osigurati sustav za praćenje primjene smjernica i evaluaciju njihove učinkovitosti, čime se brže i efikasnije može reagirati na eventualne nedostatke ili potrebe za prilagodbama. Takve smjernice mogu biti

bolje integrirane s drugim zdravstvenim i socijalnim politikama, osiguravajući koherentan pristup zdravlju na nacionalnoj razini. Ispitanici fokus-skupina bili su uvjereni kako se objavljene nacionalne KS ne implementiraju u praksi i da ne postoji implementacijski plan u Hrvatskoj.[1]

Tijekom rasprava fokus-skupina iskristalizirao se primarni prijedlog vezan za strukturni okvir razvoja smjernica: određivanje ključnih smjernica na nacionalnoj razini koje su trenutno suboptimalne, a čemu bi trebalo prethoditi utvrđivanje svih trenutnih smjernica u uporabi (smjernice objavljene u službenom časopisu *Liječničkom vjesniku* te međunarodne smjernice koje su možda prevedene na hrvatski jezik, a možda i nisu, ali se često koriste).

Kao jedan od glavnih uzroka nezadovoljavajuće kvalitete hrvatskih smjernica identificiran je nedostatak metodološkog znanja, ali i pogrešne percepcije KS-a kao alata te pretjerana samouvjerenost u metodološko znanje među autorima KS-a[1], što može ometati buduće usavršavanje i obuku članova radnih skupina.[1] Dodatni čimbenici povezani s niskom kvalitetom KS-a, proizašli iz rasprava u fokus-skupinama, bili su: neadekvatna metodologija; nedostatak implementacijskih sustava; nedostatak svijesti o potrebi za uredničkom neovisnošću i nedovoljnom uključivanju stručnjaka različitih profesija u radne skupine za izradu smjernica. Iskustva drugih zemalja, poput Japana[13] i Australije[17], pokazuju kako je moguće poboljšati metodološku kvalitetu smjernica *de novo*, ali isto tako i usvojenih, prilagođenih ili kontekstualiziranih, i to zajedničkim djelovanjem više organizacija u cilju izgradnje socijalne infrastrukture za KS. Primarno se radi o stvaranju protokola za razvoj KS-a, dostupnom podučavanju autora nacionalnih smjernica metodologiji i unaprjeđenju vještina vezanih uz razvoj smjernica. Također, smatramo da bi bilo poželjno u skupine autora smjernica uključiti metodološke, ali i druge stručnjake, kao što su informacijski specijalisti i ekonomisti, te predstavnike bolesnika. Hrvatske radne skupine autora sastavljene su gotovo isključivo od liječnika, a rijetko kada od drugih zdravstvenih djelatnika. No, rezultati našeg istraživanja nisu pokazali povezanost između kvalitete smjernica i broja medicinskih udruženja/organizacija koje sudjeluju u pisanju KS-a, što pokazuje da samo količina medicinskog znanja nije dostatna za razvoj visokokvalitetnih smjernica. Isključivanjem dionika ili stručnjaka kao što su drugi zdravstveni djelatnici, stručnjaci u drugim profesijama, bolesnici i kreatori zdravstvene politike dosta se sužava perspektiva, a i ograničava kompetentnost radnih skupina te izglednost smjernica za implementaciju.

Alternativna strategija ponuđenim prijedlozima za unaprjeđenje izrade smjernica mogla bi biti procjena smjernica od strane vanjskih stručnih recenzenata i poboljšanje KS-a prije objave prema njihovim sugestijama. Stalna izloženost studenata medicine medicini utemeljenoj na dokazima i smjernicama tijekom studija može podići razinu znanja budućih korisnika i autora KS-a te poboljšati klimu utemeljenu na dokazima u zdravstvenom sustavu.

Ograničenje ovog istraživanja povezano je s upotrebom upitnika AGREE II. Ovaj instrument procjenjuje samo je li se u KS-ima navela odgovarajuća informacija, no ako je neka stavka uključena u izradu smjernica, ali to nije i zapisano/prijavljeno, takvo što ukupni rezultati procjene neće utvrditi. Nadalje, za razlikovanje visokokvalitetnih od niskokvalitetnih smjernica primijenili smo uobičajeno korištenu graničnu ocjenu od 60%[18,19], iako ta granica još uvijek nije standardizirana. Potom, u rad su uključene smjernice objavljene do uključno 2017. godine. S obzirom na to da se strukturni okvir izrade KS-a u Hrvatskoj nije mijenjao tijekom promatranoga vremenskog razdoblja, kao i nakon njega, te da analiza nije ukazala na značajne promjene u kvaliteti smjernica tijekom tog razdoblja, može se pretpostaviti da će opisani izazovi i dalje biti prisutni. Ipak, za konačnu potvrdu ovih zaključaka bilo bi poželjno provesti dodatnu analizu za razdoblje 2018. – 2025.

## Zaključak

Čimbenici za koje je utvrđeno da utječu na kvalitetu nacionalnih smjernica mogu pomoći dionicima koji razvijaju intervencije i obrazovne programe usmjerene na poboljšanje kvalitete smjernica u Hrvatskoj, ali i u drugim državama sa sličnim zdravstvenim sustavom.

### *Zahvala*

*Zahvaljujemo svim kolegicama i kolegama koji su sudjelovali u izradi različitih dijelova originalne studije: Davorki Vrdoljak, Slavici Jurić Petričević, Ivanu Buljanu, Dariju Sambunjaku, Željku Krznariću i Ani Marušić na suradnji i podršci, kao i Mariju Maličkom, METRICS, pri Stanford University, za recenziju rukopisa i davanje vrijednih komentara i preporuka.*

## INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

## INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Studija je napravljena u okviru projekta Hrvatske zaklade za znanost, projekt No. IP-2014-09-7672 (*Profesionalizam u zdravstvu*).

## DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: TK, AJ

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: TK, AJ

Pisanje prve verzije rada: TK, AJ

Kritička revizija: TK, AJ

## LITERATURA


1. *Kovacevic T, Vrdoljak D, Petricevic SJ, Buljan I, Sambunjak D, Krznaric Z i sur.* Factors associated with the quality and transparency of national guidelines: a mixed-methods study. Int J Environ Res Public Health. 2022;19:9515–37.
2. *Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines.* Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209539/ [Pristupljeno 21. studenoga 2022.]
3. *Lugtenberg M, Burgers JS, Westert GP.* Effects of evidence-based clinical practice guidelines on quality of care: a systematic review. Qual Saf Health Care. 2009;18(5):385–92.
4. *Eccles MP, Grimshaw JM, Shekelle P, Schunemann HJ, Woolf S.* Developing clinical practice guidelines: target audiences, identifying topics for guidelines, guideline group composition and functioning and conflicts of interest. Implement Sci. 2012;7:60.
5. *Shekelle P, Woolf S, Grimshaw JM, Schunemann HJ, Eccles MP.* Developing clinical practice guidelines: reviewing, reporting, and publishing guidelines; updating guidelines; and the emerging issues of enhancing guideline implementability and accounting for comorbid conditions in guideline development. Implement Sci. 2012;7:62.
6. *Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J.* Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. BMJ. 1999;318(7182):527–30.
7. *Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, Fraser C, Ramsay CR, Vale L, i sur.* Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. Health Technol Assess. 2004;8(6):iii–iv,1–72.
8. *Liječnički vjesnik.* Smjernice. Liječnički vjesnik: glasilo Hrvatskoga liječničkog zbora. Zagreb, 1877. Dostupno na: https://lijecnickivjesnik.hlz.hr/rubrika/smjernice [Pristupljeno 28. studenoga 2022.].
9. *Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G i sur.* AGREE II: advancing guideline development, reporting, and evaluation in health care. Prev Med. 2010; 51(5):421–4.
10. *Colunga-Lozano LE, Gerardo-Morales V, Perez-Gaxiola G, Vazquez-Alvarez AO, Gonzalez-Torres FJ, Perales-Guerrero L i sur.* Methodological assessment of Mexican clinical practice guidelines: GRADE framework adherence and critical appraisal. J Eval Clin Pract. 2021;27(2):385–90.
11. *Dans LF, Salaveria-Imperial MLA, Miguel RTD, Tan-Lim CSC, Eubanas GAS, Tolosa MTS i sur.* Guidelines in low and middle income countries paper 3: Appraisal of Philippine clinical practice guidelines using Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II: improvement needed for rigor, applicability, and editorial independence. J Clin Epidemiol. 2020;127:184–90.
12. *Loezar C, Perez-Bracchiglione J, Arancibia M, Meza N, Vargas M, Papuzinski C i sur.* Guidelines in low and middle income countries paper 2: Quality assessment of Chilean guidelines: need for improvement in rigor, applicability, updating, and patients' inclusion. J Clin Epidemiol. 2020;127:177–83.
13. *Seto K, Matsumoto K, Fujita S, Kitazawa T, Amin R, Hatakeyama Y i sur.* Quality assessment of clinical practice guidelines using the AGREE instrument in Japan: A time trend analysis. PloS One. 2019;14(5):e0216346.
14. *Timana R, Alva-Diaz C, Suarez V, Pimentel P, Dongo V.* Characteristics and quality of the of clinical practice guidelines in the Social Security of Health of Peru. Semergen. 2018;44(8): 549–56.
15. *Canelo-Aybar C, Balbin G, Perez-Gomez A, Florez ID.* Clinical practice guidelines in Peru: evaluation of its quality using the AGREE II instrument. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2016;33(4):732–8.
16. *Zhou Q, Wang Z, Shi Q, Zhao S, Xun Y, Liu H i sur.* Clinical Epidemiology in China series. Paper 4: the reporting and methodological quality of Chinese clinical practice guidelines published between 2014 and 2018: A systematic review. J Clin Epidemiol. 2021;140:189–99.
17. *Barker TH, Dias M, Stern C, Porritt K, Wiechula R, Aromataris E i sur.* Guidelines rarely used GRADE and applied methods inconsistently: a methodological study of Australian guidelines. J Clin Epidemiol. 2021;130:125–34.
18. *Smith CA, Toupin April K, Jutai JW, Duffy CM, Rahman P, Cavallo S i sur.* A systematic critical appraisal of clinical practice guidelines in juvenile idiopathic arthritis using the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II (AGREE II) instrument. PloS One. 2015;10(9):e0137180.
19. *Brosseau L, Rahman P, Toupin April K, Poitras S, King J, De Angelis G i sur.* A systematic critical appraisal for non pharmacological management of osteoarthritis using the appraisal of guidelines research and evaluation II instrument. PloS One. 2014;9(1):e82986.

Liječ Vjesn 2025;147:246–256
https://doi.org/10.26800/LV-147-7-8-2

Izvorni rad | Original article

# Čimbenici koji utječu na adherentnost uzimanja acetilsalicilne kiseline nakon preboljeloga akutnoga koronarnog sindroma – iskustvo bolesnika

## Factors influencing adherence to acetylsalicylic acid therapy after recovering from acute coronary syndrome – patients' experience

Martina Beljan[1], Zlata Ožvačić Adžić[2,3], Ino Kermc[2,3], Barbara Tomić[2,3], Nataša Buljan[4], Goranka Petriček[3,5]✉

[1] Dom zdravlja Karlovačke županije, Karlovac
[2] Dom zdravlja Zagreb – Centar, Zagreb
[3] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb
[4] Specijalistička ordinacija obiteljske medicine Nataša Buljan, dr. med., Zagreb
[5] Dom zdravlja Zagreb – Zapad, Zagreb

**Deskriptori**
AKUTNI KORONARNI SINDROM – farmakoterapija, psihologija; ASPIRIN – terapijska uporaba; PRIDRŽAVANJE LIJEČENJA – psihologija; SURADLJIVOST PACIJENTA – psihologija; ODNOS LIJEČNIKA I PACIJENTA; EDUKACIJA PACIJENTA; ZADOVOLJSTVO PACIJENTA; POLIFARMACIJA; MULTIMORBIDITET; ANKETE I UPITNICI

**SAŽETAK.** *Cilj istraživanja:* Istražiti i opisati iskustvo bolesnika nakon preboljeloga akutnog koronarnog sindroma (AKS) o čimbenicima koji utječu na adherentnost uzimanja acetilsalicilne kiseline (ASK). *Materijal i metode:* Istraživanje je provedeno na širem području Grada Karlovca po dobivanju suglasnosti Etičkog povjerenstva Doma zdravlja Karlovac. Prigodni uzorak ispitanika prikupljen je (poštujući uključene i isključne kriterije) putem četiriju obiteljskih liječnika (dva zaposlenika Doma zdravlja Karlovac i dva obiteljska liječnika iz Karlovca u koncesiji). Podatci su prikupljeni metodom fokus-grupa snimanih diktafonom te je napravljen transkript. Podatci su analizirani i interpretirani kvalitativnom analizom sadržaja (engl. *content analysis*). *Rezultati:* Proizašle su dvije glavne teme i tri podteme iskustva bolesnika. Čimbenici koji pozitivno utječu na adherentnost uzimanja ASK uključuju edukaciju o lijeku, povjerenje u liječnike, kvalitetnu komunikaciju, tehničku podršku (poput organizatora lijekova) te podršku obitelji i okružja. Održavanje svakodnevnih životnih uloga također pozitivno doprinosi adherentnosti. Čimbenici koji otežavaju adherentnost uzimanja ASK-a uključuju polifarmaciju, multimorbiditet, nuspojave ASK-a, kognitivna oštećenja i povremeno neujednačene preporuke od zdravstvenih radnika. Bolesnici su naveli sljedeća čekivanja od obiteljskog liječnika u cilju veće adherentnosti na ASK: savjetovanje i edukaciju vezanu uz ASK, potom kontinuitet skrbi, dostupnost obiteljskog liječnika različitim komunikacijskim kanalima, dobar odnos s obiteljskim liječnikom te osiguranje konzultacije sa specijalistima sekundarne zdravstvene zaštite. *Zaključci:* U cilju ostvarenja dobre adherentnosti na uzimanje ASK-a preporuka je da u bolesnika koji su preboljeli AKS liječnici u svakodnevnom radu osiguraju kontinuiranu skrb i dostupnost kroz više oblika konzultacija, grade terapeutski odnos baziran na povjerenju, komuniciraju prikladnim jezikom, ciklički obnavljaju znanje o acetilsalicilnoj kiselini i razlozima njezina uzimanja u ovih pacijenata te osiguraju daljnju skrb i suradnju sa specijalistima sekundarne zdravstvene zaštite.

**Descriptors**
ACUTE CORONARY SYNDROME – drug therapy, psychology; ASPIRIN – therapeutic use; MEDICATION ADHERENCE – psychology; PATIENT COMPLIANCE – psychology; PHYSICIAN-PATIENT RELATIONS; PATIENT EDUCATION AS TOPIC; PATIENT SATISFACTION; POLYPHARMACY; MULTIMORBIDITY; SURVEYS AND QUESTIONNAIRES

**SUMMARY.** *Aim:* To explore and describe the experience of patients after recovering from acute coronary syndrome (ACS) regarding the factors influencing adherence to acetylsalicylic acid (ASA) therapy. *Materials and Methods:* The study was conducted in the wider area of the City of Karlovac after obtaining approval from the Ethics Committee of the Karlovac Health Center. A purposive sample of participants was collected (respecting inclusion and exclusion criteria) through four conveniently selected family physicians (two employed at the Karlovac Health Center and two private family physicians under concession in Karlovac). Data were collected through focus group discussions recorded with a voice recorder, and transcripts were prepared. The data were analyzed and interpreted using qualitative content analysis. *Results:* Two main themes and three sub-themes of patient experience emerged. Factors that positively influence adherence to taking ASA include education about the medication, trust in doctors, quality communication, technical support (such as medication organizers), and support from family and the environment. Maintaining daily life roles also contributes positively to adherence. Factors that hinder adherence to taking ASA include polypharmacy, multimorbidity, ASA side effects, cognitive impairments, and occasionally inconsistent recommendations from healthcare professionals. Patients highlighted the following expectations from family physicians to improve adherence to ASA: counselling and education about ASA, continuity of care, availability of primary care physicians through various communication channels, a good relationship with primary care physicians, and access to consultations with secondary healthcare specialists. *Conclusions:* To achieve good adherence to ASA in patients after ACS, it is recommended that physicians ensure continuous care and accessibility through multiple consultation channels, build a trust-based therapeutic relationship, communicate in an appropriate language, cyclically refresh their knowledge about ASA and its importance for these patients, and ensure ongoing collaboration with secondary healthcare specialists.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Izv. prof. dr. sc. Goranka Petriček, dr. med.;
https://orcid.org/0000-0002-6614-3085
Katedra za obiteljsku medicinu,
Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar",
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Rockefellerova 4, 10000 Zagreb;
e-pošta: goranka.petricek@mef.hr

*Primljeno 20. siječnja 2025.,*
*prihvaćeno 14. travnja 2025.*

Unatoč unaprjeđenju znanja o prevenciji, dijagnostici i liječenju kardiovaskularnih bolesti (KVB) one i dalje ostaju glavni uzrok smrtnosti, kako u svijetu, tako i u Republici Hrvatskoj (RH).[1] Prema podatcima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, najčešći uzroci smrti u RH jesu ishemična bolest srca (MKB10: I20-I25) i hipertenzivna bolest (MKB10: I10-I15).[2] U 2023. godini od ovih bolesti preminulo je 10.790 osoba, s udjelima preminulih za ishemičnu bolest srca: 11,7% muškaraca i 11,3% žena, te za hipertenzivnu bolest: 7,2% muškaraca i 11,9% žena.[2] K tomu, sa starenjem populacije raste i prevalencija KVB-a. Navedeni podatci naglašavaju značaj primarne i sekundarne prevencije KVB-a.

Literatura ukazuje na korištenje acetilsalicilne kiseline (ASK) još od davnina. Prva upotreba zabilježena je u antičkim vremenima, kada se koristila kora vrbe, bogata salicilatima, za liječenje vrućice i bolova. Godine 1853. Charles Frederic Gerhardt prvi je sintetizirao ASK. Tek 40 godina kasnije farmaceutska kompanija *Bayer* započela je proizvodnju ASK-a, poznatog kao *Aspirin*.®

U nizu istraživanja, ASK se pokazala kao lijek koji smanjuje rizik od kardiovaskularnih (KV) događaja, bilo u okviru primarne ili sekundarne prevencije. Statistički značajno smanjenje infarkta miokarda, moždanog udara i KV smrti zabilježeno je pri dugotrajnoj primjeni ASK-a u sekundarnoj prevenciji.[3] Analizom rezultata 194 randomizirana istraživanja o antitrombocitnoj terapiji na uzorku od približno 212.000 pacijenata *Antithrombotic Trialists Collaboration* je utvrdio da je primjena ASK-a spriječila oko 25% ozbiljnih vaskularnih događaja.[4]

Europsko kardiološko društvo je u kolovozu 2021. godine objavilo nove smjernice za prevenciju KVB-a. Preporučuje se razmatranje primjene ASK-a u primarnoj prevenciji isključivo kod pacijenata sa šećernom bolešću koji imaju visok ili vrlo visok kardiovaskularni rizik. Za ostale osobe upotreba ovog lijeka nije preporučljiva zbog povećanog rizika od krvarenja. Nasuprot navedenom, u okviru sekundarne prevencije KVB-a jasne su preporuke za svakodnevno uzimanje 75 – 100 mg ASK-a.[5] Iako su smjernice uzimanja ASK-a u primarnoj i sekundarnoj prevenciji jasne, ASK se često koristi ili premalo ili prekomjerno, a razlozi za to još uvijek nisu potpuno razjašnjeni.[6,7]

Halvorsen i suradnici ističu da bi jedan od mogućih uzroka nedovoljnog uzimanja preporučenih lijekova u sekundarnoj prevenciji mogao biti prijelaz pacijenata iz skrbi bolničkih liječnika u skrb liječnika primarne zdravstvene zaštite. Također, naglašavaju važnost poticanja sekundarne prevencije kod pacijenata koji su preboljeli infarkt miokarda, a nisu bili podvrgnuti PCI-ju, budući da su u usporedbi s bolesnicima koji su prošli PCI rjeđe uzimali lijekove za sekundarnu prevenciju.[8]

Adherentnost se definira kao stupanj u kojem bolesnikovo ponašanje odgovara dogovorenim preporukama zdravstvenog djelatnika.[9] Iako je adherentnost na preporučeno liječenje ključna za postizanje optimalnih zdravstvenih ishoda, podatci ukazuju na oko 50% adherentnosti u globalnim okvirima.[10] Različite objektivne metode za procjenu adherentnosti pokazale su potencijalnu korisnost (poput detekcije propisanih lijekova u uzorcima krvi ili urina i izravno promatrano liječenje), no i dalje se ističu njihova ograničenja.[11] Osterberg i suradnici ističu važnost proučavanja čimbenika adherentnosti navodeći da slaba adherencija dovodi do pogoršanja bolesti, prerane smrti i povećanja troškova zdravstvene skrbi.[12]

Vezano uz navedeno, istraživanje je imalo za cilj istražiti i opisati iskustvo bolesnika nakon preboljelog AKS-a o olakotnim i otežavajućim čimbenicima koji utječu na adherentnost uzimanja ASK-a te očekivanja bolesnika od liječnika u konzultaciji u cilju veće adherentnosti uzimanja ASK-a. Razumijevanjem čimbenika koji utječu na adherentnost uzimanja ASK-a omogućilo bi se poboljšanje učinkovitosti intervencija te unaprjeđenje skrbi za bolesnike s AKS-om u obiteljskoj medicini u RH.

## Metode

Kvalitativnim istraživanjem, metodom fokus-grupe, na namjernom uzorku od 25 bolesnika s preboljelim AKS-om (MKB10: I20.0, I21, I22, I23) prikupljeni su podatci o čimbenicima koji utječu na adherentnost uzimanja acetilsalicilne kiseline. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Doma zdravlja Karlovac.

Namjerni uzorak ispitanika odabran je „*snowball*" tehnikom putem četiriju prigodno odabranih obiteljskih liječnika (dva zaposlenika Doma zdravlja Karlovac i dva obiteljska liječnika iz Karlovca u koncesiji), uz uvjet zadovoljenja sljedećih uključnih kriterija: preboljeli akutni koronarni sindrom (MKB10 revizija: I20.0, I21, I22, I23), laik u dobi od 40 do 80 godina, karakteristike dobrog informatora, psihofizička sposobnost sudjelovanja te prebivalište u određenom području (tablica 1). Ispitanike je kontaktirao njihov odabrani obiteljski liječnik i onima koji su pristali sudjelovati uručeni su pisani pozivi u kojima je informativno opisan postupak koji će se provoditi.

Metodologija kvalitativnog istraživanja odabrana je jer omogućuje dublje razumijevanje osobnih uvjerenja i ponašanja[13] sistematizacijom empirijskog materijala, odnosno pretvaranjem opaženih pojava u znanstvene činjenice.[14] Za analizu i interpretaciju podataka korištena je kvalitativna analiza sadržaja, koja predstavlja sustavan način prepoznavanja obrazaca, koncepata i većih tema unutar podataka kako bi se stekao uvid u značenje i kontekst sadržaja. Ova metoda se primje-

Tablica 1. Sociodemografske karakteristike ispitanika
Table 1. Socio-demographic characteristics of respondents

| Karakteristike ispitanika / Respondent characteristics | | Broj ispitanika / Number of respondents |
|---|---|---|
| Dob / Age | 40 – 49 | 1 |
| | 50 – 59 | 2 |
| | 60 – 69 | 11 |
| | 70 – 79 | 9 |
| | 80+ | 2 |
| Spol / Gender | ženski / female | 6 |
| | muški / male | 19 |
| Mjesto rođenja / Place of birth | grad / town | 15 |
| | prigradsko / suburban | 10 |
| Razina obrazovanja / Education level | osnovna škola / elementary school | 2 |
| | srednja škola / high school | 20 |
| | viša škola/fakultet / high school/faculty | 3 |
| Zaposlenje / Employment | radno aktivan/na / active | 0 |
| | nezaposlen / unemployed | 2 |
| | u mirovini / retired | 23 |
| Dob pri akutnom koronarnom sindromu / Age at acute coronary syndrome | 40 – 49 | 3 |
| | 50 – 59 | 8 |

njuje u istraživanju stavova, uvjerenja i interesa populacije, što je u skladu s ciljevima ovog istraživanja.[15]

Po dobivanju informiranog pristanka, povedene su tri diskusije metodom fokus-grupa u prostoru ordinacije obiteljskog liječnika koje su trajale od 60 do 90 minuta. Diskusija je inicirana kroz četiri osnovna pitanja s pripadajućim potpitanjima (tablica 2) iz koje je naknadno napravljen transkript. Prije stvaranja transkripta istraživač je evaluirao kvalitetu intervjua vodeći se Kvaleovim kriterijima za procjenu kvalitete intervjua.[16] Kako bi se osiguralo pouzdano razumijevanje teksta i isključili stavovi istraživača koji bi mogli utjecati na istraživanje, podatci su detaljno analizirani: riječ po riječ (engl. *word-by-word*) i red po red (engl. *line-by-line*) da bi razumijevanje teksta bilo pouzdanije i da bi se onemogućio utjecaj stavova istraživača na podatke te posljedično subjektivni utjecaji na istraživanje. Prema Pope i suradnicima, analiza tekstualnih podataka provedena je induktivno kvalitativnom analizom sadržaja u cilju generiranja kategorija i njihovih pojašnjenja.[17] Proces kodiranja, vođen istraživačkim pitanjem, započeo je formuliranjem kodova za deskripciju svih aspekata sadržaja. Potom je uslijedila kategorizacija podataka s njihovim detaljnijim opisima. Posljednji korak, tzv. apstrahiranje, uključivao je daljnju redukciju obima kategorija i potkategorija te oblikovanje tema i podtema.[15,17,18]

## Rezultati

Kvalitativnom analizom sadržaja podataka prikupljenih diskusijom putem fokus-grupa ispitanika koji su preboljeli AKS o čimbenicima koji utječu na adherentnost uzimanja ASK-a, proizašle su dvije glavne teme i objašnjenja perspektive ispitanika: čimbenici koji utječu na adherentnost uzimanja ASK-a i očekivanja bolesnika od obiteljskih liječnika (slika 1). Reprezentativni ekstrakti diskusija fokus-grupa prikazani su u tablici 3.

Čimbenike koji utječu na adherentnost uzimanja ASK-a (tema 1) opisuju tri podteme grupirane oko samog lijeka (podtema 1), potom zdravstvenog osoblja (podtema 2) i bolesnika (podtema 3) (slika 1).

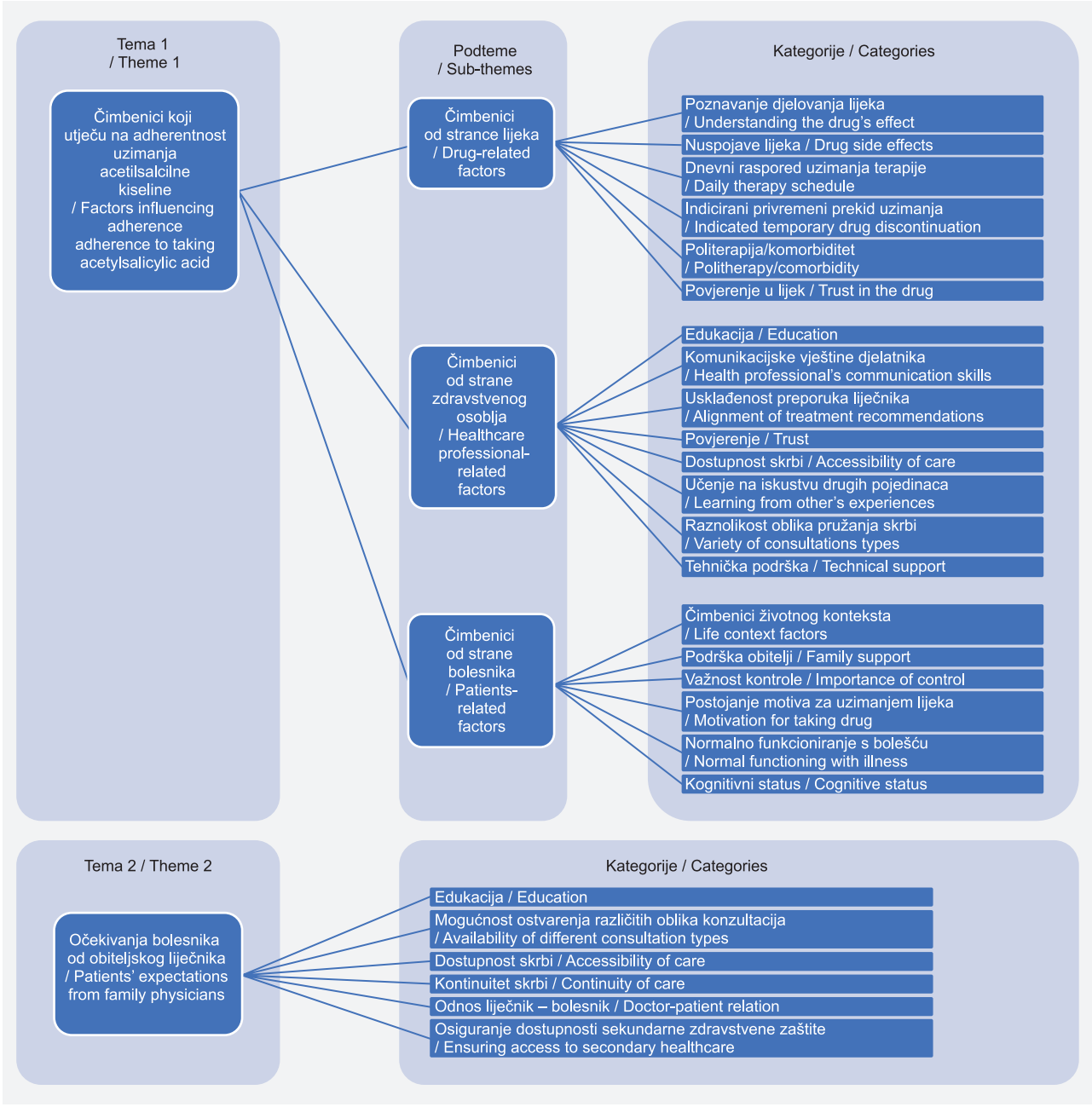
*Podtema 1 – čimbenici od strane lijeka* utemeljena je na šest kategorija: poznavanje djelovanja lijeka, nuspojave lijeka, dnevni raspored uzimanja terapije, indicirani privremeni prekid uzimanja lijeka, politerapija/komorbiditet i povjerenje u lijek. Većina ispitanika smatrala je kako ASK djeluje tako da razrjeđuje krv i time poboljšava cirkulaciju. Nekoliko ispitanika navelo je kako uzimaju ASK i radi prevencije komplikacija bolesti: reinfarkta odnosno moždanog udara. Jedan ispitanik naveo je i antipiretski učinak lijeka u njegovim višim koncentracijama. Dio ispitanika, međutim, nije znao radi čega uzima ASK ili su naveli netočan način djelovanja (npr. antihipertenzivni učinak). Iako je dio ispitanika opisao nuspojave pri uzimanju ASK-a (najčešće gastrične tegobe, potom potkožna krvarenja) samo mali broj navedenih ispitanika iz tih razloga zamijenio je ASK oblikom lijeka koji ima bolju podnošljivost ili je uzimao ASK svaki drugi dan. Samo jedan ispitanik naveo je kako je odmah nakon preboljelog AKS-a dobio tzv. zaštitni lijek za želudac, navodeći da zbog toga nije imao nikakvih tegoba od strane lijeka. Ispitanici su većinom naveli da najrjeđe zaborave uzeti ASK ako ju uzmu odmah ujutro jer tada „lijek ne mogu preskočiti". Samo četiri ispitanika lijek su uzimali u vrijeme ručka. Također, dio ispitanika je naveo kako ponekad nenamjerno propuste uzeti ASK ili zbog opterećenosti drugim osobnim obavezama ili zbog propusta nabave novog pakiranja lijeka u ljekarni nakon što su popili sve lijekove iz pakiranja. Politerapija i komorbiditeti negativno su utjecali na adherentnost uzimanja lijekova u ispitanika koji su naglasili poteškoću dosljednosti redovitog uzimanja lijeka po povećanju broja lijekova u stalnoj terapiji. Ispitanici su istaknuli da je povjerenje u ASK pozitivno utjecalo na

Tablica 2. Pitanja i potpitanja za diskusiju u fokus-grupi
Table 2. Questions and sub-questions for focus group discussion

| Pitanja 1–4 / Questions 1–4 | Potpitanja / Sub-questions |
|---|---|
| Vaš liječnik Vam je propisao ASK. Znate li zbog koje bolesti biste ju trebali uzimati? Što mislite, koja je korist uzimanja ovog lijeka za Vas? Što mislite, koja je negativna strana uzimanja ovog lijeka? / Your doctor has prescribed you ASA. Do you know for which condition you should take it? What do you think are the benefits of taking this medication for you? What do you think are the negative sides of taking this medication? | – |
| Nama je poznato da bolesnici ne uzimaju redovito propisane lijekove. Preskočite li i vi koji put uzeti ASK? U kojim je to prilikama? / We are aware that patients do not regularly take prescribed medications. Do you ever skip taking ASA? In what situations does this happen? | Zaboravljivost, drugi prioriteti, sam donio odluku da će preskočiti, nedostatak informiranosti, emocionalni faktori, nuspojave. / Forgetfulness, other priorities, self-decision to skip, lack of information, emotional factors, side effects. Je li Vam je poznato što se može dogoditi ako prestanete uzimati acetilsalicilnu kiselinu bez liječnikovog znanja? Je li Vam je u početku trebalo vremena da se naviknete na redovito uzimanje ASK-a? Jeste li sami zaključili da trebate prekinuti uzimanje ASK-a zato što ste pročitali nešto što Vas je zabrinulo? U slučaju da ste vadili zub ili išli na operaciju, jeste li prekinuli uzimati ASK sami ili u dogovoru s liječnikom? / Are you aware of what could happen if you stop taking acetylsalicylic acid without your doctor's knowledge? Did it take time for you to get used to regularly taking ASA at the beginning? Did you decide on your own to stop taking ASA because you read something that worried you? If you had a tooth extraction or surgery, did you stop taking ASA on your own or in consultation with your doctor? |
| Što Vas motivira da uzimate ASK? / What motivates you to take ASA? | Obitelj, želja za životom, životni planovi i ciljevi / Family, desire for life, life plans, and goals |
| Kako Vam mi kao obiteljski liječnici možemo pomoći da redovito uzimate ASK? Koja su Vaša očekivanja od nas? I kod započinjanja uzimanja lijeka i kod poticanja kontinuiranog uzimanja? / How can we, as your family doctors, help you take ASA regularly? What are your expectations from us, both when starting the medication and when encouraging continuous use? | Edukacija, individualni pristup, učestalost konzultacije, redovito savjetovanje i podsjećanje – cjeloživotno informiranje / Education, individual approach, frequency of consultations, regular counseling and reminders – lifelong learning |

redovitost uzimanja lijeka. Tako je već činjenica da je ASK lijek koji je dugo na tržištu i da ga poznaju već niz godina razvila povjerenje u ASK jer *„trener ne mijenja momčad koja pobjeđuje"*. Istaknuli su da je povjerenju u ASK doprinijelo i objektivno (nalazi dijagnostičke obrade) i subjektivno poboljšanje zdravstvenog stanja koje se javilo po uzimanju lijeka (poboljšanje cirkulacije), ali i nedostatak nuspojava na ASK.

*Podtema 2 – čimbenici od strane zdravstvenog osoblja* utemeljena je na devet kategorija: edukacija, komunikacijske vještine i usklađenost preporuka liječenja zdravstvenih profesionalaca, povjerenje, dostupnost i kontinuitet skrbi, učenje na iskustvu drugih pojedinaca, raznolikost oblika pružanja skrbi i tehnička podrška. U cilju poticanja uzimanja ASK-a ispitanici su naveli važnost edukacije od strane zdravstvenih radnika, kako o načinu uzimanja i djelovanja lijeka, tako i o mogućim nuspojavama na lijek. Istaknuli su da im je koristila edukacija dobivena od liječnika (kardiolog i/ili obiteljski liječnik), potom medicinske sestre te farmaceuta u ljekarni. Istaknuli su važnost da zdravstveno osoblje koristi razumljiv jezik koji oni kao laici mogu shvatiti. Strogost u ophođenju činila ih je napetim. Unutar pozitivnih iskustava, može se uočiti i negativno iskustvo – izostanak potrebnog savjetovanja od strane liječnika (npr. nedostatak vremena za bolesnika i nova savjetovanja). Ispitanici su iskazali važnost usklađivanja savjeta zdravstvenih profesionalaca na razini primarne i sekundarne zdravstvene zaštite s ciljem ostvarenja jednoznačnog stava – „da na dva mjesta imam isto mišljenje o mom zdravstvenom statusu ili problemu" u cilju veće sigurnosti ispitanika u način i opravdanost uzimanja lijeka. Također, ispitanici su istaknuli važnost njegovanja dobrog odnosa i postojanja povjerenja u liječnika (obiteljskog liječnika i kardiologa) kao baze za redovito uzimanje ASK-a. Kontinuitet i dostupnost skrbi istaknuta je kao dodatni aspekt sigurnosti prilikom uzimanja lijeka, što je pozitivno doprinijelo redovitom uzimanju ASK-a. Sukladno iskustvu ispitanika, obiteljski liječnik je svojom dostupnošću unutar zdravstvenog sustava dao doprinos u pravovremenom razjašnjavanju nedoumica/upita vezano uz bolest, lijekove ili nuspojave. Različiti oblici pružanja zdravstvene skrbi također su doprinijeli osiguranju adekvatnog i pravovremenog dobivanja informacija. Tako je, osim mogućnosti konzultacije u ordi-




Slika 1. Shema rezultata kvalitativne analize podataka prikupljenih u fokus-grupama ispitanika
Figure 1. Scheme of qualitative data analysis results collected from focus group discussions

naciji obiteljskog liječnika i kardiologa, istaknuta i važnost telefonske konzultacije te e-pošte u cilju dodatnog savjetovanja ili razrješavanja eventualnih nedoumica. Nadalje, bolesnici su istaknuli da su im u redovitosti uzimanja ASK-a od velike koriste bila različita tehnička pomagala, tzv. „organizatori" za lijekove: „*…nemam (ASK) negdje zabačeno u ladicama... nego u jednoj kutijici blizu... i onda me to tako podsjeti...*". Naime, raspodjelom lijekova po danima u organizatore za tjednu pripremu lijekova mogli su ih prethodno pripremiti i ponijeti sa sobom, što im je bilo od velike pomoći u njihovu pravilnom i redovitom uzimanju.

*Podtema 3 – čimbenici od strane bolesnika* utemeljena je u šest kategorija: čimbenici životnog konteksta, podrška obitelji, važnost kontrole, postojanje motiva za uzimanjem lijeka, normalno funkcioniranje s bolešću i kognitivni status. Ispitanici su naglasili da im je važno da po otkrivanju bolesti i uvođenju novih lijekova nastave što prije normalno funkcionirati kao prije bolesti i propisivanja novih lijekova. Stoga su istaknuli da su uključivanjem uzimanja ASK-a u njihove svakodnevne životne aktivnosti i obaveze osigurali redovito uzimanje ASK-a. Nadalje, ispitanici su istaknuli podršku i razumijevanje obitelji kao najvažniji pozitiv-

ni čimbenik uzimanja preporučenih lijekova, pa tako i ASK-a. Naveli su i ulogu obitelji kao konkretnu podršku u vidu pomoći/podsjećanja na redovitost uzimanja lijekova. Većina ispitanika je po razumijevanju novonastaloga zdravstvenog stanja (AKS) samostalno pripremala/uzimala lijekove te uključila uzimanje istih u svakodnevne životne aktivnosti. Ipak je dio ispitanika (najčešće stariji muškarci) istaknuo pasivni odnos prema pripremi i uzimanju lijekova. Oni su prepustili da im pripremu svakodnevne terapije provode članovi obitelji (najčešće supruga) po uputi liječnika, bez razmišljanja zašto i kako. Naprosto nisu željeli imati kontrolu nad pripremom terapije. Ispitanici su nadalje istaknuli važnost postojanja motiva kao pozitivnog čimbenika redovitog uzimanja ASK-a. Većina ispitanika navela je postojanje osobnog motiva za uzimanjem ASK-a (željeli su još živjeti, održati zdravlje, biti s obitelji, spriječiti nastanak komplikacija ili ponovni AKS). Dio ispitanika naveo je zadovoljstvo zbog normalnoga svakodnevnog funkcioniranja unatoč AKS-u koji su preboljeli. Već sama spoznaja mogućnosti nastavka funkcioniranja s bolešću na koliko-toliko sličan način kao prije bolesti (AKS), a uz uzimanje preporučenih lijekova pa tako i ASK-a, dala im je dodatnu sigurnost, ali i obvezu nastavka redovitog uzimanja preporučenih lijekova, pa tako i ASK-a. Nekolicina ispitanika izrazila je bojazan da su bolesti u komorbiditetu, posebice CVI, utjecale na njihove kognitivne funkcije, a time posredno i na smanjenu adherentnost uzimanja ASK-a.

*Očekivanja bolesnika od obiteljskog liječnika* (tema 2) utemeljena su na šest kategorija: edukacija, mogućnost različitih konzultacija, dostupnost i kontinuitet skrbi, odnos liječnik – bolesnik te osiguranje dostupnosti sekundarne zdravstvene zaštite. Ispitanici su istaknuli kako im je važno da ih obiteljski liječnik educira o lijeku (načinu djelovanja, razlogu i načinu uzimanja), osobito pri uvođenju terapije, uz kontinuirano podsjećanje i prenošenje novih spoznaja o lijeku. Naglasili su važnost ostvarenja različitih vrsta konzultacija u poticanju redovitog uzimanja ASK-a iako su neki upozorili na opasnost dezinformacija s interneta: *„…zbilja puno doktora Googla konzultiram, ali koliko sam shvatio tu ima prevelikih gluposti da bi to trebalo zabraniti čitati"*. Dostupnost skrbi obiteljskog liječnika ispitanici su vrednovali kao važan čimbenik sigurnosti jer im je u slučaju potrebe za neposrednim pregledom ili dodatnim dobivanjem informacija omogućeno dobiti brz termin za posjet, no neki su primijetili da su pregledi prečesti: *„Mislim da smo i prečesto u ordinaciji"*. Važnost kontinuiteta skrbi obiteljskog liječnika, posebno u praćenju i podsjećanju, ključan je za pravilno uzimanje terapije, posebno kod starijih pacijenata: *„I ako treba da nas stalno upućujete (na primjer): Morate redovno koristit lijekove, da ne preskačete! … ljudi su stariji pa se zaboravlja, doživi se bolest koja isto tako oštećuje mozak…"*. Ispitanici su naveli da dobar odnos s obiteljskim liječnikom, temeljen na povjerenju, poštovanju i otvorenoj komunikaciji, olakšava suradnju i pridržavanje terapije: *„…kad se čovjek može obratiti svom doktoru, normalno s povjerenjem i kad mu doktor nešto kaže da on to njemu vjeruje da je to tako... tako nam možete pomoći."* Pravovremeno upućivanje specijalistima, uz usklađene preporuke (o bolesti, o vrsti i uzimanju lijekova), dodatno jača adherentnost i osigurava učinkovitiju skrb*: „…na vrijeme uputiti specijalistu…"*.

## Rasprava

Proučavanje čimbenika adherentnosti uzimanja ASK-a važno je zbog široko rasprostranjene suboptimalne adherentnosti u njegovu uzimanju, što predstavlja značajan javnozdravstveni problem.[19,20] Europsko kardiološko društvo (ECS) u Smjernicama za prevenciju kardiovaskularnih bolesti naglašava važnost adherencije u sekundarnoj prevenciji, preporučujući liječnicima procjenu adherentnosti bolesnika i identificiranja uzroka neadherenosti radi poboljšanja skrbi.[21] Unatoč naporima zdravstvenih profesionalaca, istraživanja ukazuju na nisku sposobnost liječnika da prepoznaju neadherentnost, što ističe potrebu za boljim pristupom u procjeni adherentnosti.[12]

Ovim istraživanjem, temeljem analize iskustva bolesnika s AKS-om, identificirani su čimbenici koji utječu na adherentnost uzimanja ASK-a. Olakšavajući čimbenici uključuju edukaciju o lijeku, povjerenje u liječnike, kvalitetnu komunikaciju, tehničku podršku (poput organizatora lijekova) te podršku obitelji i okružja. Održavanje svakodnevnih životnih uloga također pozitivno utječe na adherentnost. S druge strane, čimbenici koji otežavaju adherentnost uključuju polifarmaciju, multimorbiditet, nuspojave, kognitivna oštećenja i povremeno neujednačene preporuke od zdravstvenih radnika. Bolesnici su naveli sljedeća očekivanja od liječnika u cilju veće adherentnosti na ASK: savjetovanje i edukaciju od strane obiteljskog liječnika u vezi ASK-a, potom kontinuitet skrbi, dostupnost kroz razne komunikacijske kanale i dobar odnos s liječnikom te konzultaciju sa specijalistima sekundarne zdravstvene zaštite. Literatura također navodi različite čimbenike koji doprinose neadherentnosti uključujući polifarmaciju, složenost režima lijekova, loš odnos liječnik – bolesnik, nedostatak prihvaćanja bolesti, uvjerenja o posljedicama i nuspojavama, intelektualne/kognitivne sposobnosti, mentalne poremećaje, fizička ograničenja, financijske aspekte i život samca.[22–26]

### *Uloga zdravstvenih radnika u edukaciji bolesnika*

Naši ispitanici naglasili su važnost kontinuirane edukacije bolesnika o lijeku od strane zdravstvenih radnika uz ujednačenost tih preporuka kao ključne čimbenike u poboljšanju adherentnosti, omogućujući

Tablica 3. Reprezentativni ekstrakti diskusija fokus-grupa
Table 3. Representative extracts from focus group discussions

| **Tema 1: Čimbenici koji utječu na adherentnost uzimanja acetilsalicilne kiseline (ASK) / Theme 1: Factors influencing adherence to taking acetylsalicylic acid (ASA)** |
|---|
| **1. Čimbenici od strane lijeka / Drug-related factors** |
| i. Poznavanje djelovanja lijeka / Understanding the drug's effect<br>*„Svi mi koji smo preboljeli infarkt, acetilsalicilna kiselina u niskim dozama daje se zbog sprječavanja ugruška koji može biti ponovni razlog za infarkt ili za moždani udar.“ (Muškarac, 74 god.) / “For all of us who have had a heart attack, low-dose acetylsalicylic acid is given to prevent blood clots, which could be a recurring cause of a heart attack or a stroke.” (Male, 74 years old)*<br>ii. Nuspojave lijeka / *Side effects of the drug*<br>*„U početku nije bilo Andola 100 sa zaštitom želuca, dakle sa oblogom i u to vrijeme, ja sam počeo piti 94.-te, 95.-te, i u to vrijeme je bila bojazan da bi se moglo desit' nekakvo unutarnje krvarenje jer acetilsalicilna kiselina i slični preparati imaju za neželjenu posljedicu upravo to da može iz stijenke želuca ili dvanaesterca ili tankog crijeva, da može izazvat' krvarenje. Međutim otkad je… i to mi se naravno nije desilo, al sam za takve slučajeve čuo i osobno poznajem. A kasnije kad je sa tom oblogom apsolutno nikakve!“(Muškarac, 74 god.) / “In the beginning, there was no Andol 100 with stomach protection, meaning with a coating. Back then, I started taking it in '94, '95, and at that time there was concern that internal bleeding might occur because acetylsalicylic acid and similar preparations have an unwanted side effect that can cause bleeding from the stomach lining, duodenum, or small intestine. However, it didn't happen to me, but I have heard of such cases and personally know people who experienced it. Later, with the coating, there were absolutely no issues!” (Male, 74 years old)*<br>iii. Dnevni raspored uzimanja terapije / Daily therapy schedule<br>*„Andol ne mogu preskočiti jer pijem ujutro zajedno uz ove za tlak.“ (Muškarac, 69 god.) / “I can't skip Andol because I take it in the morning along with my blood pressure medication.” (Male, 69 years old)*<br>iv. Indicirani privremeni prekid uzimanja lijeka / Indicated temporary discontinuation of the drug<br>*„Kad sam morao zbog operacije, kad su mi konzilij rekli koliko dana da ne uzimam Andol PRO tada sam prekinuo, jer je rizik od operacije i krvarenja veći.“ (Muškarac, 71 god.) / “When I had to undergo surgery, when the medical team told me how many days I shouldn't take Andol PRO, I stopped because the risk of surgery and bleeding was greater.” (Male, 71 years old)*<br>v. Politerapija/komorbiditet / Polytherapy/Comorbidity<br>*„Sad mi se dogodi (da preskočim tabletu) jer jako puno tableta uzimam, al' Andol sam pila uz malo tableta pa nikad nisam preskočila.“ (Žena, 80 god.) / “Now it happens to me (that I skip a pill) because I take so many pills, but I used to take Andol with just a few pills, so I never skipped it.” (Female, 80 years old)*<br>vi. Povjerenje u lijek / Trust in the drug<br>*„Tim više što je Bayerov Aspirin jedan od najstarijih lijekova, među 10 tradicionalnih lijekova bez obzira na napredak medicine, bez obzira na stotine novih lijekova za neka specifična područja on se ne mijenja. Znači ako je momčad koja pobjeđuje, trener tu momčad ne mijenja, znači ako se to 100 godina pokazalo kao odlično, to ne treba diskutirat'.“ (Muškarac, 74 god.) / “All the more because Bayer's Aspirin is one of the oldest drugs, among the 10 traditional medications. Regardless of medical advancements and hundreds of new drugs for specific areas, it hasn't changed. If a winning team is performing well, the coach doesn't change it. If it has proven excellent for 100 years, there's no need for discussion.” (Male, 74 years old)* |
| **2. Čimbenici od strane zdravstvenog osoblja / Healthcare professional-related factors** |
| i. Edukacija / Education<br>*„Kardiolog mi je rekao da sprečava stvaranje ugruška ili barem usporava.“ (Muškarac, 69 god.) / “The cardiologist told me it prevents clot formation or at least slows it down.” (Male, 69 years old)*<br>ii. Komunikacijske vještine zdravstvenih djelatnika / ii. Communication skills of healthcare professionals<br>*„Ja se u to ne razumijem ništa. Samo znam da idem doktoru svakih 6 mjeseci na kontrolu, holter, i onda me on sve ispita, jel ima kakva promjena. Dobro je, pozitivno čuje od mene da se dobro osjećam, ostaje isti lijek.“ (Muškarac, 79 god.) / “I don't understand any of that. I just know I go to the doctor every six months for a check-up, Holter monitoring, and then he asks me everything—if there are any changes. It's good, he's positive when he hears that I'm feeling well, and the medication stays the* same.” *(Male, 79 years old)*<br>iii. Usklađenost preporuka liječenja / iii. Alignment of treatment recommendations<br>*„Svaki odlazak specijalisti jednom godišnje znači da moram doć' kod svog liječnika, dobiti uputnicu, prokomentirati poslije kontrole, i mogu reć' da me strahovito veseli da su komentari moje doktorice identični sa komentarima kardiologa. Razumijete, dakle, to mi daje dodatno jednu sigurnost jer na dva mjesta imam isto mišljenje o mom zdravstvenom statusu ili problemu.“ (Muškarac, 74 god.) / “Every annual visit to a specialist means I have to go to my doctor, get a referral, discuss the results after the check-up, and I must say it makes me very happy that my doctor's comments are identical to the cardiologist's. You understand, that gives me an extra sense of security because I get the same opinion about my health status or issue from two different* places.” *(Male, 74 years old)*<br>iv. Povjerenje / Trust<br>*„Ne, ne preskočim uzeti ASK jer je netko rekao da nije dobro uzimati, to ne. Ja vjerujem doktoru.“ (Muškarac, 68 god.) / “No, I don't skip taking ASA because someone said it's not good to take it. No, I trust my doctor.” (Male, 68 years old)*<br>v. Dostupnost skrbi / Accessibility of care<br>*„Uvijek je doktorica tu… bar ste mi blizu sad tu u gradu. Ja mislim da smo i prečesto u ordinaciji. Ja sam tu tri koraka.“ (Žena, 69 god.) / “The doctor is always there… at least now you're close here in the city. I think we're in the office too often. I'm just a few steps away.” (Female, 69 years old)*<br>vi. Kontinuitet skrbi / Continuity of care<br>*„A baš i to ako imam nekih nuspojava… doktorica je tu pa bih se posavjetovala.“ (Žena, 69 god.) / “And also, if I have any side effects… the doctor is there, so I would consult her.” (Female, 69 years old)*<br>vii. Učenje na iskustvu drugih pojedinaca / Learning from others' experiences<br>„Pa možda je ovako u grupi opuštenija atmosfera nego onako strogo službeno... razmjena iskustva, slične dijagnoze, slične terapije i tako dalje. Meni se ovo sviđa. Opuštena je atmosfera. Treba ovo češće. Skupit' hrpu pa bi to nazvali zdravstvena obnova, razmišljanja, novi lijekovi, nova liječenja.“ (Muškarac, 71 god.) / “Well, maybe in a group like this, the atmosphere is more relaxed than in a strictly formal setting... exchanging experiences, similar diagnoses, similar therapies, and so on. I like this. The atmosphere is relaxed. This should happen more often. Gather a bunch of people, and we could call it health renewal thoughts, new medications, new treatments.” (Male, 71 years old)<br>viii. Raznolikost oblika pružanja skrbi / Variety of consultation types<br>„Mene je posebno obradovalo unapređenje da ti telefonom možeš naručiť recept i da ne moraš dolaziť u ordinaciju.“ (Muškarac, 74 god.) / “I was particularly pleased with the improvement that you can now order a prescription over the phone and don't have to go to the office.” (Male, 74 years old)<br>ix. Tehnička podrška / Technical Support<br>*„Ja imam i nekako svoje lijekove na vidnome, u jednoj kutijici, tako da me onda ono i podsjeti, nemam negdje zabačeno u ladicama, ne držim tako lijekove nego u jednoj kutijici blizu tamo kraj kuhinje i onda me to tako podsjeti.“ (Muškarac, 69 god.) / “I have my medications in plain sight, in one box, so they remind me. I don't have them tucked away in drawers; I keep them in a box close to the kitchen, and that reminds me to take them.” (Male, 69 years old)* |

**3. Čimbenici od strane bolesnika / Patients-related factors**

i. Čimbenici životnog konteksta / Life context factors
*„Kad idem u svoje rodno selo onda ide i torba sa lijekovima sa mnom.“ (Muškarac, 68 god.) / “When I go to my home village, my bag with medications comes with me.” (Male, 68 years old)*
ii. Podrška obitelji / Family support
*„Koliko je važan doktor, al' obitelj je najbitnija, kako Vas prihvaćaju, kako Vas podržavaju, razumite. Moj sin, naprimjer svaki dan me pita... ili kći, stalno pitaju za mene, ta uža familija. To jako puno znači, ta podrška. Ja kad sam bio najteže, kad sam išao na operaciju svi su bili oko mene, čak je i žena malo obolila radi mene… razumijete.. to tako ide, ali me sada podržavaju i meni je sve lagano.“ (Muškarac,76 god.) / “As important as the doctor is, family is the most important – how they accept you, how they support you, you understand. For example, my son asks me every day… or my daughter, they are constantly checking on me, the close family. That means a lot, that support. When I was at my worst, when I was going for surgery, everyone was around me. Even my wife got a little sick because of me… you understand… that's how it goes. But now they support me, and everything feels easier.” (Male, 76 years old)*
iii. Važnost kontrole / Importance of monitoring
*„Imam ženu koja vodi račun o meni i obavezno u rukicu i popit i onda dalje. Meni žena i kći davaju lekove, ja ništa ne znam.” (Muškarac, 78 god.) / “I have a wife who takes care of me, makes sure I take my medication, and then we go on. My wife and daughter give me my medicine; I don't know anything about it.” (Male, 78 years old)*
iv. Postojanje motiva za uzimanjem lijeka / Motivation for taking medication
*„Pa ja ću jednu stvar reć, mene motivira moj unuk. Zbog njega se to nekako trudim, možda i previše da ga malo dignemo još dok je mali.“ (Žena, 71 god.) / “I'll tell you one thing, my grandson motivates me. Because of him, I try, maybe even too much, to stay well and help raise him while he's still little.” (Female, 71 years old)*
v. Normalno funkcioniranje s bolešću / Normal functioning with illness
*„Evo ja 22 godine nakon infarkta savršeno normalno funkcioniram. Zaboravim da sam ga i imao.“ (Muškarac, 69 god.) / “Here I am, 22 years after my heart attack, functioning perfectly normally. I forget I even had one.” (Male, 69 years old)*
vi. Kognitivni status / Cognitive status
*„Meni žena i kćer davaju lekove, ja ništa ne znam. A imao sam srčani i moždani. Sa srčanim se dobro mogu nosit, ali sa moždanim baš... ne pamtim, ali mogu radit i to ali ovaj... moždani… ne znam više niti novac prebrojat… brojim ali moram pet put brojati. …Ne mogu ja više čitat niti ja mogu pamtit više.“ (Muškarac, 78 god.) / “My wife and daughter give me my medicine; I don't know anything about it. I've had both a heart attack and a stroke. I can handle the heart attack well, but the stroke… not so much. I can't remember things, but I can still work and do stuff. But the stroke… I can't even count money anymore. I count, but I have to do it five times. I can't read anymore, and I can't remember things either.” (Male, 78 years old)*

**Tema 2: Očekivanja bolesnika od obiteljskih liječnika / Theme 2: Patients' expectations from family physicians**

i. Edukacija/ Education
*„Mislim da je jako bitno u samom početku uputiti pacijenta čemu koristi taj lijek, koje su nuspojave, koje su dobre strane i loše ako ih ima.“ (Muškarac, 47 god.) / “I think it's very important to explain to the patient right at the beginning what the medication is for, what the side effects are, and what the good and bad aspects are, if there are any.” (Male, 47 years old)*
ii. Mogućnost ostvarenja različitih oblika konzultacija / Availability of different forms of consultation
*„Kad nešto ne znam, ne razumijem, da mogu nazvat', da mogu pitat', da se mogu posavjetovat'.“ (Muškarac, 65 god.) / “When I don't know something or don't understand it, I want to be able to call, ask, and consult.” (Male, 65 years old)*
iii. Dostupnost skrbi / Accessibility of care
*„Ja mislim da smo i prečesto u ordinaciji. Ja mislim da je sve ok. Ja bih bila čak i predosadna, znate…“ (Žena, 69 god.) / “I think we're in the doctor's office too often. I think everything is fine. I might even be a bit too persistent, you know...” (Female, 69 years old)*
iv. Kontinuitet skrbi / Continuity of Care
*„I ako treba da nas stalno upućujete morate redovno koristit' lijekove da ne preskačete. Ja bi' to preporučio svakoj doktorici da kaže svojem pacijentu, jer imamo danas slučajeva: ljudi su stariji pa se zaboravlja, doživi se bolest koja isto tako oštećuje mozak, zašto da ne ponavljat stalno, da se ne desi slučaj, nisam popio, onda još veće komplikacije poslije toga.“ (Muškarac, 69 god.) / “And if necessary, you must constantly remind us to take our medications regularly, not to skip them. I would recommend every doctor tell their patient this because today we have cases where older people forget, or illnesses affect the brain. Why not repeat it constantly, so it doesn't happen that someone skips a dose and faces even greater complications afterward?” (Male, 69 years old)*
v. Odnos liječnik – bolesnik / Doctor-patient relation
*„Saslušat' pacijenta ako se za nešto požali… ne žali se pacijent zbog toga što… ne znam… izmišlja nešto, nego što ga nešto smeta pa onda s normalnim razgovorom, to više pomaže nego išta… kad se čovjek može obratiti svom doktoru, normalno s povjerenjem i kad mu doktor nešto kaže da on to njemu vjeruje da je to tako… tako nam možete pomoći.“ (Muškarac, 70 god.) / “Listen to the patient if he complains about something. A patient doesn't complain because… I don't know… he is making something up, but because something is bothering him. A normal conversation helps more than anything. When a person can talk to his doctor, with trust, and when the doctor tells him something, he believes it. That's how you can help us.” (Male, 70 years old)*
vi. Osiguranje dostupnosti sekundarne zdravstvene zaštite / Ensuring access to secondary healthcare
*„Mogli biste pomoći utoliko, govorim o liječnicima opće prakse, dakle obiteljska medicina, svaki odlazak specijalisti jednom godišnje znači da moram doć' kod svog liječnika i dobiti uputnicu…“ (Muškarac, 74 god.) / “You could help by… I'm talking about family physicians, family medicine… every visit to a specialist once a year means I have to go to my doctor and get a referral...” (Male, 74 years old)*

bolje razumijevanje koristi i rizika terapije. I Heisler i suradnici ističu da bolje informirani bolesnici redovitije uzimaju lijekove, dok Zullig i suradnici naglašavaju važnost kontinuirane komunikacije u održavanju znanja i uklanjanju nesigurnosti vezanih uz terapiju.[27,28] De Geest i suradnici potvrđuju važnost jasnih i redovitih informacija, posebno kod bolesnika na dugotrajnoj terapiji ASK-om.[29] Naše istraživanje pokazalo je da većina ispitanika razumije učinke ASK-a, prepoznajući njegovu ulogu u razrjeđivanju krvi, poboljšanju cirkulacije i prevenciji komplikacija. Moberg i suradnici dodatno ističu da bolesnici s jasnim razumijevanjem terapije redovitije slijede preporuke, što podržavaju i europske smjernice za prevenciju kardiovaskularnih bolesti.[30]

## *Suradnja kardiologa i obiteljskih liječnika*

Naši ispitanici su istaknuli važnost pravovremenog upućivanja kardiolozima u osiguranju adherentnosti, što je u suglasju s preporukama Farmer i suradnika

koji navode da je u cilju ostvarenja najbolje moguće skrbi bolesnika sa srčanim bolestima bitna učinkovita suradnja kardiologa i kliničara primarne zdravstvene zaštite.[31]

### *Povjerenje bolesnika u terapiju i zdravstvene radnike*

Povjerenje u ASK kao provjereni lijek i kvalitetan odnos s liječnikom pozitivno je utjecao na adherentnost uzimanja ASK-a u naših ispitanika. Istraživanje Kersea i suradnika također je pokazalo da bolesnici s većim povjerenjem u svog liječnika imaju veću vjerojatnost dugoročnog pridržavanja terapije.[32] Slično tomu, Vermeire i suradnici ističu da bolesnici koji razumiju racionalnost terapije i primaju jasno obrazloženje od liječnika redovitije uzimaju lijekove.[33]

### *Važnost obavljanja životnih uloga i zadataka*

Ispitanici su u našem istraživanju istaknuli da nastavak obavljanja svakodnevnih zadataka i uloga i poslije AKS-a pozitivno utječe na adherentnost uzimanja ASK-a. Ovi nalazi su u skladu s istraživanjem Gandhija i suradnika koje je pokazalo pozitivnu korelaciju između adherentnosti, kontinuiteta rada i samopoštovanja, sugerirajući da održavanje radnog funkcioniranja povoljno utječe na adherentnost i osjećaj vlastite vrijednosti.[34]

### *Psihosocijalna podrška*

Naši ispitanici su istaknuli važnost podrške obitelji i prijatelja u adherentnosti, što je u suglasju s istraživanjem Gallanta i suradnika koji su pokazali da bolesnici s podrškom obitelji i prijatelja lakše usklađuju terapiju s dnevnim obvezama.[35] Nadalje, DiMatteo naglašava da emocionalna i praktična podrška bliskih osoba smanjuje stres povezan s terapijom, čineći je manje zahtjevnom i povećavajući suradljivost bolesnika.[36]

### *Kognitivna sposobnost bolesnika*

Naši ispitanici su istaknuli negativan utjecaj kognitivnog oštećenja na adherentnost uzimanja ASK-a. Ovi nalazi su u skladu s istraživanjem Smitha, koje pokazuje da su starije osobe s kognitivnim oštećenjem pod povećanim rizikom od neadherentnosti zbog važnosti kognitivnih funkcija u pravilnom upravljanju terapijom.[37]

### *Polifarmacija i multimorbiditet*

Adherentnost naših ispitanika bila je veća pri manjem broju bolesti i propisanih lijekova, dok su polifarmacija i multimorbiditet umanjivali adherentnost zbog složenosti terapije, povećanog rizika od nuspojava i većeg rizika zaboravljanja. Ovi nalazi su u skladu s istraživanjima Frieda i suradnika te Guthriea i suradnika koji ističu važnost racionalizacije terapije kako bi se smanjio teret lijekova i poboljšala adherentnost.[38,39] Scott i suradnici također naglašavaju korist kombiniranih pripravaka u pojednostavljivanju terapije.[40] Nuspojave ASK-a, poput želučanih tegoba i potkožnih krvarenja, dodatno su smanjile adherentnost ispitanika u našem istraživanju, što potvrđuju istraživanja Moberga i suradnika kao i Pratta i suradnika, koji navode da probavne tegobe često dovode do prekida terapije.[30,41]

### *Vrijeme uzimanja lijeka i tehnička podrška (organizatori lijeka)*

Većina ispitanika u našem istraživanju navela je da jutarnje uzimanje ASK-a povećava adherentnost jer rjeđe zaborave uzeti lijek, iako literatura sugerira uzimanje tijekom ručka.[42] Također, tehnička pomagala poput organizatora lijekova značajno su pomogla ispitanicima u redovitom uzimanju terapije. Međutim, Gargioni ističe da, iako različita tehnička podrška može poboljšati adherentnost, potpuni ishod njezina korištenja ovisi i o drugim aspektima kao što su sami bolesnici, njihovi njegovatelji, ljekarnici i liječnici te drugi.[43]

### *Trajanje i vrsta konzultacije te dostupnost i kontinuitet skrbi*

Edukacija bolesnika o lijekovima ključna je za poboljšanje adherentnosti.[44] Međutim, ispitanici su u našem istraživanju istaknuli da kratko trajanje konzultacija često onemogućuje detaljnu edukaciju, što može dovesti do nerazumijevanja važnosti terapije i smanjene adherentnosti. Ovaj problem prisutan je i u drugim europskim zemljama. Dostupnost i kontinuitet skrbi kao i dobar odnos s liječnikom sukladno iskustvu naših ispitanika povećavaju povjerenje bolesnika u terapiju, što je u suglasju s rezultatima istraživanja De Geesta i Sabatea koji potvrđuju da nedostatak dostupnosti i kontinuiteta skrbi negativno utječe na adherentnost.[45]

Ispitanici su u našem istraživanju istaknuli da mogućnost različitih oblika konzultacija (u ordinaciji, telefonom i e-poštom) pozitivno utječu na adherentnost, što je u suglasju s drugim istraživanjima. Osobni susreti omogućuju izravnu komunikaciju, procjenu neverbalnih signala i izgradnju povjerenja, što je ključno za adherentnost.[44] Telefonske konzultacije nude praktičnost i učinkovite su za naknadnu skrb, dok komunikacija e-poštom poboljšava pristupačnost i omogućuje bolesnicima da se naknadno oslone na pisane informacije.[46]

Naši ispitanici su naglasili važnost dosljednih i jasnih savjeta svih zdravstvenih profesionalaca u osiguravanju adherentnosti. Nedvosmislene upute povećavaju razumijevanje i pridržavanje terapijskih planova, a učinkovite komunikacijske strategije, poput aktivnog slušanja i adresiranja briga bolesnika, mogu značajno poboljšati adherentnost.[47]

Još jednom je istaknuta važnost kvalitete komunikacije i uspostave povjerenja između bolesnika i obiteljskog liječnika za osiguranje adherentnosti. Prilagodba načina konzultacija individualnim potrebama bolesnika, osiguranje dosljednih i jasnih savjeta te dovoljnog vremena za konzultacije mogu poboljšati zdravstvene ishode. Osiguravanje različitih oblika konzultacija, kontinuirane edukacije i dostupnosti zdravstvene skrbi ključno je za poboljšanje adherencije i ukupnih ishoda liječenja.

## Zaključci

Istraživanje je pokazalo da je kontinuirana, individualizirana edukacija bolesnika njemu razumljivim jezikom, jednoznačnim informacijama ključna za poboljšanje adherentnosti na terapiju ASK-om. Jasno razumijevanje učinaka lijeka, njegovih koristi i mogućih nuspojava potiče bolesnike na redovito uzimanje terapije. Povjerenje u liječnika i izgrađen terapeutski odnos također doprinose adherentnosti, jer su bolesnici koji vjeruju svom liječniku skloniji pridržavanju propisane terapije. Podrška obitelji i okoline dodatno doprinosi adherentnosti, jer emocionalna i praktična podrška smanjuje stres povezan s terapijom te zajedno s tehničkom podrškom (poput organizatora lijekova) olakšava usklađivanje s dnevnim obvezama uz smanjenje mogućnosti zaboravljanja lijeka.

S druge strane, polifarmacija i multimorbiditet predstavljaju izazove za adherentnost. Povećan broj lijekova i bolesti mogu dovesti do zaboravljanja doza ili poteškoća u usklađivanju terapije s dnevnim rutinama. Nuspojave ASK-a poput želučanih tegoba također mogu umanjiti adherentnost, jer bolesnici mogu smatrati terapiju neugodnom ili štetnom. Kognitivni status bolesnika potrebno je redovito procjenjivati jer njegovo oštećenje može doprinijeti nepravilnom uzimanju lijekova. Kratko trajanje konzultacija s liječnikom može ograničiti mogućnost detaljne edukacije o terapiji te zajedno s neujednačenim preporukama od zdravstvenih profesionalaca može negativno utjecati na adherentnost.

Za poboljšanje adherentnosti preporučuje se individualizirani pristup svakom bolesniku, koji uključuje detaljnu, kontinuiranu edukaciju o terapiji bolesniku razumljivim jezikom, izgradnju dobrog odnosa s obiteljskim liječnikom, temeljenog na povjerenju, poštovanju i otvorenoj komunikaciji. Potiče se pružanje podrške od obitelji i okoline kao i osiguranje tehničke podrške uz smanjenje broja propisanih lijekova kada je to moguće. Osiguranje dostatnog vremena po konzultaciji, različitih oblika konzultacija te dostupnosti i kontinuiteta skrbi uz suradnju primarne i sekundarne zdravstvene zaštite također doprinosi adherentnosti uzimanja ASK-a.

## INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

## INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

## DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: MB, ZOA, GP
Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: MB, GP
Pisanje prve verzije rada: MB, GP
Kritička revizija: MB, ZOA, IK, BT, NB, GP

## LITERATURA


1. *Bansilal S, Castellano JM, Fuster V.* Global burden of CVD: focus on secondary prevention of cardiovascular disease. Int J Cardiol. 2015;201(Suppl 1):S1–7. doi: 10.1016/S0167-5273(15)31026-3.
2. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2023.– tablični podaci (Stanovništvo i vitalni događaji) [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2024. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/statisticki-podaci/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2023-g-tablicni-podaci/ [Pristupljeno 30. prosinca 2024.].
3. *Hennekens CH, Schneider WR.* The need for wider and appropriate utilization of aspirin and statins in the treatment and prevention of cardiovascular disease. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2008;6(1):95-107. doi: 10.1586/14779072.6.1.95.
4. *Hennekens CH.* Update on aspirin in the treatment and prevention of cardiovascular disease. Am J Manag Care. 2002;8(22 Suppl):S691-700.
5. *Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M i sur.*, ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: Eur Heart J. 2022;43(42):4468. doi: 10.1093/eurheartj/ehac458.
6. *Ittaman SV, VanWormer JJ, Rezkalla SH.* The role of aspirin in the prevention of cardiovascular disease. Clin Med Res. 2014;12(3–4):147-54. doi: 10.3121/cmr.2013.1197.
7. *VanWormer JJ, Greenlee RT, McBride PE, Peppard PE, Malecki KC, Che J i sur.* Aspirin for primary prevention of CVD: are the right people using it? J Fam Pract. 2012;61(9):525-32.
8. *Halvorsen S, Jortveit J, Hasvold P, Thuresson M, Øie E.* Initiation of and long-term adherence to secondary preventive drugs after acute myocardial infarction. BMC Cardiovasc Disord. 2016;16:115. doi: 10.1186/s12872-016-0283-6.
9. *Sabate E.* WHO Adherence Meeting Report. Geneva: World Health Organization; 2001.
10. *Haynes RB, McDonald HP, Garg AX.* Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. JAMA. 2002;288(22):2880-3. doi: 10.1001/jama.288.22.2880.
11. *Burnier M.* Medication adherence and persistence as the cornerstone of effective anti hypertensive therapy. Am J Hypertens. 2006;19:1190–6. Dostupno na: https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.04.006
12. *Osterberg L, Blaschke T.* Adherence to medication. N Engl J Med. 2005;353(5):487-97. doi: 10.1056/NEJMra050100.
13. *Green J, Thorogood N.* Qualitative methods for health research. 3. izd. London: Sage Publications; 2014.
14. *Halmi A.* Strategije kvalitativnih istraživanja u primijenjenim društvenim znanostima. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2005.

15. *Lindgren BM, Lundman B, Graneheim UH.* Abstraction and interpretation during the qualitative content analysis process. Int J Nurs Stud. 2020;108:103632. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2020.103632.
16. *Kvale S.* Interviews: An introduction to Qualitative Research Interviewing. Newbury Park, CA: Sage; 1996.
17. *Pope C, Ziebland S, Mays N.* Qualitative research in health care. Analysing qualitative data. BMJ. 2000;320(7227):114-6. doi: 10.1136/bmj.320.7227.114.
18. *Cavanagh S.* Content analysis: concepts, methods and applications. Nurse Res. 1997;4(3):5-16. doi: 10.7748/nr.4.3.5.s2.
19. *Navaratnam K, Alfirevic Z, Pirmohamed M, Alfirevic A.* How important is aspirin adherence when evaluating effectiveness of low-dose aspirin? Eur J Obstetr Gynecol Reprod Biol. 2017;219:1-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.10.004.
20. *Djatche LM, Varga S, Lieberthal RD.* Cost-Effectiveness of Aspirin Adherence for Secondary Prevention of Cardiovascular Events. Pharmacoecon Open. 2018;2(4):371-80. doi: 10.1007/s41669-018-0075-2.
21. *Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M i sur.*; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur J Prev Cardiol. 2022;29(1):5-115. doi: 10.1093/eurjpc/zwab154.
22. *Brown MT, Bussell J, Dutta S, Davis K, Strong S, Mathew S.* Medication Adherence: Truth and Consequences. Am J Med Sci. 2016;351(4):387-99. doi: 10.1016/j.amjms.2016.01.010.
23. *Stewart M, Brown B, Weston W, McWhinney I, McWilliam C, Freeman T.* Patient-centered medicine: transforming the clinical method. Oxon: Radcliffe Medical Press; 2003.
24. *Arlt AD, Nestoriuc Y, Rief W.* Why current drug adherence programs fail: addressing psychological risk factors of nonadherence. Curr Opin Psychiatry. 2017;30:326-33.
25. *Easthall C, Taylor N, Bhattacharya D.* Barriers to medication adherence in patients prescribed medicines for the prevention of cardiovascular disease: a conceptual framework. Int J Pharm Pract. 2019;27(3):223-31. doi: 10.1111/ijpp.12491.
26. *Seabury SA, Dougherty JS, Sullivan J.* Medication adherence as a measure of the quality of care provided by physicians. Am J Manag Care. 2019;25(2):78-83.
27. *Heisler M, Bouknight RR, Hayward RA, Smith DM, Kerr EA.* The relative importance of physician communication, participatory decision making, and patient understanding in diabetes self-management. J Gen Intern Med. 2002;17(4):243-52. doi: 10.1046/j.1525-1497.2002.10905.x.
28. *Zullig LL, Mendys P, Bosworth HB.* Medication adherence: A practical measurement selection guide using case studies. Patient Educ Couns. 2017;100(7):1410-4. doi: 10.1016/j.pec.2017.02.001.
29. *De Geest S, Sabaté E.* Adherence to long-term therapies: evidence for action. Eur J Cardiovasc Nurs. 2003;2(4):323. doi: 10.1016/S1474-5151(03)00091-4.
30. *Moberg C, Naesdal J, Svedberg LE, Duchateau D, Harte N.* Impact of gastrointestinal problems on adherence to low-dose acetylsalicylic Acid: a quantitative study in patients with cardiovascular risk. Patient. 2011;4(2):103-13. doi: 10.2165/11589200-000000000-00000.
31. *Farmer SA, Casale PN, Gillam LD, Rumsfeld JS, Erickson S, Kirschner NM i sur.* Payment Reform to Enhance Collaboration of Primary Care and Cardiology: A Review. JAMA Cardiol. 2018;3(1):77-83. doi: 10.1001/jamacardio.2017.4308.
32. *Kerse N, Buetow S, Mainous AG 3rd, Young G, Coster G, Arroll B.* Physician-patient relationship and medication compliance: a primary care investigation. Ann Fam Med. 2004;2(5):455-61. doi: 10.1370/afm.139.
33. *Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J.* Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. J Clin Pharm Ther. 2001;26(5):331–42.
34. *Gandhi S, Pavalur R, Thanapal S, Parathasarathy NB, Desai G, Bhola P i sur.* Medication Adherence, Work Performance and Self-Esteem among Psychiatric Patients Attending Psychosocial Rehabilitation Services at Bangalore, India. Indian J Psychol Med. 2014;36(4):392-6. doi: 10.4103/0253-7176.140724.
35. *Gallant MP.* The influence of social support on chronic illness self-management: a review and directions for research. Health Educ Behav. 2003;30(2):170-95. doi: 10.1177/1090198102251030.
36. *DiMatteo MR.* Evidence-based strategies to foster adherence and improve patient outcomes. J Am Acad Phys Assist. 2004;17(11):18-21.
37. *Smith D, Lovell J, Weller C, Kennedy B, Winbolt M, Young C i sur.* A systematic review of medication non-adherence in persons with dementia or cognitive impairment. PLoS One. 2017;12(2):e0170651. doi: 10.1371/journal.pone.0170651.
38. *Fried TR, O'Leary J, Towle V, Goldstein MK, Trentalange M, Martin DK.* Health outcomes associated with polypharmacy in community-dwelling older adults: a systematic review. J Am Geriatr Soc. 2014;62(12):2261-72. doi: 10.1111/jgs.13153.
39. *Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T.* The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. BMC Med. 2015;13:74. doi: 10.1186/s12916-015-0322-7.
40. *Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D i sur.* Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. JAMA Intern Med. 2015;175(5):827-34. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0324.
41. *Pratt S, Thompson VJ, Elkin EP, Næsdal J, Störstadius E.* The impact of upper gastrointestinal symptoms on nonadherence to, and discontinuation of, low-dose acetylsalicylic acid in patients with cardiovascular risk. Am J Cardiovasc Drugs. 2010;10(5):281-8. doi: 10.2165/11584410-000000000-00000.
42. *Guo W, Lu W, Xu Y, Wang L, Wei Q, Zhao Q.* Relationship between Adverse Gastric Reactions and the Timing of Enteric-Coated Aspirin Administration. Clin Drug Investig. 2017;37(2):187-93. doi: 10.1007/s40261-016-0474-z.
43. *Gargioni L, Fogli D, Baroni P.* A Systematic Review on Pill and Medication Dispensers from a Human-Centered Perspective. J Healthc Inform Res. 2024;8(2):244-85. doi: 10.1007/s41666-024-00161-w.
44. *Dolovich L, Nair K, Sellors C, Lohfeld L, Lee A, Levine M.* Do patients' expectations influence their use of medications? Qualitative study. Can Fam Phys. 2008;54(3):384-93.
45. *De Geest S, Sabaté E.* Adherence to long-term therapies: evidence for action. Eur J Cardiovasc Nurs. 2003;2(4):323. doi: 10.1016/S1474-5151(03)00091-4.
46. *Wu D, Jin B, Li J, Chen T, Gu T.* The impact of whole-process visualization collaborative nursing discussions education on perioperative symptoms and emotional well-being in radical prostatectomy patients. Int Urol Nephrol. 2024;56(10):3259-68. doi: 10.1007/s11255-024-04088-4.
47. *Lyons I, Barber N, Raynor DK, Wei L.* The Medicines Advice Service Evaluation (MASE): a randomised controlled trial of a pharmacist-led telephone based intervention designed to improve medication adherence. BMJ Qual Saf. 2016;25(10):759-69. doi: 10.1136/bmjqs-2015-004670.

Liječ Vjesn 2025;147:257–264
https://doi.org/10.26800/LV-147-7-8-3

Izvorni rad | Original article

# Dvadeset godina rada Savjetovališta za promicanje spolnog zdravlja Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo

## Twenty years of work of the Counselling Centre for Sexual Health Promotion of the Croatian Institute of Public Health

Diana Jovičić Burić[1]✉, Lana Kasumović[1], Sanja Musić Milanović[1,2]

[1] Hrvatski zavod za javno zdravstvo
[2] Škola narodnog zdravlja "Andrija Štampar", Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

**Deskriptori**
SPOLNO ZDRAVLJE; PROMICANJE ZDRAVLJA; JAVNO ZDRAVSTVO; ANONIMNO TESTIRANJE; SAVJETOVANJE – statistički podatci; BRZI DIJAGNOSTIČKI TESTOVI – metode; HIV INFEKCIJE – epidemiologija; SIFILIS – epidemiologija; SPOLNO PRENOSIVE BOLESTI – epidemiologija; HEPATITIS B – epidemiologija; HEPATITIS C – epidemiologija; HRVATSKA - epidemiologija

**SAŽETAK.** *Cilj:* Savjetovalište za promicanje spolnog zdravlja Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) otvoreno je kao Centar za dobrovoljno savjetovanje i testiranje (CST) na HIV u studenom 2004. godine. Cilj ovog rada je opisati dvadesetogodišnji rad centra CST HZJZ-a – Savjetovališta za promicanje spolnog zdravlja. *Materijali i metode:* U ovom radu analizirani su podatci: spol, dob, rizično (spolno) ponašanje i rezultati testiranja za 9.612 korisnika. U statističkoj analizi korištene su metode deskriptivne statistike kao apsolutni brojevi i udjeli. *Rezultati:* U bazu Savjetovališta za promicanje spolnog zdravlja HZJZ-a u razdoblju od 9. studenog 2004. do 31. prosinca 2024. upisano je ukupno 9.612 korisnika. Prema raspodjeli po spolu veći je udio korisnika muškog spola, njih 65,6%, dok je korisnika ženskog spola bilo 33,9%, a za 0,5% spol nije zabilježen. Zabilježeno je ukupno 73 pozitivnih nalaza na HIV, 78 na HBV, 26 na HCV i 125 na sifilis. *Zaključci:* Rezultati rada Savjetovališta za promicanje spolnog zdravlja HZJZ-a prikazani u ovom radu potvrđuju kako se osim infekcije HIV-om ne smiju zanemariti niti druge spolno prenosive infekcije koje su po pojavnosti u Europi i svijetu i češće od HIV-a, te se ulaganja i jačanje preventivnih aktivnosti u području spolnog i reproduktivnog zdravlja trebaju usmjeriti na širenje usluga.

**Descriptors**
SEXUAL HEALTH; HEALTH PROMOTION; PUBLIC HEALTH; ANONYMOUS TESTING; COUNSELING – statistics and numerical data; RAPID DIAGNOSTIC TESTS – methods; HIV INFECTIONS – epidemiology; SYPHYLIS – epidemiology; SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES – epidemiology; HEPATITIS B – epidemiology; HEPATITIS C – epidemiology; CROATIA - epidemiology

**SUMMARY.** *Aim:* The Sexual Health Promotion Counselling Centre of the Croatian Institute of Public Health (CIPH) was opened as a Voluntary Counselling and Testing Centre (VCT) for HIV in November 2004. The aim of this paper is to describe the 20-year work of the VCT of the CIPH – Sexual Health Promotion Counselling Centre. *Materials and methods:* In this paper we analyzed gender, age, risky (sexual) behavior and test results for 9612 users. Descriptive statistics methods were used in statistical analysis, such as absolute numbers and proportions. *Results:* A total of 9612 users were registered in the database of the Sexual Health Promotion Counselling Centre of the CIPH in the period from November 9, 2004, to December 31, 2024. According to distribution by gender, the share of male users is higher, 65.6%, 33.9% are female users, and for 0.5 % of users gender wasn't recorded. A total of 73 positive tests for HIV, 78 for HBV, 26 for HCV and 125 for syphilis were registered. *Conclusions:* CIPH Sexual Health Promotion Counselling Center work results presented in this paper show that, apart from HIV infection, other sexually transmitted infections, which are more common in Europe and the world than HIV infection, should not be neglected, and that investments and strengthening of preventive activities in the field of sexual and reproductive health should be directed towards expanding services.

Centar za dobrovoljno savjetovanje i testiranje na HIV (CST, engl. *Voluntary counselling and testing centre* – VCT; HIV – virus humane deficijencije, engl. *human immunodeficiency virus*) mjesto je gdje se mogu testirati svi oni koji žele saznati svoj HIV-status i gdje pojedinac dobiva podršku savjetnika kroz povjerljiv razgovor: od suočavanja sa stresom testiranja i (moguće) pozitivnog nalaza, pronalaženja rješenja za smanjenje individualnog rizika od HIV-a, ali i drugih spolno prenosivih infekcija (SPI), usvajanja zaštitnih ponašanja do upućivanja na daljnju pomoć po potrebi (medicinsku, psihosocijalnu). Velika vrijednost centra CST jest to što omogućuju istovremeno i besplatnu i anonimnu uslugu savjetovanja i testiranja na HIV.[1]

Rad centara CST temelji se na principima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) „*WHO 5 Cs*" koji dolaze od engleskih riječi *consent, confidentiality, counselling, correct, connection*.[1,2] Navedeni principi su sljedeći:

*Informirani pristanak.* Svaki korisnik CST-a treba biti informiran o procesu savjetovanja i testiranja na

**Rad je napravljen na Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo.**

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Diana Jovičić Burić, dr. med.; https://orcid.org/0000-0002-1748-7914
Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Rockefellerova 12, 10000 Zagreb;
e-pošta: diana.jovicic@hzjz.hr

*Primljeno 17. ožujka 2025., prihvaćeno 16. svibnja 2025.*

HIV te o svom pravu na odbijanje testiranja, odnosno mora dati informirani pristanak na testiranje i savjetovanje (dovoljan je usmeni pristanak).

*Povjerljivost.* Pri savjetovanju u centru CST ono o čemu razgovaraju savjetnik i korisnik ostaje povjerljivo, neće biti otkriveno nikome drugome bez izričitog pristanka korisnika. Pri očuvanju povjerljivosti treba se paziti da se pritom ne pojačava tajnovitost, stigma ili sram.

*Savjetovanje.* Sve bi osobe trebale imati priliku postavljati pitanja u privatnom okruženju. Treba osigurati mehanizme osiguranja i unaprjeđenja kvalitete usluge, primjerice sustavom mentorstva. Za slanje informacija i savjetovanje mogu se koristiti digitalni pristupi: videozapisi, društveni mediji i druge aplikacije ili usluge za mobilne telefone.

*Točnost.* Centri CST trebaju težiti pružanju visokokvalitetnih usluga testiranja, a mehanizmi osiguranja kvalitete mogu uključivati i unutarnje i vanjske mjere nadzora te podršku nacionalnoga referentnog laboratorija te trebaju osigurati postavljanje ispravne dijagnoze.

*Povezivanje.* Pri pružanju usluga savjetovanja i testiranja centar CST treba osigurati i dobru povezanost sa skrbi i liječenjem.

Prvi centri CST u svijetu počeli su se razvijati sredinom osamdesetih godina 20. stoljeća, kada su postali dostupni serološki testovi za detekciju HIV-antitijela. Imajući na umu da se radi o samom početku epidemije/pandemije HIV-a i početaka razvoja svijesti šire populacije o rizicima i mogućnostima zaraze HIV-om, u svom početku centri CST su prvenstveno služili za dijagnostiku simptomatske infekcije i bolju organizaciju liječenja oboljelih. Od tada je značajno porastao broj centara CST u svijetu doprinoseći ranijem otkrivanju HIV-statusa i bržem uključenju u skrb. Prema podatcima Svjetske zdravstvene organizacije 2005. godine samo je 12% osoba u svijetu koje su se htjele testirati na HIV to i moglo.[3] U sljedećim godinama uslijedio je značajan napredak te je prema procjenama za 2019. godinu 79% HIV-pozitivnih osoba u svijetu znalo svoj HIV-status.[4]

Centri CST u Hrvatskoj su otvarani u razdoblju od 2003. do 2006. godine realizacijom programa HIV-2 u okviru projekta Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi *Unapređenje borbe protiv HIV/AIDS-a u Hrvatskoj* (AIDS – sindrom stečene imunodeficijencije, engl. *Acquired Immunodeficiency Syndrome*), uz financijska sredstva Globalnog fonda za AIDS, tuberkulozu i malariju (GFATM).[5] Savjetovalište za promicanje spolnog zdravlja Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) otvoreno je kao centar CST u studenom 2004. godine, tj. mjesto besplatnog i anonimnog testiranja na HIV, ali i na hepatitis B (HBV), hepatitis C (HCV) te sifilis, koja se provode iz uzorka krvi.[5] Od 2023. godine započeto je i testiranje u sklopu javnozdravstvenih kampanja na širi panel spolno prenosivih infekcija metodom PCR iz uzorka urina (klamidija, gonoreja, trichomonas, ureaplazme, mikoplazme).[5]

Algoritam rada Savjetovališta za promicanje spolnog zdravlja HZJZ-a prikazan je na slici 1. Temeljen je na navedenim principima SZO-a[1,2] te je sukladan lokalnim zakonima i propisima.[6,7,8,9,10,11]

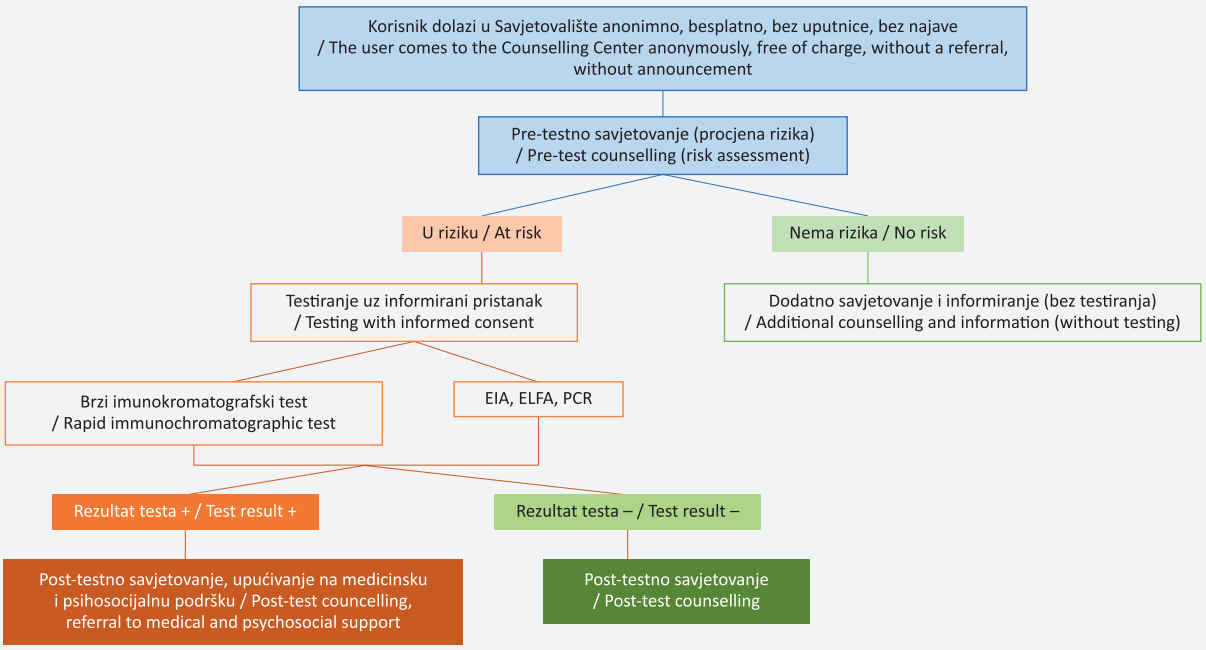
Cilj ovog rada jest opisati dvadesetogodišnji rad centra CST HZJZ-a – Savjetovališta za promicanje spolnog zdravlja.

## Materijali i metode

U ovom radu kao opservacijskoj longitudinalnoj studiji prikazani su podatci baze korisnika Savjetovališta za promicanje spolnog zdravlja HZJZ-a prikupljeni u razdoblju od 9. studenog 2004. do 31. prosinca 2024. Korisnici su Savjetovališta za promicanje spolnog zdravlja svi zainteresirani građani. Dolazak u savjetovalište moguć je u redovnom radnom vremenu te tijekom javnozdravstvenih kampanja kada je redovno radno vrijeme savjetovališta produljeno, bez najave i uputnice, a savjetovanje i testiranje provodi se anonimno pod nasumičnom šifrom. Savjetovalište je u cijelom svom radu imalo radno vrijeme dva dana u tjednu, tako da jedan dan osigurava dostupnost prijepodne (tijekom 2024. to je bilo utorkom od 11 do 15 sati), a drugi dan poslijepodne (tijekom 2024. četvrtkom od 15 do 19 sati). U sklopu Savjetovališta bilo je moguće testiranje na HIV od samog početka njegova rada, potom na hepatitis B (HBV) i hepatitis C (HCV) od 2005. godine te na sifilis od 2009. godine. Testiranje je provođeno prema procjeni rizika od strane savjetnika (liječnika specijalista i educiranih zdravstvenih djelatnika) HZJZ-a imajući u vidu „period prozora" te uz suglasnost samog korisnika za sve punoljetne osobe (18 godina i više), dok je za maloljetne osobe ono bilo moguće uz pratnju roditelja/skrbnika djeteta.

Pri inicijalnom savjetovanju savjetnici ispunjavaju anketni upitnik koji sačinjavaju opći demografski podatci, podatci o izloženosti i rizičnom ponašanju korisnika te odabiru vrste testa koji će se provoditi u bazi podataka pod nasumičnom šifrom za svakog korisnika.

U ovom radu uključeni su podatci testiranja iz kapilarne krvi/seruma na HIV, HBV, HCV i sifilis. Testiranja iz urina na 7 SPI uvedena su tek 2023. godine i to kroz pojedinačne kampanje, a ne kao redovna usluga, te stoga nisu prikazana u ovom radu. Testiranje na HIV, HBV i HCV provođeno je brzim imunokromatografskim testom ili serološkim testovima, a na sifilis samo serološkim testom do lipnja 2024. godine, kada je i za njega uveden brzi imunokromatografski test. Serološki testovi provodili su se u sklopu laboratorija Službe za mikrobiologiju HZJZ-a: HIV p24 Ag/anti HIV1/2, HBsAg i anti-HBc, anti-HCV enzimsko fluo-




Slika 1. Algoritam rada Savjetovališta za promicanje spolnog zdravlja HZJZ-a

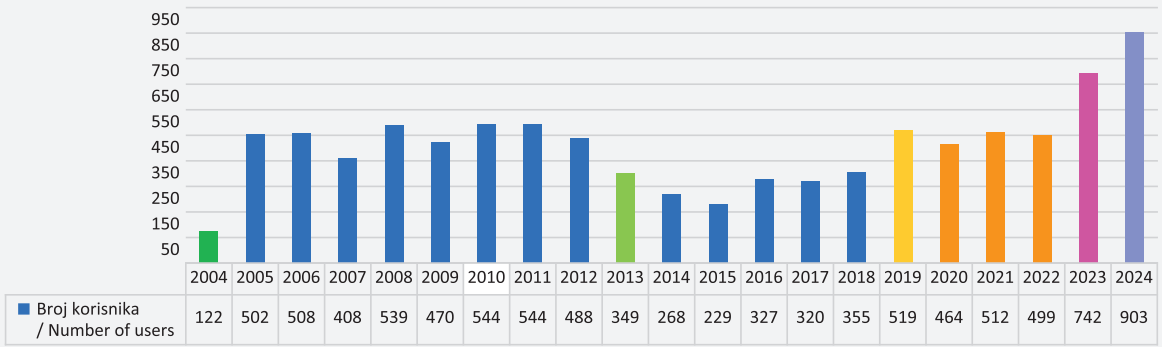
Figure 1. Working algorithm of the Sexual Health Promotion Counselling Centre of the Croatian Institute of Public Health

rescentni test (ELFA, *Mini Vidas, Marcy l'etoile*, Francuska) te sifilis-enzimski povezani imunosorbentni test. S obzirom na vrstu korištenog testa, na sifilis su testirani samo korisnici koji nisu nikada imali infekciju sifilisom. Po provedenom testiranju u bazu su upisani rezultati testa. Podatci su do 2020. godine upisivani u elektroničku bazu podataka u sučelju *Epi info*, a potom u *LimeSurvey*. Za potrebe analize podataka svi upisani podatci prebačeni su u *Microsoft Excel* kako bi se formirala jedna baza. Kako bi bilo moguće spojiti baze, izbačena su pitanja koja nisu bila u svim godinama ili je bilo značajnijih odstupanja u vrsti pitanja i mogućih odgovora te je ujednačeno kodiranje odgovora. U ovom radu analizirani su podatci o spolu, dobi, rizičnom ponašanju i rezultatima testiranja za 9.612 korisnika te neke karakteristike korisnika koji su imali HIV-pozitivan nalaz (spol, muškarci koji imaju spolne odnose s muškarcima – MSM, koinfekcija sifilisom, ranije pozitivan sifilis, broj spolnih partnera). U statističkoj analizi korištene su metode deskriptivne statistike kao apsolutni brojevi i udjeli. Za analizu podataka upotrijebljen je računalni program za tabličnu pohranu i obradu podataka *Microsoft Excel*.

## Rezultati

U bazu Savjetovališta za promicanje spolnog zdravlja HZJZ-a u razdoblju od 9. studenog 2004. do 31. prosinca 2024. upisano je ukupno 9.612 korisnika, od čega je 6.303 (65,6%) njih bilo muškog spola, a 3.262 (33,9%) ženskog spola, dok za preostalih 47 (0,5%) spol nije bio naznačen. Nije se bilježio podatak o transrodnim osobama.

Raspodjela broja korisnika po godinama prikazana je na slici 2. Godine koje su obilježile specifične promjene u radu Savjetovališta ili javnozdravstveno značajne okolnosti označene su drugim bojama kako bi se jasnije prikazale. Tako je 2004. godina, kada je otvoreno Savjetovalište, označena zelenom bojom. Savjetovalište je otvoreno u studenom, zbog čega je i broj korisnika te godine (N 112) manji u odnosu na druge godine praćenja. Godine 2013. (svijetlozelena boja) Savjetovalište započinje s radom u sklopu Službe za promicanje zdravlja. Broj korisnika je od 2011. do 2015. bio u kontinuiranom padu te je 2015. godine zabilježen najmanji broj korisnika (N 229) u ukupnom praćenju osim godine otvaranja koja nije bila cjelovita. Godine 2019. Savjetovalište je po prvi put aktivno obilježilo Europski tjedan testiranja na HIV (ETW) krajem studenog, ususret 1. prosincu – Svjetskom danu borbe protiv AIDS-a (ljubičasta boja). Provedena je medijska javnozdravstvena kampanja pod sloganom *Nema maženja bez paženja* te je Savjetovalište radilo povećanim obujmom rada (svih radnih dana u periodu obilježavanja). Navedeno je rezultiralo većom vidljivošću rada Savjetovališta i boljom osviještenošću o važnosti testiranja te stoga 2019. godine bilježimo porast broja korisnika (N 519) u odnosu na 2018. godinu (N 355). Od 2020. do 2022. godine uslijedio je period pandemije COVID-19 (narančasta boja), no unatoč




Slika 2. Raspodjela broja korisnika Savjetovališta od 9. studenog 2004. do 31. prosinca 2024.
Figure 2. Distribution of the number of users of the Counselling Centre from November 9, 2004, to December 31, 2024

Tablica 1. Udio korisnika Savjetovališta po spolu
Table 1. Share of users of the Counselling Centre by gender

| Spol / Gender | N | % |
|---|---|---|
| M | 6.303 | 65,6 |
| Ž / F | 3.262 | 33,9 |
| Nepoznato / Unknown | 47 | 0,5 |
| Ukupno / Total | 9.612 | 100 |

Tablica 2. Raspodjela korisnika Savjetovališta po dobi
Table 2. Distribution of Counselling Center users by age

| Dob / Age | N | % |
|---|---|---|
| Do 18 / Up to 18 | 41 | 0,4 |
| 18 – 24 | 2.650 | 27,6 |
| 25 – 44 | 5.899 | 61,4 |
| 45 – 64 | 901 | 9,4 |
| 65+ | 76 | 0,8 |
| Nepoznato / Unknown | 45 | 0,5 |
| Ukupno / Total | 9.612 | 100 |

tomu Savjetovalište je nastavilo s radom kao i s obilježavanjem ETW-a te je broj korisnika u tom periodu bio tek nešto manji u odnosu na 2019. godinu (N 464 – 512). Pandemija COVID-19 završava u svibnju 2023. godine odlukom SZO-a, a potom i epidemija u Hrvatskoj odlukom Vlade Republike Hrvatske.[13]

Savjetovalište je nastavilo s jačanjem rada i širenjem mogućnosti usluge. Osim obilježavanja ETW-a u 2023. godini (ružičasta boja) provedena je i javnozdravstvena kampanja *Znanje pobjeđuje – Imam li SPI?* od 5. lipnja do 28. srpnja, te je tada po prvi put omogućeno i anonimno i besplatno (bez uputnice) savjetovanje i testiranje na 7 SPI iz uzorka urina (SPI uzrokovane mikrobiološkim uzročnicima *Chlamydia trachomatis,*

Tablica 3. Rizično ponašanje korisnika savjetovališta (N = 9.612)
Table 3. Risky behavior of he Counselling Centre users (N = 9612)

| | Heteroseksualni spolni odnos bez zaštite / Unprotected heterosexual intercourse | Homoseksualni spolni odnos bez zaštite / Unprotected homosexual intercourse | IV korisnici droga / IV drug users |
|---|---|---|---|
| N | 6.359 | 1.837 | 168 |
| % | 66,2 | 19,1 | 1,7 |

*Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium*).[14]

U 2024. godini (ljubičasta boja) pokrenuto je obilježavanje nacionalnog Tjedna spolnog zdravlja od 10. do 14. lipnja u kojem je također bio povećan obujam rada Savjetovališta, provođeno je i testiranje na 7 SPI, te je nastavljeno s obilježavanjem ETW-a. Kao rezultat navedenih aktivnosti 2024. godine je zabilježen najveći broj korisnika (N 903) od početka rada.

Prema raspodjeli po spolu veći je udio korisnika muškog spola, njih 65,6%, dok je korisnika ženskog spola bilo 33,9% (tablica 1).

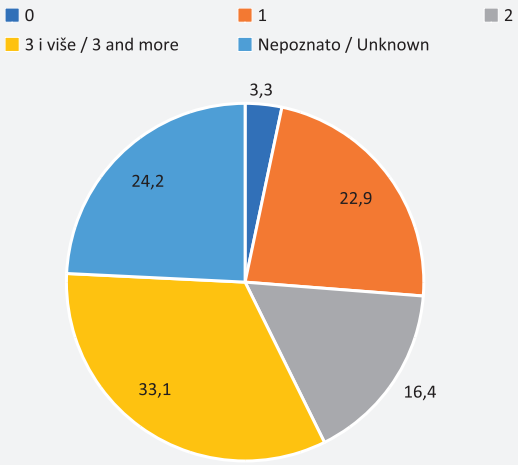
Raspodjela po dobi prikazana je u tablici 2. Najveći udio korisnika bio je dobi od 25 do 44 godine, njih 61,4%, te od 18 do 24 godine, njih 27,6%.

U procjeni rizika korisnika bilježila se vrsta rizičnog ponašanja. Broj i udio korisnika Savjetovališta u kojih je zabilježena pojedina vrsta rizičnog ponašanja prikazan je u tablici 3. Najveći udio korisnika imao je heteroseksualni spolni odnos bez zaštite (66,2%), potom homoseksualni spolni odnos bez zaštite (19,1%), a najmanji udio činili su intravenski (IV) korisnici droga (1,7%).

Udio korisnika prema broju spolnih partnera u posljednjih dvanaest mjeseci prikazan je na slici 3. Budu-

ći da navedeno pitanje nije obvezno u upitniku, vidljiv je veći udio korisnika s nepoznatim brojem spolnih partnera, njih 24,2%. Samo jednoga spolnog partnera u posljednjih dvanaest mjeseci imalo je 22,9% korisnika, dva spolna partnera imalo je njih 16,4%, dok je tri i više spolnih partnera imao svaki treći korisnik (33,1%).

U dvadeset godina rada Savjetovališta (do 31. prosinca 2024.) zabilježena su ukupno 73 pozitivna nalaza na HIV, 78 na HBV, 26 na HCV i 125 na sifilis. Raspodjela broja pozitivnih nalaza korisnika prema vrsti infekcije i godini testiranja prikazana je na slici 4. Broj pozitivnih HIV-nalaza pokazuje varijabilnost kroz godine (0 – 8), najveći broj pozitivnih nalaza bio je 2013. godine u osam korisnika. Pozitivni nalazi na HBV-infekciju bilježe pad od 2017. godine, kada je zabilježeno deset pozitivnih nalaza. U razdoblju 2021. – 2023. bio je zabilježen po jedan pozitivan HBV-nalaz, a 2024. godine nije zabilježen niti jedan.




Slika 3. Udio korisnika Savjetovališta po broju spolnih partnera u posljednjih 12 mjeseci
Figure 3. Share of users of the Counselling Centre by number of sexual partners in the last 12 months

Tablica 4. Karakteristike HIV pozitivnih korisnika testiranih u Savjetovalištu za promicanje zdravlja HZJZ-a, od studenog 2004. do kraja 2024. (N = 73)
Table 4. Characteristics of HIV-positive users tested at the Health Promotion Counselling Center of the CIPH, November 2004 – end of 2024 (N = 73)

| | N | % |
|---|---|---|
| Spol (M) / Gender (M) | 70 | 95,9 |
| MSM | 53 | 72,6 |
| pozitivan sifilis u prošlosti / positive syphilis in the past | 3 | 4,1 |
| pozitivan sifilis testiran kada i HIV / syphilis tested positive at the same time as HIV | 11 | 15,1 |
| tri i više spolnih partnera u posljednjih 12 mjeseci / 3 and more sexual partners in the last 12 months | 37 | 58,7 |

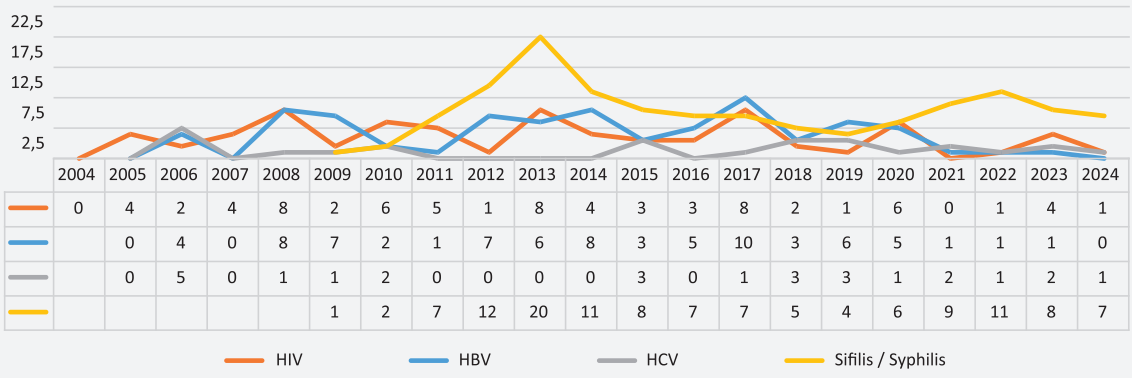
Broj pozitivnih nalaza na HCV pokazuje varijabilnost kroz godine s rasponom od 0 do 5 pozitivnih nalaza. U zadnjih pet godina bilježi se stagnacija s jednim do dva pozitivna HCV-nalaza.

Najveći broj pozitivnih nalaza zabilježen je za sifilis s rasponom od jednoga do dvadeset pozitivnih nalaza. Vidljiva je ciklička pojava povećanog broja infekcija sifilisom. Od 2009. do 2013. godine bilježi se porast, a zatim pad do 2019. godine (četiri pozitivna nalaza), nakon čega slijedi ponovno porast do 2022. godine s jedanaest pozitivnih nalaza.

Karakteristike korisnika u kojih je zabilježen pozitivan HIV-test navedene su u tablici 4.

## Rasprava

U ovom radu prikazane su aktivnosti i razvoj Savjetovališta za promicanje spolnog zdravlja HZJZ-a kroz dvadeset godina uz prikaz karakteristika korisnika.




| | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HIV | 0 | 4 | 2 | 4 | 8 | 2 | 6 | 5 | 1 | 8 | 4 | 3 | 3 | 8 | 2 | 1 | 6 | 0 | 1 | 4 | 1 |
| HBV | | 0 | 4 | 0 | 8 | 7 | 2 | 1 | 7 | 6 | 8 | 3 | 5 | 10 | 3 | 6 | 5 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| HCV | | 0 | 5 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 1 | 3 | 3 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 |
| Sifilis / Syphilis | | | | | | 1 | 2 | 7 | 12 | 20 | 11 | 8 | 7 | 7 | 5 | 4 | 6 | 9 | 11 | 8 | 7 |

Slika 4. Raspodjela broja korisnika s pozitivnim testom prema vrsti infekcije i godini testiranja
Figure 4. Distribution of the number of users with positive test results by type of infection and year of testing

Prema prikazanim rezultatima uočava se značajna uloga javnozdravstvenih aktivnosti i kampanja u povećanju vidljivosti i javljanju na testiranje, kao i rastući interes za uslugama savjetovanja i testiranja te potrebe za njihovim proširenjem.

Jedan od glavnih motiva za otvaranje Savjetovališta jest njegovo djelovanje kao centra CST i odgovor prije svega na pandemiju HIV-a/AIDS-a. Cilj okončanja AIDS-a kao prijetnje javnom zdravlju postavljen je i u okviru Agende održivog razvoja (SDG)[14] i zajedničkog programa Ujedinjenih naroda za HIV/AIDS (UNAIDS). Nakon ciljeva 90 – 90 – 90 oni su 2014. godine pokrenuli nove ciljeve 95 – 95 – 95 do 2030. godine: dijagnosticirati 95% svih HIV-pozitivnih osoba, osigurati antiretrovirusnu terapiju (ART) za 95% dijagnosticiranih i postići supresiju virusa za 95% liječenih do 2030. godine.[15] Kroz više od četrdeset godina borbe učinjeni su pozitivni pomaci prema okončanju pandemije HIV/AIDS-a i postizanju ciljeva održivog razvoja. Ipak, HIV-infekcija i dalje predstavlja značajan javnozdravstveni problem. Prema podatcima UNAIDS-a krajem 2020. godine 84% osoba koje žive s HIV-om znalo je svoj HIV-status, 87% osoba koje žive s HIV-om koje su znale svoj HIV-status dobivalo je ART, a 90% osoba na liječenju imalo je učinkovitu supresiju virusa.[16] Naizgled male praznine do ostvarenja ciljeva 90 – 90 – 90 postavljenih do 2020. znače s druge strane više od jedne četvrtine (27%) ljudi koji žive s HIV-om u svijetu koji nisu uključeni u liječenje, a približno jedna trećina nije postigla supresiju virusa, a uz to treba imati na umu i razlike u određenim regijama svijeta te unutar subpopulacija, uključujući djecu, mlade i muškarce.[16]

Kvalitetno epidemiološko praćenje HIV/AIDS-a u Hrvatskoj omogućeno je osnivanjem Nacionalnog registra osoba oboljelih od HIV-infekcije i AIDS-a HZJZ-a još 1985. godine te uz zakonsku regulaciju i obvezu prijave infekcije HIV/AIDS-om u Hrvatskoj za sve liječnike koji dijagnosticiraju zaraznu bolest, na svim razinama zdravstvene zaštite u Republici Hrvatskoj (RH) u okviru nacionalnog nadzora nad zaraznim bolestima.[6,7,17,18] Mali broj pozitivnih slučajeva na HIV zabilježenih u Savjetovalištu za promicanje spolnog zdravlja HZJZ-a prati podatke niske pojavnosti Nacionalnog registra osoba oboljelih od HIV-infekcije i AIDS-a HZJZ-a, kao i zabilježena dominantna pojavnost u MSM populaciji. Prema podatcima Nacionalnog registra osoba oboljelih od HIV-infekcije i AIDS-a od početaka praćenja do 2015. godine bilježio se blagi trend porasta novodijagnosticiranih osoba (2015. je zabilježen najveći broj novih prijava HIV/AIDS-a – 117), a potom pad sve do 2022. godine.[19] Blagi trend porasta novodijagnosticiranih slučajeva infekcije HIV-om u razdoblju od 2003. do 2015. godine dijelom možemo objasniti upravo uspješnijim otkrivanjem infekcije većom dostupnošću testiranja otkako su od 2003. do 2006. godine otvoreni centri CST osim u HZJZ-u i u županijskim zavodima za javno zdravstvo, zatvorskom sustavu (Zatvorska bolnica u Zagrebu) te Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević" te je anonimno testiranje bilo dostupno u osam gradova u Hrvatskoj (Zagrebu, Puli, Rijeci, Splitu, Zadru, Osijeku, Slavonskom Brodu, Dubrovniku).[19] Što se tiče podataka o HBV-u, HCV-u i sifilisu, broj pozitivnih nalaza u Savjetovalištu za promicanje spolnog zdravlja HZJZ-a po godinama također prati promjene broja oboljelih zabilježenih prema prijavama zaraznih bolesti.[20–22]

Ovi podatci kao i rezultati rada Savjetovališta za promicanje spolnog zdravlja prikazani u ovom radu potvrđuju kako su razvoj i osnivanje centara CST od početka pandemije HIV/AIDS-a značajno doprinijeli osvještavanju o važnosti testiranja, pravovremenom otkrivanju infekcije kao i uključenju u skrb.[23]

Osim što se rezultati rada centara CST i savjetovališta mogu oslikavati u podatcima registra, isto tako i podatci registra mogu nam pružiti i smjernice za daljnji razvoj preventivnih mjera i aktivnosti.

Pojavnost infekcije HIV-om u Hrvatskoj je bila i zadržala se na niskoj razini. U razdoblju od 2019. do 2023. godine prosječan broj godišnjih novodijagnosticiranih slučajeva HIV-a/AIDS-a bio je 93 (raspon 75 – 113), što sa stopom od 2,9 na 100.000 stanovnika Hrvatsku svrstava među zemlje s niskom učestalošću HIV-infekcije (3,7/100.000 prosjek je za zemlje EU/EEA u 2021. godini). Ono što se bilježi zadnjih godina jest porast broja oboljelih od HIV-infekcije u Republici Hrvatskoj[19] s jedne strane, a pad novodijagnosticiranih slučajeva HIV/AIDS-a s druge strane. To se povezuje s migracijom stranih državljana u zemlju i/ili osobama koje od prije imaju HIV-pozitivan status. U 2023. godini osobe s prethodno poznatom dijagnozom činile su gotovo 33% među oboljelima od HIV-a u Hrvatskoj u odnosu na ukupan broj za 2023. godinu[19], a udio s prethodno postavljenom dijagnozom infekcije HIV-om u 2024. bio je 39,7%. Navedeno je u skladu s podatcima Državnog zavoda za statistiku, budući da se posljednjih godina u Hrvatskoj bilježi velik udio osoba doseljenih iz inozemstva[24], a unazad nekoliko godina posebno je porastao broj doseljenih osoba iz zemalja Azije i Afrike. Tako je primjerice, 2019. godine iz Azije doseljeno 3.084, a iz Afrike 139 osoba, dok je 2023. godine zabilježeno 17.923 doseljene osobe iz Azije te 1.673 osobe iz Afrike. Također, velik broj doseljenih osoba iz inozemstva došao je i iz Ukrajine (13.101 osoba 2023. godine).[24]

Stoga, u cilju održavanja niske pojavnosti HIV-infekcije nužno je daljnje ulaganje u javnozdravstvene aktivnosti osvještavanja o ostvarivanju pozitivnih partnerskih odnosa, mogućnostima zaštite, cijeplje-

nja, korištenja predekspozicijske profilakse kao i postekspozicijske profilakse, a potom i o mogućnostima testiranja te smanjenju stigme vezane uz spolno prenosive infekcije, ali i spolno i reproduktivno zdravlje općenito. Također, nužnost je i potreba za ovim aktivnostima i u odgovoru na raširenost drugih SPI (posebice gonoreje i sifilisa) te njihov porast u Europi[25] koji se jednim dijelom objašnjava porastom upuštanja u nezaštićene spolne odnose (manja upotreba kondoma).[25,26]

## Zaključci

Rezultati dugogodišnjeg rada Savjetovališta za promicanje spolnog zdravlja HZJZ-a potvrđuju važnu ulogu centara CST i savjetovališta te doprinos i značaj javnozdravstvenih kampanja u kreiranju društva otvorenog za razgovor o temama spolnog i reproduktivnog zdravlja kao i smanjenju stigme vezano uz testiranje na SPI. Značajan udio osoba muškog spola te MSM osoba u populaciji osoba s dobivenim HIV-pozitivnim nalazom upućuje kako je u planiranju preventivnih aktivnosti i dalje nužno poseban naglasak stavljati na ove ključne populacije. SPI i dalje predstavljaju javnozdravstveni problem kako u svijetu tako i u Hrvatskoj te se ističe potreba za širenjem usluga u okviru rada centara CST i savjetovališta kroz ulaganja u usluge testiranja kao i u provedbu javnozdravstvenih aktivnosti i edukacija usmjerenih na podizanje osviještenosti o spolnom i reproduktivnom zdravlju.

## INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

## INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

## DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: DJB, LK

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: DJB, LK, SMM

Pisanje prve verzije rada: DJB

Kritička revizija: DJB, LK, SMM

## LITERATURA

1. *World Health Organization.* Consolidated guidelines on HIV testing services, 2019. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [Internet]. Dostupno na: https://www.who.int/publications/i/item/978-92-4-155058-1. [Pristupljeno 15. veljače 2025.]
2. *World Health Organization.* Consolidated guidelines on HIV testing services. Geneva: World Health Organization; 2015 [Internet]. Dostupno na: https://www.who.int/publications/i/item/9789241508926. [Pristupljeno 15. veljače 2025.]
3. *World Health Organization.* Towards universal access by 2010: how WHO is working with countries to scale-up HIV prevention, treatment, care and support. Geneva: World Health Organization; 2006 [Internet]. Dostupno na: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44443/9789241500395_eng.pdf?sequence=1. [Pristupljeno 15. veljače 2025.]
4. *UNAIDS.* Global AIDS update 2019 — Communities at the centre. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2019 [Internet]. Dostupno na: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-global-AIDS-update_en.pdf . [Pristupljeno 12. veljače 2025.]
5. *Nemeth Blažić T.* Prikaz rada centara za dobrovoljno HIV savjetovanje i testiranje u Hrvatskoj prema teorijama menadžerskih sustava. Hrv Čas Jav Zdr. 2008;4(14):7 [Internet]. Dostupno na: https://hrcak.srce.hr/297923. [Pristupljeno 10. veljače 2025.]
6. Zakon o zdravstvenoj zaštiti, NN 36/24. Zagreb: Narodne novine; 2024 [Internet]. Dostupno na: https://www.zakon.hr/z/190/zakon-o-zdravstvenoj-zastiti. [Pristupljeno 10. veljače 2025.]
7. Zakon o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti, NN 143/21. Zagreb: Narodne novine; 2021 [Internet]. Dostupno na: https://www.zakon.hr/z/1067/zakon-o-zastiti-pucanstva-od-zaraznih-bolesti. [Pristupljeno 10. veljače 2025.]
8. Zakon o liječništvu, NN 117/08. Zagreb: Narodne novine; 2008 [Internet]. Dostupno na: https://www.zakon.hr/z/405/zakon-o-lijecnistvu. [Pristupljeno 10. veljače 2025.]
9. Zakon o zaštiti prava pacijenata, NN 37/08. Zagreb: Narodne novine; 2008 [Internet]. Dostupno na: https://www.zakon.hr/z/255/zakon-o-zastiti-prava-pacijenata. [Pristupljeno 10. veljače 2025.]
10. *Ministarstvo zdravstva.* Program mjera zdravstvene zaštite, NN 127/23. Zagreb: Narodne novine; 2023 [Internet]. Dostupno na: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2023_10_127_1773.html. [Pristupljeno 10. veljače 2025.]
11. *Ministarstvo zdravstva.* Hrvatski nacionalni program za prevenciju HIV/AIDS-a 2017. – 2021. [Internet]. Dostupno na: https://zdravstvo.gov.hr/programi-i-projekti/nacionalni-programi-projekti-i-strategije/ostali-programi/hrvatski-nacionalni-program-za-prevenciju-hiv-a-aids-a/2199. [Pristupljeno 11. veljače 2025.]
12. *Vlada Republike Hrvatske.* Odluka o proglašenju prestanka epidemije bolesti COVID-19 uzrokovane virusom SARS-CoV-2. NN 51/23 [Internet]. Dostupno na: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2023_05_51_842.html. [Pristupljeno 11. veljače 2025.]
13. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Javnozdravstvena kampanja „Znanje pobjeđuje – Imam li SPI?“ [Internet]. Dostupno na: https://zivjetizdravo.eu/2023/06/02/javnozdravstvena-kampanja-spolno-zdravlje-znanje-pobjeduje. [Pristupljeno 15. veljače 2025.]
14. *UN.* Transforming our world: The 2030 agenda for sustainable development [Internet]. Dostupno na: https://sdgs.un.org/2030agenda. [Pristupljeno 11. veljače 2025.]
15. *UNAIDS.* Understanding Fast-Track: accelerating action to end the AIDS epidemic by 2030.2015 [Internet]. Dostupno na: unaids.org/sites/default/files/media_asset/201506_JC2743_Understanding_FastTrack_en.pd. [Pristupljeno 11. veljače 2025.]
16. *UNAIDS.* Confronting inequalities: Lessons for pandemic responses from 40 years of AIDS. Global AIDS Update 2021. Geneva: 2021 [Internet]. Dostupno na: https://www.unaids.org/en/resources/documents/2021/2021-global-aids-update. [Pristupljeno 10. veljače 2025.]

17. Pravilnik o načinu prijavljivanja zaraznih bolesti, NN 9/2024. Zagreb: Narodne novine; 2024 [Internet]. Dostupno na: https://www.zakon.hr/c/podzakonski-propis/59413/nn-9-2024-%2824.1.2024.%29%2C-pravilnik-o-nacinu-prijavljivanja-zaraznih-bolesti. [Pristupljeno 15. veljače 2025.]
18. *Lista zaraznih bolesti čije je sprečavanje i suzbijanje od interesa za Republiku Hrvatsku, NN 60/2014.* Zagreb: Narodne novine; 2014 [Internet]. Dostupno na: https://www.zakon.hr/c/podzakonski-propis/36617/nn-60-2014-%2816.5.2014.%29%2C-lista-zaraznih-bolesti-cije-je-sprjecavanje-i-suzbijanje-od-interesa-za-republiku-hrvatsku. [Pristupljeno 15. veljače 2025.]
19. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Registar za HIV [Internet]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zaraze-bolesti/epidemiologija-hiv-infekcije-i-aids-a-u-hrvatskoj/. [Pristupljeno 10. veljače 2025.]
20. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo*. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2009. godinu. Baklaić Ž, Dečković-Vukres V, Kuzman M, ur. [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2010. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Ljetopis_2009.pdf [Pristupljeno 10. svibnja 2025.]
21. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2022. godinu. Stevanović R, Capak K, Benjak T, Brkić K, ur. [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2023. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2024/12/HZsLj_2022._g._12-2024.pdf. [Pristupljeno 10. svibnja 2025.]
22. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2023. godinu.– tablični podaci. Zarazne bolesti, cijepljenje i mikrobiološka dijagnostika. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2023-g-tablicni-podaci/. [Pristupljeno 10. svibnja 2025.]
23. *Fonner VA, Denison J, Kennedy CE, O'Reilly K, Sweat M.* Voluntary counseling and testing (VCT) for changing HIV-related risk behavior in developing countries. Cochrane database of systematic reviews. 2012(9). doi: 10.1002/14651858 [Internet]. Dostupno na: https://www.cochrane.org/CD001224/HIV_the-role-of-voluntary-counseling-and-testing-vct-in-changing-risk-behaviors-related-to-hiv. [Pristupljeno 15. veljače 2025.]
24. *Državni zavod za statistiku.* Migracija stanovništva [Internet]. Dostupno na: https://podaci.dzs.hr/hr/podaci/stanovnistvo/migracija-stanovnistva/. [Pristupljeno 15. siječnja 2025.]
25. *ECDC.* European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. Dostupno na: https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/sti-cases-continue-rise-across-europe. [Pristupljeno 18. veljače 2025.]
26. *Költő A, de Looze M, Jåstad A, Nealon Lennox O, Currie D, Gabhainn SN.* A focus on adolescent sexual health in Europe, central Asia and Canada: Health Behaviour in School-aged Children international report from the 2021/2022 survey. 2024 [Internet]. Dostupno na: https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289061155. [Pristupljeno 18. veljače 2025.]

Liječ Vjesn 2025;147:265–268
https://doi.org/10.26800/LV-147-7-8-4

Kliničko zapažanje | Clinical observation

# Bilateralna meandrirajuća plućna vena – prikaz bolesnika s pregledom literature

## Bilateral meandering pulmonary vein – Case report with literature review

Mile Planinić[1]✉, Neva Coce[2], Robert Režan[2], Matija Ribić[1], Maja Hrabak Paar[2,3]

[1] Dom zdravlja Zagrebačke županije
[2] Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb
[3] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

**Deskriptori**
PLUĆNE VENE – anomalije, slikovna dijagnostika;
SCIMITAR SINDROM – slikovna dijagnostika;
RAČUNALNA TOMOGRAFIJA

**SAŽETAK.** Meandrirajuća plućna vena (engl. *meandering pulmonary vein*, MPV) izrazito je rijetka kongenitalna venska anomalija s do sada opisanih dvadesetak slučajeva u literaturi. Riječ je o vijugavoj, aberantnoj plućnoj veni koja najčešće drenira desno plućno krilo ili njegov dio te se ulijeva u lijevi atrij. Nije potrebno nikakvo liječenje budući da ne postoji komunikacija između plućne i sistemske cirkulacije u vidu formiranog lijevo-desnog pretoka. Najčešće diferencijalno-dijagnostičke dvojbe uključuju sindrom *scimitar*, plućnu arteriovensku malformaciju, plućni venski variks ili nodoznu leziju. Cilj je našega rada opisati vrlo rijetku plućnu vensku anomaliju koja ne zahtijeva liječenje i napraviti distinkciju između sličnih i češćih venskih anomalija koje uzrokuju lijevo-desni pretok. Prikazujemo slučaj mlade pacijentice s bilateralnim MPV-om otkrivenim slučajno prilikom preoperativne obrade.

**Descriptors**
PULMONARY VEINS – abnormalities, diagnostic imaging;
SCIMITAR SYNDROME – diagnostic imaging;
TOMOGRAPHY, X-RAY COMPUTED

**SUMMARY.** Meandering pulmonary vein (MPV) is an extremely rare congenital venous anomaly, with approximately 20 cases reported in the literature so far. It refers to a tortuous, aberrant pulmonary vein that most frequently drains the entire right lung or its part and empties into the left atrium. No treatment is required as there is no communication between the pulmonary and systemic circulation in the form of a left-to-right shunt. The most common differential diagnoses include Scimitar syndrome, pulmonary arteriovenous malformation, pulmonary venous varix, or a nodular lesion. The purpose of our study is to describe a very rare pulmonary venous anomaly that does not require treatment and to make a distinction between similar and more common venous anomalies that cause a left-to-right shunt. We present the case of a young patient with bilateral MPV detected incidentally during preoperative evaluation.

Meandrirajuća plućna vena (engl. *meandering pulmonary vein*, MPV) vrlo je rijetka kongenitalna venska anomalija koja se očituje postojanjem vijugave i proširene vene anomalnog tijeka koja drenira najčešće desno plućno krilo ili njegov dio, te se ulijeva u lijevi atrij. Prvi put je opisana od strane Goodmana i suradnika 1972. godine kao aberantna, proširena desnostrana plućna vena koja nalikuje sindromu *scimitar*, ali se za razliku od njega drenira u lijevi atrij.[1]

Pregledom literature do sada je opisano dvadesetak slučajeva ovakve venske anomalije. U većini slučajeva radilo se o desnostranoj aberantnoj plućnoj veni, a opisano je i nekoliko slučajeva lijevostrane varijante.[2,3]

Na konvencionalnoj radiološkoj dijagnostici može se prezentirati kao znak *scimitar* (engl. *scimitar* – zakrivljena sablja) ili pak kao nodozna sjena.

Najčešća diferencijalno-dijagnostička dvojba odnosi se na razlikovanje od sindroma *scimitar* koji se očituje postojanjem hipoplastičnoga desnog plućnog krila koje se putem anomalne vene drenira u donju šuplju venu i za razliku od MPV-a ima reperkusije na cirkulaciju u smislu lijevo-desnog pretoka.[1,4]

Cilj je našega rada opisati vrlo rijetku plućnu vensku anomaliju koja ne zahtijeva liječenje i napraviti distinkciju između sličnih i češćih venskih anomalija koje uzrokuju lijevo-desni pretok.

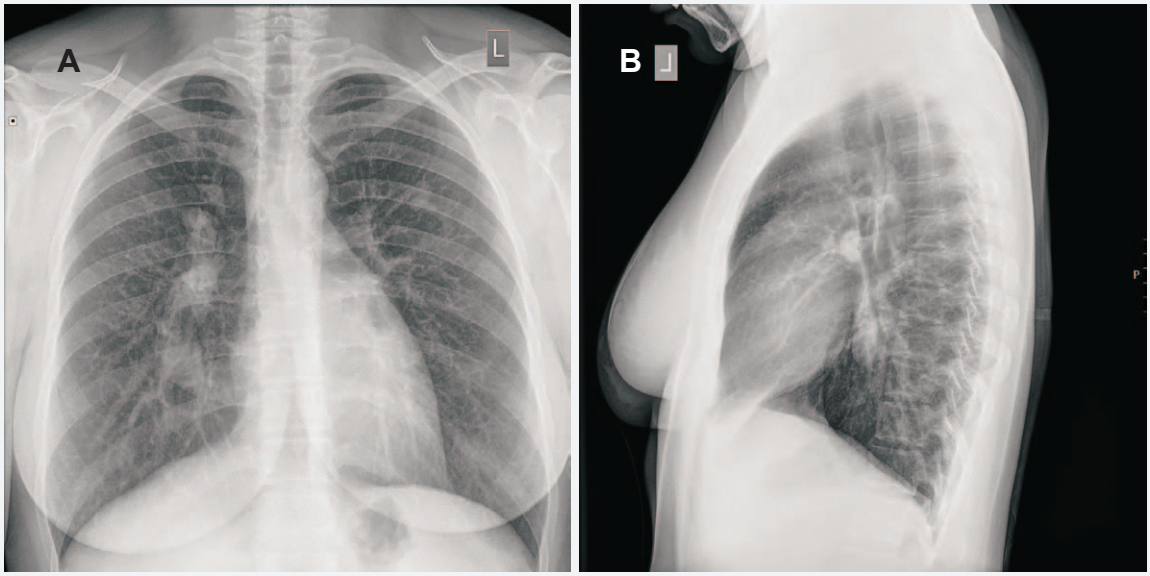
Prikazujemo slučaj mlade žene koja je u sklopu preoperativne obrade upućena na daljnju dijagnostiku na temelju neočekivanoga multinodularnog zasjenjenja desnog plućnog krila verificiranog na rendgenogramu torakalnih organa učinjenom u sklopu preoperativne obrade.

## Prikaz slučaja

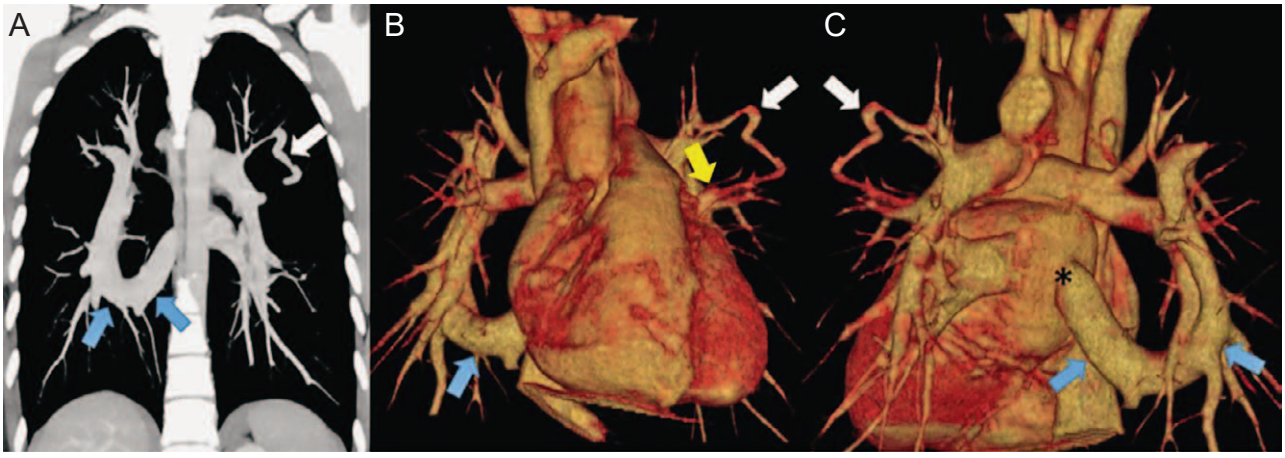
Tridesetogodišnja pacijentica je upućena od strane pulmologa na kompjutoriziranu tomografiju (CT) toraksa zbog patološkog nalaza na rendgenogramu torakalnih organa koji je učinjen u vanjskoj ustanovi u

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Mile Planinić, dr. med., https://orcid.org/0009-0007-7136-6172
Dom zdravlja Zagrebačke županije, Ljudevita Gaja 37, 10430 Samobor,
e-pošta: mile.planinic@gmail.com

*Primljeno 30. prosinca 2024., prihvaćeno 15. svibnja 2025.*




Slika 1. Sumacijske snimke torakalnih organa (A – posteroanteriorna, B – profilna) pokazuju prominentnu sjenu desnog hilusa i multinodozno oblikovanu sjenu desno parakardijalno. Primjerena je i simetrična prozračnost plućnog parenhima i primjerena je sjena medijastinuma.
Figure 1. Chest X-ray (A – posteroanterior, B – lateral view) shows a prominent right hilum and a multinodular-shaped density in the right paracardial region. The lung parenchyma and mediastinum are symmetrical and without any other abnormalities.




Slika 2. Postkontrastne CT snimke u koronarnoj *maximum intensity* projekciji (A) te trodimenzionalnim projekcijama (B – anteriorni pogled, C – posteriorni pogled) prikazuju aberantnu, proširenu, vijugavu desnu plućnu venu (plave strelice) s ušćem (zvjezdica) u lijevi atrij. Manja meandrirajuća plućna vena vidi se i u gornjem lijevom režnju (bijela strelica), koja se spaja s lingularnom venom u gornju lijevu plućnu venu (žuta strelica).
Figure 2. Post-contrast CT images in coronal maximum intensity projection (A) and threedimensional reconstructions (B – anterior view, C – posterior view) show an aberrant, dilated, tortuous right pulmonary vein (blue arrows) with the orifice (asterisk) in the left atrium. A smaller meandering pulmonary vein is visible in the left upper lobe (white arrow), which connects to the lingular vein to form the upper left pulmonary vein (yellow arrow).

sklopu preoperativne obrade za planirani ginekološki zahvat operacije endometrioze.

Rendgenogram torakalnih organa prikazivao je prominentnu sjenu desnog hilusa s nepravilnom, multinodularnom sjenom nejasne etiologije u hilokaudalnom području. Preostali nalaz je bio bez osobitosti (slika 1).

Osim endometrioze, pacijentica nema nikakve poznate komorbiditete niti bilo kakve respiratorne tegobe.

Na postkontrastnom CT pregledu dominantan nalaz je proširena desna plućna vena koja drenira čitavo desno plućno krilo i ima aberantan, vijugav tok. Pruža se inferomedijalno prema dijafragmi, zatim lučno zavija prema kranijalno i ulijeva se u lijevi atrij (slika 2).

Ne nalazi se komunikacija navedene vene s donjom šupljom venom. Manja meandrirajuća plućna vena izdvaja se i u gornjem lijevom plućnom režnju, te se spaja s lingularnom venom u gornju lijevu plućnu venu i ulijeva u lijevi atrij. Nema znakova lijevo-desnog pretoka ni drugih kardiovaskularnih anomalija. Nema znakova anomalne sistemske vaskularizacije plućnog parenhima.

S obzirom na navedeno, postavljena je dijagnoza bilateralne MPV te je pacijentica upućena na nastavak preoperativne pripreme, bez potrebne daljnje obrade i liječenja.

## Rasprava i pregled literature

Anomalije plućnih vena najčešće se očituju lijevo-desnim pretokom jer se ulijevaju u desni atrij ili sistemske vene umjesto u lijevi atrij. Anomalni utok plućnih vena može biti potpun kada se očituje već u neonatalnoj dobi, ili djelomičan, kod kojega samo jedna ili više anomalnih vena ima anomalni utok, dok se ostale ulijevaju u lijevi atrij. Rjeđe susrećemo anomalni tijek plućne vene koja se ulijeva u lijevi atrij, bez postojanja lijevo-desnog pretoka. U preciznoj anatomskoj definiciji tijeka i mjesta utoka plućnih vena te planiranju liječenja bolesnika glavnu ulogu imaju metode neinvazivnog oslikavanja poput CT angiografije ili angiografije magnetnom rezonancijom.[5]

MPV može predstavljati diferencijalno-dijagnostičke dvojbe, posebno na konvencionalnoj radiološkoj dijagnostici, pa se može zamijeniti sa sindromom *scimitar*, plućnom arteriovenskom malformacijom, plućnim venskim variksom ili, kao u našem slučaju, multinodularnom lezijom. Stoga je važna uloga postkontrastnog CT pregleda s multiplanarnim rekonstrukcijama kako bi se definirala točna morfologija i odredili daljnji postupci.[4,6,7]

Plućna arteriovenska malformacija predstavlja abnormalnu komunikaciju između plućne arterijske i venske cirkulacije koja se na CT angiografiji očituje kao jasno ograničena vaskularizirana lezija s pripadajućom arterijom hranilicom i drenažnom venom. Plućni venski variks predstavlja kongenitalnu dilataciju plućne vene koja zadovoljava angiografske kriterije za dijagnozu.[6,7]

Najčešću diferencijalno-dijagnostičku dvojbu ipak predstavlja sindrom *scimitar* koji se jednako kao i MPV na klasičnom rendgenogramu pluća često očituje znakom *scimitra*.

Glavna značajka klasičnog sindroma *scimitar* jest anomalna drenaža dijela ili cijeloga desnog plućnog krila putem proširene, aberantne plućne vene koja se drenira u donju šuplju venu, a posljedica je nastanak lijevo-desnog pretoka. Uz to nalazi se i hipoplazija desne plućne arterije, hipoplastično desno plućno krilo i prateća dekstropozicija srca, ponekad uz anomalnu sistemsku opskrbu desnog donjeg režnja (sekvestracija pluća). Znak *scimitar* se morfološki prezentira kao zakrivljena vaskularna sjena na rendgenogramu torakalnih organa koja prolazi uz desnu konturu sjene srca prema desnom kardiofreničnom kutu. Za navedenu morfologiju nekada se smatralo da je dijagnostički znak za sindrom *scimitar*.[4,8]

Po svemu sudeći, MPV i sindrom *scimitar* imaju zajedničku embriološku etiologiju. Opisane su i neke preklapajuće varijante između MPV-a i sindroma *scimitar* koje su nazvane varijantom *scimitar*, a MPV se opisivala i kao jednostruka anomalna unilateralna plućna vena (engl. *anomalous unilateral single pulmonary vein*, AUSPV) ili kao pseudoscimitar sindrom.[2,9]

S obzirom na zbunjujuću terminologiju, Rodrigues i suradnici su predložili korištenje sljedećih naziva[8]:

- meandrirajuća desna plućna vena (engl. *meandering right pulmonary vein*, MRPV) – termin kojim se opisuje anomalna plućna vena koja drenira dio desnoga plućnog krila i drenira se u lijevi atrij;
- varijanta *scimitar* – termin kojim se opisuje dvostruka komunikacija anomalne plućne vene s donjom šupljom venom i s lijevim atrijem;
- meandrirajuće pulmonalne vene (engl. *meandering pulmonary veins*, MPV) – termin kojim se opisuju slučajevi gdje postoji više od jedne anomalne plućne vene koje se dreniraju u lijevi atrij;
- jednostruka anomalna unilateralna plućna vena (engl. *anomalous unilateral single pulmonary vein*, AUSPV) – termin kojim se opisuju slučajevi kod kojih postoji samo jedna anomalna vena koja drenira cijelo plućno krilo u lijevi atrij ili u donju šuplju venu.

Sindrom *scimitar*, varijanta *scimitar* i MPV mogu se smatrati spektrom plućnih vaskularnih anomalija koje imaju zajedničku embriološku podlogu, sa sindromom *scimitar* s jedne strane, MPV-om s druge strane, a varijanta *scimitar* je negdje u sredini.[10–12]

Naš slučaj bilateralne meandrirajuće plućne vene ubrajao bi se u treću kategoriju prema Rodriguesovoj kategorizaciji i klasificirao bi se kao MPV. Od iznimne je važnosti razlikovati ove entitete jer u slučaju MRPV-a, MPV-a i AUSPV-a s drenažom u lijevi atrij isključuje se postojanje lijevo-desnog šanta i pravi se distinkcija u odnosu na češći, ali mnogo složeniji sindrom *scimitar* koji ima reperkusije na cirkulaciju jer dovodi do lijevo-desnog pretoka.

## Zaključak

Nalaz bilateralne MPV, bez znakova sindroma *scimitar* ili drugih anomalija, ne zahtijeva nikakvu daljnju obradu ni liječenje. Ovakve anomalno proširene plućne vene mogu se prezentirati kao multinodozna sjena na rendgenogramu ili kao klasični znak *scimitra*.

S obzirom na nespecifičan prikaz, CT je metoda izbora za razjašnjenje etiologije opisanog zasjenjenja, a ujedno omogućuje preciznu definiciju tijeka i mjesta ušća anomalnih vena.

## INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

## INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

## DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: MP, NC, RR, MR

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: MP, NC, RR, MR, MHP

Pisanje prve verzije rada: MP, NC

Kritička revizija: MHP

## LITERATURA

1. *Goodman LR, Jamshidi A, Hipona FA.* Meandering right pulmonary vein simulating the Scimitar syndrome. Chest. 1972; 62:510-2.
2. *Lee M, Jeon NJ, Park MJ, Bae K.* Meandering pulmonary veins: two case reports. Medicine. 2020; 99:16(e19815).
3. *Shahid MQ, Awwad A.* Simple cough presentation of a rare variant of a meandering left pulmonary vein. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2020;14(5):e44-e45.
4. *Sanger PW, Taylor FH, Robicsek F.* The "scimitar syndrome". Diagnosis and treatment. Arch Surg. 1963;86:580-7.
5. *Abdel Razek AAK, Al-Marsafawy H, Elmansy M, El-Latif MA, Sobh D.* Computed Tomography Angiography and Magnetic Resonance Angiography of Congenital Anomalies of Pulmonary Veins. J Comput Assist Tomogr. 2019;43(3):399-405.
6. *Sneha Harish C, Dixit R, Agarwal A, Garg A.* Meandering pulmonary vein: A case report. J Radiol Case Rep. 2020;14(3): 7-13.
7. *Tellapuri S, Park HS, Kalva SP.* Pulmonary arteriovenous malformations. Int J Cardiovasc Imaging. 2019;35(8):1421–8.
8. *Rodrigues MA, Ritchie G, Murchison JT.* Incidental meandering right pulmonary vein, literature review and proposed nomenclature revision. World J Radiol. 2013;5:215–9.
9. *Coulier B.* Computed tomographic angiography (CTA) diagnosis of a rare meandering right pulmonary vein (MRPV). Surg Radiol Anat. 2021;43(9):1497-501.
10. *Tortoriello TA, Vick GW, Chung T, Bezold LI, Vincent JA.* Meandering right pulmonary vein to the left atrium and inferior vena cava: the first case with associated anomalies. Tex Heart Inst J. 2002;29: 319-23.
11. *Tsitouridis I, Tsinoglou K, Morichovitou A, Stratilati S, Siouggaris N, Kontaki T.* Scimitar syndrome versus meandering pulmonary vein: evaluation with three-dimensional computed tomography. Acta Radiol. 2006;47:927-32.
12. *Yoo SJ, Al-Otay A, Babyn P.* The relationship between scimitar syndrome, so-called scimitar variant, meandering right pulmonary vein, horseshoe lung and pulmonary arterial sling. Cardiol Young. 2006;16:300-4.

Liječ Vjesn 2025;147:269–280
https://doi.org/10.26800/LV-147-7-8-5

Kliničko zapažanje | Clinical observation

# Restrikcijska kardiomiopatija i presadba srca u djeteta

## Diferencijalna dijagnoza venookluzivne plućne hipertenzije kao izazov u dijagnostici i liječenju djeteta s restrikcijskom kardimiopatijom

## Restrictive cardiomyopathy and paediatric heart transplantation

## Differential diagnosis of veno-occlusive pulmonary hypertension as a challenge in diagnosing and treatment of a child with restrictive cardiomyopathy

Ivan Malčić[1]✉, Jasna Stoić Brezak[4], Dražen Belina[2], Dalibor Šarić[1], Dražen Jelašić[3], Željko Čolak[5], Sanja Konosić[5], Višnja Ivančan[5]

[1] Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb
[2] Klinika za kardijalnu kirurgiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb
[3] Klinički zavod za patologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb
[4] Povjerenstvo za transplantacijsku medicinu KBC-a , Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb
[5] Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju, intenzivnu medicinu i terapiju boli, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

**Deskriptori**
RESTRIKCIJSKA KARDIOMIOPATIJA – dijagnoza, komplikacije, kirurgija;
PLUĆNA HIPERTENZIJA – etiologija, farmakoterapija, patofiziologija; TRANSPLANTACIJA SRCA;
POSLIJEOPERACIJSKE KOMPLIKACIJE – liječenje;
MEDICINA UTEMELJENA NA DOKAZIMA

**SAŽETAK.** Prikazujemo tijek bolesti kod djeteta s teškim oblikom restrikcijske kardiomiopatije (RKM) uslijed koje se razvila posljedična venookluzivna plućna arterijska hipertenzija (PAH) s kardiopulmonalnom insuficijencijom uz NYHA II-III. Zbog graničnih kriterija za transplantaciju srca (TS) bilo je teško naći opravdanje za taj postupak, premda je to bio jedini način da se djetetu spasi život. Prikaz može poslužiti i kao dokaz kako se teške odluke moraju donositi uz zajedničke preporuke tima stručnjaka uz uvažavanje stupnja dokazivosti (engl. *common of recomendation on the level of evidence*, COR/LOE)**.** Dječak je godinu dana prije prijma opserviran zbog hepatomegalije. Zbog izrazite dilatacije desne pretklijetke, ali uz smanjeni kavitet i zadebljanje stijenki desne klijetke, u dobi od jedanaest godina prepoznat je uzrok kliničkih simptoma u nalazu RKM-a s očuvanom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke (engl. *left ventricle wih preserved ejection fraction*, LvpEF). Zbog dokaza da je posrijedi sekundarni razvoj venookluzivne PAH, prije odluke o TS trebalo je diferencijalno-dijagnostički razlučiti izoliranu (pasivnu) (IpcPH/LVpEF) od reaktivne (kombinirane) (CpcPH/LVpEF) PAH, uvažavajući najnovije kriterije 6WSPH (6. *World Symposium on pulomonary hypertension*[1]). Obradom smo utvrdili reaktivnu venookluzivnu plućnu hipertenziju (PVR ≥ 3iWJ) / = ***C**ombined **p**re**c**apilary **PH** wih **LVp**reserved**EF**)*/, a to bi trebalo značiti da ima kontraindikaciju za TS. Taj stav vrijedi samo ako se zanemari rasprava o moguće reverzibilnim promjenama u malim plućnim krvnim žilama (PAs, engl. *pulmonary artery small* – prijašnji naziv arteriole). Svjesni činjenice da je TS rizična, ali i vjerojatnosti da su promjene uzrokovane Kitajewljevim fenomenom reverzibilne[2], odlučili smo se na TS. Pripremili smo se za otežan postoperacijski tijek bolesti koji predviđa ozbiljnu postoperacijsku krizu, a koja se može premostiti adekvatnim mjerama zbrinjavanja (strogi nadzor Frank-Starlingova zakona)[3] uz adekvatnu aparaturnu i medikamentoznu potporu. Imali smo opsežnu i temeljitu raspravu s povjerenstvnom Eurotransplanta naše ustanove i naši su argumenti prihvaćeni. Nakon uspješno izvedene TS, uz predviđeni otežani i produljeni postoperacijski tijek, dječak je otpušten na kućnu njegu i danas se ne razlikuje bitno od svojih 23-godišnjih vršnjaka.

**Descriptors**
CARDIOMYOPATHY, RESTRICTIVE – complications, diagnosis, surgery; HYPERTENSION, PULMONARY – drug therapy, etiology, physiopathology;
HEART FAILURE – physiopathology, therapy;
HEART TRANSPLANTATION;
POSTOPERATIVE COMPLICATIONS - therapy;
EVIDENCE-BASED MEDICINE

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Ivan Malčić, dr. med.,
https://orcid.org/0000-0002-1060-0988
Zavod za pedijatrijsku kardiologiju,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb;
e-pošta: ivan.malcic1@gmail.com

*Primljeno 24. veljače 2025.,*
*prihvaćeno 24. lipnja 2025.*

**SUMMARY.** We present the course of the disease in a child with severe restrictive cardiomyopathy (RCM) that resulted in the development of veno-occlusive pulmonary arterial hypertension (PAH) with cardiopulmonary insufficiency with NYHA II-III. Due to the cut-off criteria for heart transplantation (HT), it was difficult to find justification for this procedure, although it was the only way to save the child's life. The report can also serve as an evidence that difficult decisions must be made with the joint recommendations of a team of experts taking into account the level of evidence (COR/LOE). The boy was observed for hepatomegaly one year before admission. Due to marked dilatation of the right atrium, but with a reduced cavity and thickening of the right ventricular walls, at the age of 11 the cause of the clinical symptoms was recognized in the finding of RCM with preserved ejection fraction of the left ventricle (LVpEF-left ventricle with preserved ejection fraction). Because of the evidence that it was the secondary development of veno-occlusive PAH, before the decision on HT, it was necessary to differentially diagnose isolated (passive) (IpcPH/LVpEF) from reactive (combined) (CpcPH/LVpEF) PAH, considering the latest 6WSPH criteria (6th World Symposium on pulmonary hypertension (1). We determined reactive veno-occlusive pulmonary hypertension (PVR ≥ 3iWJ) /CpcPH/LVpEF = ***C**ombined **p**re**c**apillary **PH** wih **LVp**reserve-d**EF**)*, which should mean that there was a contraindication for HT. This attitude is valid only if the discussion about possible reversible changes in small pulmonary blood vessels (PAs, *Pulmonary artery small* – the former name of arteriole) is ignored. Aware of the fact that HT is risky, but also of the probability that changes caused by the Kitajew phenomenon are reversible (2), we decided on HT. We prepared for a difficult postoperative course of the

disease, which predicted a serious postoperative crisis, that can be overcome by appropriate care measures (strict monitoring of the Frank-Starling law) (3) with adequate equipment and medication support. We had an extensive and thorough discussion with the Eurotransplant committee of our institution and our arguments were accepted. After successfully performed HT, with the predicted difficult and prolonged postoperative course, the boy was discharged to home care and today does not differ significantly from his 23-year-old peers.

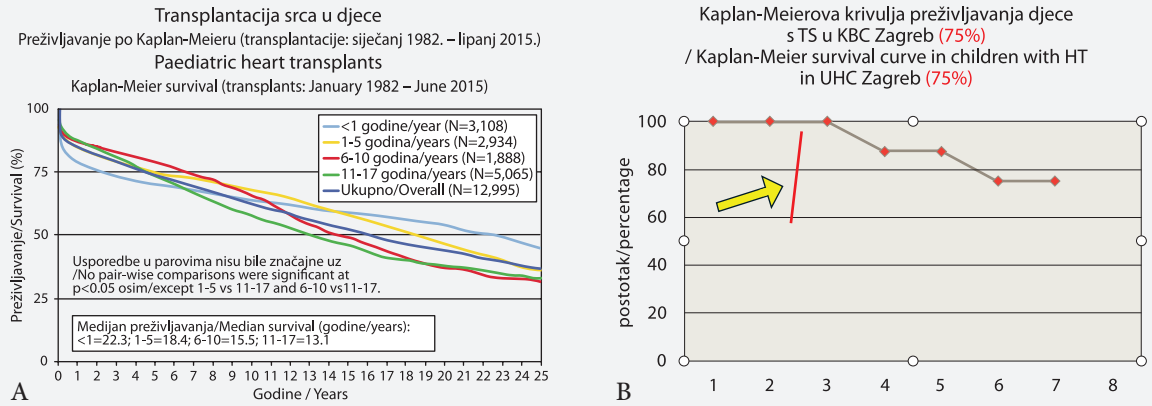
Ohrabreni izvješćima iz literature koja navode značajno veću učestalost pasivne postkapilarne od reaktivne prekapilarne PAH, kao i brzu regresiju plućne hipertenzije nakon otklanjanja uzroka samopretvaranja PAs[4,5,6], odlučili smo se za TS kao jedinu perspektivu za preživljavanje teško oboljelog djeteta. Naši su argumenti uključivali i raspravu o reverzibilnosti PAH-a prije razvoja Eisenmnegova sindroma (ES) („siva zona" 6-8 iWJ).[7,8,9] Na TS smo se odlučili neovisno o neusklađenosti kriterija za definiciju PAH-a i vrste PVR-a prema dosadašnjim međunarodnim kriterijima i simpozijima[10,11,12,13], uključujući i kriterije 6WSPH[1]. Isto tako smo bili svjesni da je bez tekuće biopsije pluća[14,15] nemoguće razlikovati stanje uzrokovano Kitajewljevim fenomenom[2] od Euler-Ljiljestrandova fenomena[16].

Transplantacija srca prihvaćena je danas kao uspješna terapijska metoda u dojenčadi i djece, ali uz kriterije koje ocjenjuje povjerenstvo Eurotransplanta prema nalazima pedijatrijskih kardiologa. Prva TS u djeteta u svijetu učinjena je 1960. godine s preživljenjem od nekoliko dana.[17] Prema registru *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT), godišnje se u svijetu učini oko 10% TS u djece u odnosu prema odrasloj populaciji.[18] Smatra se da danas u svijetu ima stotinjak centara koji mogu učiniti TS u djece.[19] Tako je ortotopna TS postala prihvatljiva metoda prvenstveno za kardiomiopatije, ali i za rijetke prirođene srčane grješke (PSG) i aritmogene kardiomiopatije.[20] Indikacija za TS određena je stupnjem srčane insuficijencije uz klasifikaciju prema Rossu[21]; tu ulazi stupanj C srčane insuficijencije (abnormalna morfologija i funkcija srca sa znakovima srčanog zatajenja) i stupanj D srčane insuficijencije (potreba za kontinuiranom primjenom inotropa, mehaničkom ventilacijom i prostaglandinima $E_1$ ($PGE_1$) u novorođenčadi)[19,20,21]. Prema uvriježenim podatcima, traži se PVR ispod 6 iWj, a transpulmonalni gradijent (TPG) niži od 15 mmHg. No, nakon 6. Međunarodnog 6WSPH kongresa o PAH, plućnom hipertenzijom smatra se svako stanje koje ima srednji tlak u plućnoj arteriji (mPA) >20 mmHg, transkapilarni gradijent (PAWP) > 15 mmHg i plućnu vaskularnu rezistenciju (PVR) ≥ 3 iWJ. Kako pacijent nije zadovoljavao kriterije za pasivnu (izoliranu) prekapilarnu PAH (mPA>20 mmHg, PAWP >15 mmHg i PVR < 3iWJ) s očuvanom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke, nameću se stroži kriteriji uz mogućnost dodatne rasprave i zbog nejasnoća do koje mjere je reaktivna PAH kontraidnikacija za TS.[1,22] Iako se nigdje izrjekom ne navodi da je stanje koje zadovoljava kriterije za reaktivnu PAH kontraindikacija za TS, iz cijelog se konteksta vidi de je to stanje vjerojatnoga ireverzibilnog pretvaranja malih krvnih žila pluća prema Heat-Edwardsu (H-E).[23]

Kriteriji za transplantaciju srca (TS) kod djece kontroliraju se putem povjerenstva Eurotransplanta na lokalnoj i zajedničkoj razini. Najčešća je indikacija za TS kod djece dilatacijska kardiomiopatija (DKM), a restrikcijska kardiomiopatija (RKM) također ima indikaciju ako se nije razvila previsoka PVR po mehanizmu venookluzivne PAH. Upravo zbog činjenice da je najčešći uzrok PAH kod djece bolest lijevog srca, neophodno je slijediti smjernice 6WSPH koje razlikuju kriterije pasivne od reaktivne PAH i raspravljati o njima. Smatra se da reaktivna PAH ima promjene u PAs koje odgovaraju stupnju pretvaranja >3 prema H-E, pa bi po tome TS bila kontraindicirana.[24]

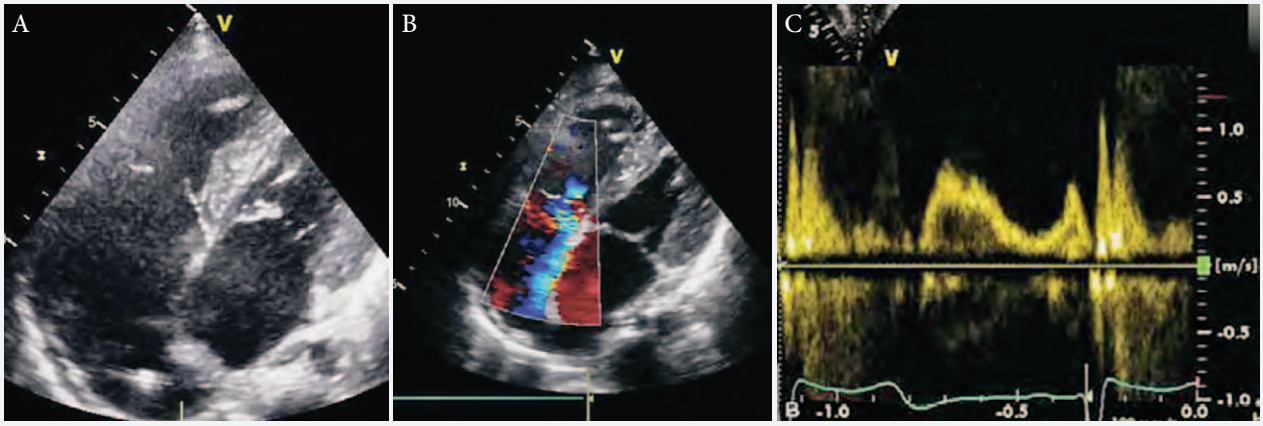
U Hrvatskoj je prva TS u djeteta učinjena 2011. godine zbog teške postmiokarditične dilatacijske kardiomiopatije terminalnog stupnja.[25] Od 2011. do 2017. učinjeno je jedanaest transplantacija sa stupnjem preživljavanja prema Kaplan-Meierovoj analizi 75%. Ta se krivulja u osnovi ne razlikuje od prvih rezultata najuglednijih centara u svijetu i pokazuje stupanj preživljavanja 75% nakon sedam godina.[26,27] (grafikon A i grafikon B)

Najteži posttransplantacijski tijek bolesti imao je pacijent s teškom RKM (vjerojatno postmiokarditičnom), s graničnim vrijednostima PVR-a i TPG-a, odnosno s upitnim kriterijima koji razlikuju pasivnu od reaktivne PAH. Ovdje želimo prikazati ukupni odnos prema pacijentima s RKM-om s obzirom na raspravu o pasivnoj i reaktivnoj venookluzivnoj PAH, uključujući i dvojbe koje se još uvijek ovdje nalaze, neovisno o jasnim kriterijima o PAH kod bolesti lijevog srca, prema 6 WSPH.[1,5] Osnovna dvojba koja nam se nametnula odnosi se na kriterije za kardiokirurško zatvaranje PSG-a s velikim L-D pretokom (npr. VSD subaortalni-membranozni). Ovdje se dopušta zatvaranje VSD-a sve dok PVR ne uđe u takozvanu „sivu zonu" koja iznosi 6-8 iWJ jer se smatra da je stupanj pretvaranja PAs u prekapilarnoj PAH još reverzibilan (ispod stupnja 3 po H-E kriterijima) kao reakcija na Euler-Ljujestrandov fenomen (prekapilarno pretvaranje). Vjerovali smo da stupanj pretvaranja PAs nije jače uznapredovao nego kod venookluzivne plućne hipertenzije uslijed Kitajewljevog fenomena (postkapilarno




Grafikon 1. A. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja djece s transplantiranim srcem u razdoblju od 25 godina[26] i B. krivulja preživljavanja transplantacije srca u našoj Klinici u razdoblju od sedam godina (2011. – 2017.)[27]

Chart 1. A. Kaplan-Meier survival curve in children with heart transplantation during 25 years[26] and B. from 2011 to 2017 (during 7 years) in our Clinic[27]



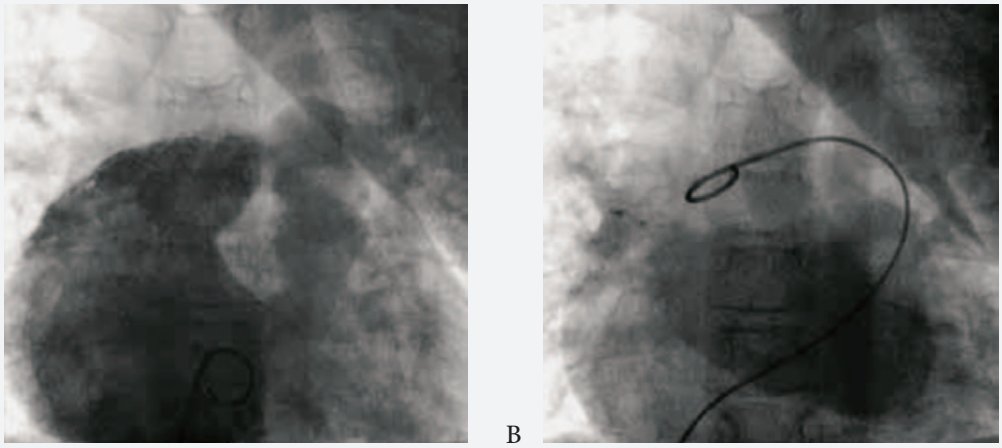

Slika 1. A. Prikaz restrikcijske kardiomiopatije ultrazvukom s vrška srca (2D): znatno povećane pretklijetke (osobito desne) u usporedbi sa smanjenim klijetkama. Zadebljanje septuma i stražnje stijenke. B. Kolordoplerski prikaz trikuspidalne insuficijencije u djeteta s teškom restrikcijskom kardiomiopatijom lijeve klijetke – postupni razvoj venookluzivne plućne hipertenzije. C. Doplerski prikaz mitralne valvule (PWD) s RKM kardiomiopatijom; slika pokazuje približnu pseudonormalizaciju obrasca mitralnog protoka s patološkim E/A odnosom (1:1) uz izrazito produženje vremenske decelaracije E-vala.

Figure 1. A. Ultrasound image of restrictive cardiomyopathy from apical view (2D): significantly enlarged atria (especially the right one) compared to reduced ventricles with thickening of the septum and posterior wall. B. Color Doppler image of tricuspid regurgitation in a child with severe restrictive left ventricular cardiomyopathy – gradual development of veno-occlusive pulmonary hypertension. C. Doppler image of the mitral valve (PWD) with RCM; the image shows an approximate pseudo-normalization of the mitral flow pattern with a pathological E/A ratio (1:1) and a marked prolongation of the E-wave deceleration time.

pretvaranje), a koji je dominantan kod bolesnika s RKM-om.[11,12]

## Prikaz bolesnika

Kod dječaka u dobi od jedanaest godina počinje dijagnostička obrada zbog povećane jetre unazad godinu dana. Klinički znaci bolesti očitovali su se ubrzanim zamaranjem, ograničenom sposobnosti opterećenja, povremenom zaduhom (NYHA II-III) i pojačanom sklonošću respiracijskim infekcijama. Ultrazvučnim pregledom srca posumnja se na RKM visokog stupnja; značajno proširena oba atrija, osobito desni, u odnosu na smanjen kavitet obaju ventrikula zadebljanih stijenki. Postoji i polivalvularna insuficijencija; mitralna valvula blažeg stupnja, pulmonalna valvula s brzinom regurgitacijskog vala većom od 2,5 m/sec i insuficijencijom trikuspidalne valvule srednje teškog stupnja, s brzinom regurgitacijskog vala 3,5 m/s (slika 1 A, B), te dilatacija donje šuplje vene (VCI) i hepatalnih vena. Tipični doplerski obrazac mi-



Slika 2. A. Angiografski prikaz restrikcijske kardiomiopatije: mala, restriktivna desna klijetka (s visokim end-dijastoličkim tlakom) u usporedbi s izrazitom širokom desnom pretklijetkom. B. Lijevogram kod restrikcijske kardiomiopatije: prikazuje se mnogo veća lijeva pretklijetka u odnosu na lijevu klijetku, ali i značajno manja u odnosu na desnu pretklijetku.
Figure 2. A. Angiographic representation of restrictive cardiomyopathy: small, restrictive right ventricle (with high end-diastolic pressure) compared to a markedly wide right atrium. B. LV angiography in RCM: showing a much larger left atrium compared to the LV, but also significantly smaller compared to the RA.

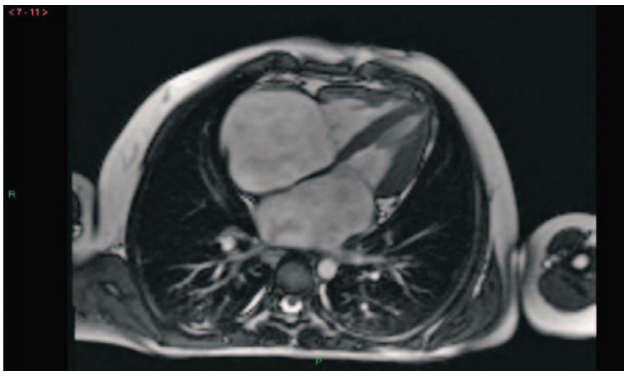
tralne valvule također potvrđuje sumnju na RKM (slika 1 C).

*EKG:* pretežno sinusni ritam, s frekvencijom 57 – 127/min, s rijetkim SVES-om uz repolarizacijske smetnje lijeve klijetke (denivelacija ST-spojnice, negativni T-valovi i visoki P-valovi).

*Kateterizacijom* su utvrđeni sljedeći hemodinamski parametri: PAP 77/56 (m 45) mmHg, DV 91/7 – nd 26 mmHg, LV 109/2 – nd 24 mmHg, TPG = 21 mmHg (>15 mmHg), Qp 5,5 l/min, Qs 5,5 l/min, Rs 14,7 iWJ/$m^2$, Rp 5,8 iWJ/$m^2$; (Rs:Rp= 2,53/ n.v. = ≈5/). Pritom je transpulmonalni gradijent izračunat između srednjeg tlaka plućne arterije (mPA) i end-dijastoličkoga tlaka LV (LVEDP). Srednja saturacija krvi kisikom na desnoj strani srca (DV, DA, PA VCS,VCI) bila je 75%, a saturacija krvi kisikom u lijevom srcu (LV i aorta) iznosila je 90%. Angiografski nalaz u cijelosti potvrđuje dijagnozu RKM-a (slika 2 A, B).

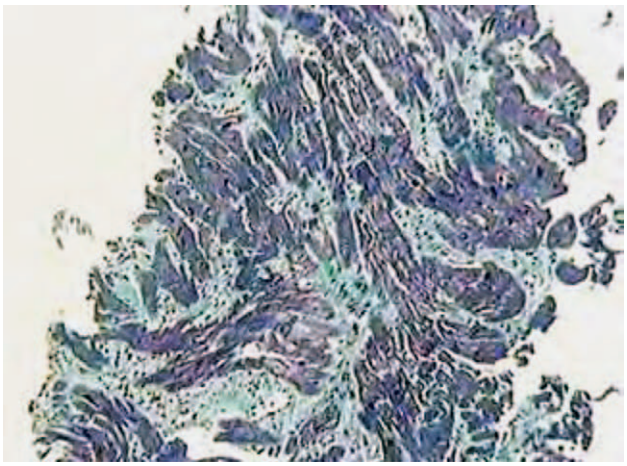
*MR srca:* Prikazuje se mali lijevi ventrikul hipertrofične srednje trećine inferione stijenke debljine 1,3 cm. Septum je promjera 0,9 cm s izravnanjem u dijastoli, što govori u prilog restrikciji. Desni ventrikul je također manji, hipokontraktibilne slobodne stijenke u gornjoj trećini apeksa. Lijevi atrij je umjereno dilatiran, desni je značajno dilatiran, poprečnog promjera 7 cm. Također su dilatirane gornja i donja šuplja vena te hepatalne vene. Funkcija lijevog ventrikula MR-om: EDV 59ml, ESV 20ml, SV 39mL, EF 66%. Funkcija desnog ventrikula: EDV 75ml, ESV28ml, SV 47ml, EF 63%. Nalaz pokazuje urednu EF, pa se plućna hipertenzija definira kao PAH/LHDpEF. Iz nalaza je vidljiva očuvana sistolička funkcija obaju ventrikula, ali povećanje desne strane srca (osobito proširenje atrija) upućuje na veće predopterećenje od zaopterećenja. Shodno tomu, poremećana je ravnoteža sistoličko-dijastoličkog ekvilibrija, odnosno Frank-Starlingova zakona prema izmjerenim funkcijama DV-a u odnosu na iste u LV-u (slika 3).

*Nalaz biopsije lijeve klijetke* (PHD nalaz): U miokardu lijeve klijetke nalazi se 20 – 40% vezivnoga tkiva koje na brojnim mjestima presijeca muskulaturu i stvara otočiće mišićnoga tkiva. U vezivu se na više mjesta nalaze kapilare, manje krvne žile, kao i pojedinačni limfociti. Bojenje kongo crvenilom je negativno – nema elemenata za amiloidozu. Diferencijalno-dijagnostički nalaz odgovara stanju nakon miokarditisa (slika 4). Svi su nalazi upućivali na plućnu hipertenziju, a prema kriterijima 6WSPS[1,5] postoji temeljita sumnja na razvoj reaktivne PAH[16] uslijed prolongirane venookluzivne PAH. Prema izračunu po Ficku dobili smo vrijednost PVR 5,8 iWJ, što spada u rekativnu PH (PVR≥3iWj) (tablica 1). Nametnula se dvojba za i protiv TS koja je bila jedina nada za dijete. Neovisno o spomenutim kriterijima 6WSPH, u razmišljanje smo uključili jasnu spoznaju da se djeca koja pate od PSG-a s L-D pretokom, a koji izaziva prekapilarnu plućnu hipertenziju sa smjerom prema Eisenmenegrovom sindromu (ES), upućuju ipak na operaciju zatvaranja defekta (npr. VSD, PDA, CCAVC) ako PVR nije još u razini takozvane „sive zone“ koja se nalazi od 6-8 iWJ.[7,8,23] Smatra se da ispod te zone još ne postoji ireverzibilno pretvaranje malih krvnih žila pluća iznad stupnja III (H-E), pa još nema samonapredovanja (engl. *self-perpetuation*).[23] S takvim smo obrazlože-



Slika 3. MR srca nakon intravenske primjene paramagnetskoga kontrastnog sredstva (gadolinij); mali lijevi ventrikul hipetrofične srednje trećine inferione stijenke debljine 1,3 cm, a bazalne i srednje trećine anteriorne i slobodne stijenke 1,2 cm. Septum je promjera 0,9 cm, s izravnanjem u dijastoli, što govori u prilog restrikciji. Diskretna hipokontraktilnost prednje stijenke u bazalnoj trećini i samog apeksa te patološka imbibicija inferiorne, inferoseptalne i inferolateralne stijenke subkardijalno do mezokardijalno. Desni ventrikul je također manji, hipokontraktibilne slobodne stijenke u apikalnoj trećini. Dilatacija obaju atrija, osobito desnog, s poprečnim promjerom 7 cm.

Figure 3. MRI of the heart after intravenous administration of para-magnetic contrast agent (gadolinium); small left ventricle with hypertrophic middle third of the inferior wall 1.3 cm thick, and basal and middle thirds of the anterior and free walls 1.2 cm. The septum is 0.9 cm in diameter, with flattening in diastole, which speaks in favor of restriction. Discrete hypocontractility of the anterior wall in the basal third and the apex itself and pathological imbibition of the inferior, inferoseptal and inferolateral walls sub- to mesocardially. The right ventricle is also smaller, with hypocontractile free walls in the apical third. Dilation of both atria, especially the right one, with a transverse diameter of 7 cm.



Slika 4. Histološki nalaz miokarda LV kod restrikcijske (postmiokarditične?) kardiomiopatije: u bioptatu se nalaze široki tračci veziva koji jasno presijecaju mišićna vlakna i mjestimice ih razmiču. Vezivnog tkiva ima prosječno 20 – 40 % (Mallory, povećanje 100 puta).

Figure 4. Histological findings of the LV myocardium in restrictive (post-myocarditis?) cardiomyopathy: the biopsy shows broad bands of connective tissue that clearly intersect the muscle fibers and in places separate them. The connective tissue content is on average 20–40% (Mallory, magnification 100 times).

njem tražili srce putem Eurotransplanta, s napomenom da smo spremni sve očekivane postoperacijske komplikacije i krize prebroditi, uključujući i aparaturnu potporu. Pri tome smo imali na umu činjenicu da su u literaturi objavljeni brojni slučajevi venookluzivne PAH uslijed bolesti lijevog srca (npr. TAPVR) koji su se potpuno oporavili u vrlo kratkom postoperacijskom razdoblju.[28,29] U jednom je istraživanju nađeno da je kod mitralne insuficijencije sistolički tlak u plućnoj arteriji bio >70 mmHg, a da je mali broj bolesnika (17%) imao po definiciji Cpc-PH.[30] Ovi navodi pokazuju da je Ipc-PH češća od CpcPH, odnosno da je pasivni prijenos prisutan, a da se reaktivna prekapilarna plućna hipertenzija kasnije prikazuje u relativno malog broja bolesnika.[31] To je i u skladu s očekivanjem da i dugotrajni pasivni venookluzivni prijenos nakon otklanjanja uzroka može relativno brzo normalizirati tlak u plućima. To se prije svega odnosi na kasnu korekciju TAPVR-a i prema vlastitim iskustvima.[29] Nema sumnje da se takav ishod očekuje i kod dugotrajne RKM koju je imao naš pacijent. K tome, također prema vlastitom iskustvu, promjene u PAs nisu uvijek iste u cijelih pluća.[32] Smatrali smo također da je razvoj prekapilarne PAH kod L-D pretoka zasnovan na Euler-Ljiljestrandovom fenomenu sigurno „pogubniji“ za razvoj ES-a nego venookluzivna PAH zasnovana na Kitajewljevom fenomenu. Osnovno nam je pitanje bilo kako samo kriterij PVR ≥3iWJ može biti dostatan za sumnju na irevezibilne promjene u prekapilarnom sustavu, a ista je vrijednost daleko od „sive zone“ koja se očituje kao vrijednost 6-8 iWJ kod PSG s L-D pretokom.[7,8,22,23] Poznato je također da kod venookluzivne PAH tlak u plućima dugo vremena raste zbog perikapilarnog edema[33], a ne zbog intrakapilarnog pretvaranja. Dvojbu za/protiv potkrijepili smo i slijedećim razmišljanjem: prema definiciji 6WSPH kriteriji za TS nisu zadovoljeni zbog previsokog ishoda računa PVR (5,8 = ≥3 iWJ). No, uzmemo li iskustvo u djece s dugotrajnim L-D pretokom s posljedičnim povišenjem tlaka u plućima, prema operacijskom protokolu, siva zona za operaciju je vrijednost PVR 6-8 iWJ, što je 0,5 – 0,66:1 (uz uvjet da Eisemengerov sindrom definiramo kao kvocijent PVR : SVR = 1:1 ili > 1).[7,13,15] Po toj logici odnos PVR : SVR kod našeg pacijenta s RKM je 0,39:1. Prema opisanim vrijednostima PVR kod djeteta s RKM-om bio je daleko ispod vrijednosti koje se spominju kao stanje s uznapredovalom proliferacijom kod PSG-a s L-D pretokom sa stupnjem pretvaranja

Tablica 1. Hemodinamske vrijednosti na osnovi kateterizacije i MR-a srca

Table 1. Hemodynamic values according to catheterization and cardiac MRI

| |
|---|
| 1. Kateterizacija / Catheterization<br>A. Tlakovi / Pressures: PAP 75/56 (m = 45) mmHg<br>DV 91/7 (nd = 26 mmHg)<br>TPG 21 mmHg (>15 mmHg)<br>B. Fickov princip / Ficks's principle: Qp 5,5 l/min, Qs 5,5 l/min.<br>Rs 14,7 iWJ, Rp 5,8 iWJ;<br>Rs:Rp = 2,53 (n.v. ≈ 5) |
| 2. MR srca (poremećaj ravnoteže FSz-a) / Cardiac MRI (FSz imbalance)<br>A. lijevo / left EDV 59 ml, ESV 20 ml, SV 39 ml, EF 66%<br>B. desno / right: EDV 75 ml, EDS 28 ml, SV 47 ml, EF 63% |

Legenda: PAP – tlak u plućnoj arteriji / pulmonary artery pressure, DV(RV) – desna klijetka / right ventricle, TPG – transpulmonalni gradijent / transpulmonary gradient, RQp – pulmonalni protok / pulmonary flow (quantity), Qs – sistemski optok / systemic flow, Rs:Rs – odnos sistemske(s) i pulmonalne rezistencije (R) / relation between systemic and pulmonary resistance, iWJ – Woodove jedinice (J) indeksirane (i) na površinu tijela / iWU-units, MR – magnetska rezonancija / magnetic resonance imaging, EDV – end-dijastolički volumen / end-diastolic volume, ESV – end-sistolički volumen / end-systolic volume, SV – udarni volumen / stroke volume, EF – ejekcijska frakcija / ejection fraction

> od III (HE). Na osnovi ovog razmišljanja odlučili smo se za TS.

Transplantacija srca učinjena je 3. kolovoza 2014. biatrijskom tehnikom po Shumwayu[34]; nativno srce se ekscidira počevši od aorte, a sačuva se stražnja stijenka desne i lijeve pretklijetke uz jasnu vizualizaciju pulmonalnih vena. Potom se prereže plućna arterija i srce se izvadi iz prsišta. Slijedi anastomoza lijevog i desnog atrija nativnog i donorskog srca, a potom slijedi anastomoza aorte i plućne arterije. Postiže se spontana uspostava sinusnog ritma, uz ishemiju srca 118 minuta. Svjesni graničnih vrijednosti prema preporučenim kriterijima, najprije je uvedena snažna inotropna potpora milrinonom i izoprotenerolom (simpatomimetik).

Prve komplikacije počele su odmah po premještaju u JIL. Ultrazvukom se dijagnosticira PAH na osnovi regurgitacijske brzine nad pulmonalnim ušćem i masivne insuficijencije nad trikuspidalnim ušćem s brzinom 4,5m/sec, uz patološku dilataciju donje šuplje vene i hepatalnih vena. Nalaz je upozoravao na teški disbalans u ravnoteži Frank-Starlingova zakona (F-Sz) (visoko predopterećenje i visoko zaopterećenje uzrokovano visokom dozom inotropnih lijekova (izoprotenerol – dobutrex), osobito u kombinaciji s milrinonom. Konsekutivno je značajno smanjen srčani izbačaj pa se srčana insuficijencija brzo razvija. Hitnim ukidanjem periferne vazokonstrikcije (zbog izdašne inotropne potpore dobutaminom) uključuju se vazodilatacijska terapija Na-nitroprusidom i hidralazinom intravenski. Uključivanjem vazodilatacijskih lijekova registrira se postupan pad tlaka u plućima, a naknadnim uključivanjem aparaturne potpore (VA-ECMO) dolazi postupno do daljnjeg pada tlaka u plućima i uravnoteženja FSz-a.

Uz medikamentoznu potporu s perifernim vazodilatatorima i iNO-om postavlja se centralni VA-ECMO sustav potporom od 2900 RPM (engl. *revolutions per minute*) s minutnim volumenom 3,5 lit/min. Po poboljšanju stanja odvaja se od VA-ECMO sustava i postavlja se uređaj za potporu desne klijetke uz oksigenator (*PLS Quadrox Maquet*) 18 dana nakon TS-a. Tri tjedna po transplantaciji ukida se potpora ovim uređajem i uvodi se V-V ECMO u trajanju od tjedan dana. Ovaj otežani tretman uz mehaničke aparaturne potpore traje ukupno mjesec dana nakon inicijalne transplantacije srca, uz značajnu medikamentoznu modifikaciju. Zbog renalne insuficijencije i hiperkalemije uvodi se hemodijaliza. Postupno se uvodi peroralna ACEi (inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima) poput kaptoprila ili enalaprila. Na taj se način smanjuju i učinci renin-angiotenzin – aldosteron sustava (RAAS). Ovi vazodilatacijski lijekovi pojačavaju povoljne učinke natriuretskog peptida (NP) na izlučivanje tekućine i natrija. Zbog sinusne bradikardije ugrađuje se elektrostimulator, što još više popravlja opće stanje djeteta, a nakon nekoliko postupaka hemodijalize normalizira se funkcija bubrega i jetre. Dalje se nastavlja terapija steroidima (prednisolon) i imunosupresivima (tacrolimus) radi zaustavljanja odbacivanja. Mjesec dana po transplantaciji učini se rana biopsija miokarda i nalazi se stupanj IR(IA), a tri mjeseca po transplantaciji stupanj 1R. Svi drugi nalazi biopsije miokarda u razmacima od tri mjeseca, šest mjeseci i pet puta u razmacima od godinu dana normalni su i nema histoloških nalaza za odbacivanje presađenog srca. Pacijent se nalazi u Kaplan-Meierovoj krivulji djece transplantirane u KBC-u Zagreb tijekom sedam godina.[27]

Dijete se postupno oporavlja uz normalan mentalni status, a tlak u plućima se smanjuje postupno do normalnih vrijednosti već dva mjeseca po transplantaciji srca prema nalazu ultrazvukom; minimalna trikuspidalna insuficijencija, fiziološka insuficijencija pulmonalne valvule i jednodimnezijski prikaz gibanja pulmonalne valvule govore protiv plućne hipertenzije, kavitet desne klijetke značajno je smanjen u odnosu na lijevu klijetku. Zbog steroida razvija se Cushingov sindrom s posljedičnom iatrogenom arterijskom hipertenzijom. Dalje slijedi održavanje stanja prema protokolu. Mladić sada ima 23 godine, završio je studij i radi, a u osnovi se ne razlikuje od svojih vršnjaka.

## Rasprava

*PAH uzrovana L-D pretokom u odnosu na PAH uzrokovanu bolestima lijevog srca.* Nije tajna da je većina pedijatrijskih kardiologa usmjerena na rješavanje

PAH-a uzrokovanog promjenama u PAs uslijed prekapilarne hipertenzije u stanjima koja su posljedica teških PSG-a s povećanim protokom kroz pluća uslijed L-D pretoka. Ipak, sve više prevladava stav da su bolesti lijevog srca najčešći uzrok PAH-a, neovisno o tome imaju li smanjenu, srednje dobru ili normalnu EF.[5,35] Etiološki PAH/LHD pripada primarnim kardiomiopatijama, postmiokarditičnoj evoluciji i valvularnim bolestima (najčešće aortalna stenoza i mitralna insuficijencija). Pravodobno prepoznavanje PAH/LHD-a važno je zbog činjenice da su te bolesti vezane uz povećani morbiditet i mortalitet, premda terapijska strategija još nije etablirana na globalnoj razini. Iako se u literaturi redovito opisuju stanja PAH/LHD u odraslih, sve LHD nalaze se i u djece.[6,36,37] Ovdje će se raspravljati o prevalenciji, patogenezi, evaluaciji (dijagnostici), prognozi i liječenju PAH-LHD-a. U domaćoj literaturi objavili smo populacijske i kliničke epidemiološke studije o kardiomiopatijama u djece u velikim vremenskim razdobljima i u svima se nalazi RKM.[38]

*Definicija i klasifikacija:* Najnovija definicija PAH/LHD postavlja se na osnovi 6WSPHa o PAH-u.[1] Ova definicija navodi da je PAH prisutna ako je srednji tlak u plućnoj arteriji (mPAP) u mirovanju viši od 20 mmHg (PAH = mPAP>20 mmHg). Definicija je različita od prethodnih svjetskih simpozija o PAH-u[36], prema kojima je PAH stanje mPAP >25 mmHg, a mPAP 21–24 mmHg smatra se graničnom (engl. *borderline*) ili subkliničkom PAH. Iako postoje bitne razlike u patofiziologiji PAH-a prema pet etioloških skupina, danas kod svih vrijedi definicija *PAH = mPAP >20 mmHg*. Ovdje se raspravlja o PH-LHD-u koja pripada drugoj skupini[1,5,23], a definira se na osnovi dviju podskupina: izolirana postkapilarna PH (Ipc-PH) označava pasivni prijenos povišenih tlakova zbog bolesti lijevoga srca na pulmonalnu cirkulaciju (u prijašnjoj klasifikaciji to se nazivalo pasivnim oblikom postkapilarne plućne hipertenzije) i kombinirana postkapilarna i prekapilarna PH (Cpc-PH) pri kojoj uz pasivan prijenos povišenih tlakova zbog LHD-a postoji i dodatno povišenje tlaka (mPAP >20 mmHg) uzrokovano reakcijom pulmonalne prekapilarne vaskulature. To je progresija IpcPH/LHD u CpcPH/LHD.

Male krvne žile pluća nazivaju se arteriole prema tradicionalnom nazivlju ili PAs (engl. *pulmonary arteries small*), a neki ih nazivaju i distalne plućne arterije (engl. *distal pulmonary arteries*) prema terminima iz najsuvremenije literature.[39] I u prijašnjoj terminologiji (Dana Point)[36] ovakva se PH nazivala i reaktivnim oblikom postkapilarne PAH. Ova su razjašnjenja bila nužna da bi se izjednačila terminologija iz globalnih dogovora. Na osnovi ehokardiografskih serija smatra se da čak 70% PAH-a pripada PAH-LHD-u.[40] Neka su istraživanja pokazala da postoji 47% PAH uz smanjenu EF i akutnu srčanu insuficijenciju i 69% srčane insuficijencije s urednom ejekcijskom frakcijom. Sva ova istraživanja pokazuju mPAP>20 mmHg, PVR ≥3 iWj i transpulmonalni gradijent (TPG >12 mmHg). Kriteriji su u skladu sa smjernicama 6.WSPH.[1,2,9–12] Prema dosadašnjim rezultatima istraživanja Cpc-PH-a, samo mali broj bolesnika s valvularnim bolestima lijevog srca (mitralna i/ili aortalna stenoza) imaju kriterije za reaktivnu PAH-LHD te usprkos visokom postotku mPAP >25 mmHg imaju u malom postotku TPG >15 mmHg. U jednom je istraživanju nađeno da je kod mitralne insuficijencije sistolički tlak u plućnoj arteriji bio >70 mmHg, a da je mali broj bolesnika (17%) imao po definiciji Cpc-PH. Ovi navodi pokazuju da je Ipc-PH češća od CpcPH, odnosno da je pasivni prijenos prisutan, a da se reaktivna prekapilarna plućna hipertenzija kasnije prikazuje u relativno malog broja bolesnika. To je i u skladu s očekivanjem da i dugotrajni pasivni venookluzivni prijenos nakon otklanjanja uzroka može relativno brzo normalizirati tlak u plućima. To se prije svega odnosi na kasnu korekciju TAPVR-a[28,31,41,42] i kriterije za transplantaciju srca kod RKM-a[43,44,45].

Kod našeg bolesnika jamačno se razvila plućna hipertenzija venookluzivnog tipa koja po najsuvremenijim kriterijima spada u reaktivni oblik, što potvrđuju i pojedinosti iz računa po Ficku, uključujući i indeksirani izračun PVR-a prema BSA (iWJ), što je jednostavan i „argumentirani" pokazatelj da postoje kontraindikacije za TS (tablica 1). No, ako se vratimo na temeljna razmatranja o pretvaranju (engl. *remodeling*) malih plućnih krvnih žila koja su tijekom minulog razdoblja uvijek bila vezana uz razvoj ES-a kod PSG-a s velikim L-D pretokom, nezaobilazno se dolazi do dopuštene granice (6iWJ), a ponekad i uključivanja pacijenata u sivoj zoni (6-8 iWJ), ovisno o COR/LOE raspravi.

*Patogeneza.* Diferencijalna dijagnoza izolirane i reaktivne postkapilarne PH zasniva se na anamnezi i tijeku bolesti. Pacijenti s Cpc-PH oblikom mogu progredirati u kliničkome spektru od izolirane insuficijencije LV-a s normalnom funkcijom DV-a, pa sve do sindroma insuficijencije DV-a s jugularnom venskom distenzijom, ascitesom, perifernim edemima i ehokardiografskim nalazom koji uključuje desnoventrikularnu disfunkciju, interventrikularno septumsko „lepršanje" (engl. *flatering*) uz trikuspidalnu regurgitaciju visokog stupnja.[19,21,22,23] Javlja se zaduha pri minimalnim naporima, anoreksija i brz gubitak tjelesne težine (kaheksija). Pacijenti k tomu osjećaju i substernalnu bol i pritisak kao rezultat desnoventrikularne subendokardijalne ishemije. Fizikalnim se pregledom nalazi naglašen II. ton, uz donji lijevi rub sternuma sistolički šum trikuspidalne insuficijencije, a potom hepatomegalija, ascites i edemi. Prema prethodno opisanim kliničkim simptomima, naš je pacijent počeo razvijati znakove desnostrane srčane insuficijencije. Inicijalna dijagnoza zahtijeva dobar ultrazvuk srca na osnovi ko-

jega se određuje eventualna potreba za kateterizacijom srca.[23] Nju treba učiniti prema prethodno opisanom razvoju bolesti. To uključuje hemodinamiku desnog atrija, desnog ventrikula, plućne arterije i PCWP-a te CO, kao i mjerenje saturacije miješane venske krvi. Nužno je mjerenje PCWP-a[23] kao i mjerenje end--dijastoličkoga tlaka LV-a. Slijedeći ove parametre, mjeri se transpulmonalni gradijent (TPG) i izračunava iPVR, a spomenuti se parametri izjednačuju sa sumnjom, odnosno kriterijima za razvoj PH-a za kriterije PAH-LHD-a, a dobivene je parametre neophodno logično interpretirati.[23]

Prema gornjem prikazu te na osnovi učinjene kateterizacije srca i računa po Ficku, zaključili smo da je u našeg pacijenta u tijeku CcpPAH (mPAP >20 mmHg, a PCWP ≥15 mmHg, iPVR ≥3WU). Za daljnji postupak slijedila je rasprava u kojoj smo morali iznositi teoretske pretpostavke koje dopuštaju vjerojatnost dobrog ishoda TS-a u ovog dječaka. Nadamo se da će bliža budućnost razriješiti ove dvojbe, premda će uvijek ostati mjesta za granične vrijednosti, odnosno razmišljanja. Za dublje i točnije rješavanje dvojbi preporučuju se u literaturi provokativni testovi ergometrijom i kontrastnom ehokardiografijom.[46,47,48,49]

*Diferencijalna dijagnoza* PAH/LHDpEF može biti posljedica uznapredovale dobi, arterijske hipertenzije, adipoznosti, šećerne bolesti, koronaropatije i *sleep disorders breathing*.[28] Iako ehokardiografski nalaz može pokazivati dilataciju lijeve pretklijetke, hipertrofiju LV-a i uznapredovalu dijastoličku disfunkciju, ali bez desnoventrikulske hipertrofije i dilatacije i u odsustvu interventrikularnoga septumskog treperenja (engl. *flattering*), ne može biti riječ o Cpc-PH-LHD-u, već je riječ o HfpEF-u. Dakle, čini se da je vrijednost PAWP-a zlatni standard za jasnu diferencijaciju dvaju stanja PH. Pri tome mogu od pomoći biti i spomenuti provokativni testovi.[11,23,24,25] Kako je kod našeg pacijenta jasna RKM, to se spomenuti kriteriji gube i postaju nedostatni za odlučivanje u postupku. Stoga smo bili prisiljeni proširiti način razmišljanja kako slijedi; prema definiciji 6WSPH kriteriji za TS nisu zadovoljeni zbog previsokog ishoda izračuna PVR-a (5,8 iWJ). Odnos sistemske i pulmonalne vaskularne rezistencije je 0.39:1. Uzmemo li u obzir odnos prema operacijskom protokolu kod PSG-a s L-D pretokom i porastom PVR-a, siva zona za operaciju je vrijednost 6-8 WJ, što je 0,5 – 0,66:1 (uz uvjet da ES definiramo kao kvocijent PVR : SVR = 1:1 ili > od 1). Moguće je da tvrdnja iz opisanih kriterija prema kojima PVR >od 3 iWj znači postojanje reaktivne PAH, nije vjerojatno da na osnovu tih kriterija treba odustati od TS-a. Prema opisanim vrijednostima PVR kod djeteta s RKM-om bio je daleko ispod vrijednosti koje se spominju kao stanje s uznapredovalom proliferacijom PAs-a kod PSG-a s L-D pretokom sa stupnjem pretvaranja >3 (HE). Prema većini autora stupanj 3 je većim dijelom reverzibilno stanje, osobito ako se uzme u obzir i spoznaja da različiti dijelovi pluća imaju različiti intenzitet stupanj pretvaranja malih krvnih žila.[32] Na osnovi ovog razmišljanja i na osnovi izvješća iz literature o odnosu IpcPH i CcpPH prema kojem je više od 70% bolesnika s bolešću lijeve klijetke imalo izoliran, a ne reaktivnan oblik PAH-a, neovisno o njegovoj definiciji prema 6WSPH, odlučili smo se za TS.

*Utjecaj medikamentoznog liječenja na smanjenje PVR-a uslijed PAH/LHDpEF* ovisi o etiopatogenezi patoloških zbivanja, a kod našeg pacijenta oslanjamo se na spoznaje iz literature[16], posebno za skupinu bolesnika s LvpEF-om. Preoperacijska dekongestija diureticima i druga farmakoterapija smanjuje zastoj tekućine u plućima (plućni edem), pa pasivnim smanjenjem tlaka u prekapilarnim plućnim venama odlažu razvoj reaktivne prekapilarne hipertenzije i u cijelosti poboljšava pulmonalnu vaskularnu funkciju.[26,29,30] U pacijenata s kombiniranom postkapilarnom i prekapilarnom PAH, uspješno rasterećenje lijevoga srca smanjuje pulsatilni otpor u zaopterećenju desne klijetke, tako da započeti pulmonalni arteriolarni *remodeling* s vremenom može skrenuti u reverziju. Prema jednom istraživanju, u 559 bolesnika s reumatskom stenozom mitralne valvule nakon valvulotomije normaliziran je mPAP za šest mjeseci, a postupno poboljšanje mPAP-a uslijedilo je i u pacijenata s LVrEF-om, pa i u pacijenata s visokom PVR.[26,29,30]

Sistemski se vazodilatatori danas smatraju izazovnom terapijom za odabrane bolesnike koji imaju indikacije za transplantaciju srca, ne bi li se postigla reverzija PH-a. Rezultati ovog nastojanja zasada su proturječni.[31] Vazodilatatore ne treba davati pacijentima s niskim sistoličkim arterijskim tlakom (SBP <100 mmHg) ili s teškom aortalnom stenozom, mitralnom stenozom ili dinamičkom opstrukcijom izlaznoga trakta lijeve klijetke zbog opasnosti od hipotenzije, odnosno redukcije zaopterećenja. U idealnim uvjetima, testiranje vazodilatacijskim lijekovima preporučuje se u sljedećem: za pacijente s reaktivnom PAH (PVR ≥3 iWU) ili traspulmonalnim gradijentom (TPG) >15 mmHg, pulmonalnim kapilarnim tlakom (PCWP) >15 mmHg i SBP >100 mmHg daje se intravenski Na-nitroprusid 0,25 mcg/kg/min i ponavlja se procjena PAP-a, CO-a i PCWP-a. Postupna normalizacija morfologije PAs s padom PVR-a i PCWP-a, ali bez posljedičnog pada SBP-a (ne manje od 90 mmHg) ostvaruje se u skupini bolesnika s reverzibilnom prekapilarnom PALa. Čini se da je mehanizam razvoja prekapilarne PH, odnosno *remodeling* ovisan o stupnju fibroze, a spomenuti lijekovi relaksiraju glatke stanice prekapilarnih malih krvnih žila i usporuju (ili prekidaju) proces fibrozacije. Time se može razjasniti i reakcija nakon intervencije na zalistcima, pri čemu se u pacijenata s

LVrEF-om ili LVpEF-om postiže redukcija zaopterećenja. U pacijenata s perzistirajućim PAH-om, ako se daje samo nitroprusid, mPAP ostaje aproksimativno >30 mmHg, s očekivanom redukcijom PCWP-a <15 mmHg, a dodaje li se iNO u dozi 20 – 40 ppm uz kontinuirani nitroprusid tijekom 10 minuta, popravljaju se hemodinamski parametri. Tomu valja dodati i testove s antagonistima blokade kalcijevih kanala kod Cpc-PH – reaktori su također potencijalni kandidati za reverziju prekapilarne hipertenzije zbog *remodelinga*.[23] Sve spomenute spoznaje mogu u budućnosti služiti za pripremu bolesnika za TS u vremenu dok se očekuje novo srce. Iskustva s našim bolesnikom svakako mogu poboljšati pripremu za transplantaciju srca u drugih sličnih bolesnika. U liječenju plućne hipertenzije treba se svakako prije transplantacije koristiti lijekovima koji se danas opisuju kao lijekovi za ciljanu terapiju plućne hipertenzije u djece: 1. inhibitori fosfodiesteraze-5 (PDE-5), npr. sildenafil, 2. intravenska primjena prostaciklina (epoprostenol)[32], antagonisti endotelinskih receptora (bosentan, macitentan)[33] te solubilni stimulatori guanilat ciklaze (riociguat i verciguat)[37]. To su nove generacije lijekova koje mogu produljiti život i kvalitetu života djece s PAH-om, ali i pripremiti skupinu bolesnika za sigurniju TS. Naš je bolesnik prije TS-a liječen samo peroralnom terapijom inhibitorima fosfodiesteraze-5 (sidenafil) te diureticima (furosemid i spironolakton), a u pripremi su bili periferni vazodilatatori (natrijev nitroprusid i hidralazin) za intravensku primjenu u slučaju očekivane krize plućne hipertenzije. Prije odluke o transplantaciji treba davati vazodilatatore iz skupine antagonista endotelinskih receptora (ambrisentan-letaris, macitentan-opsumit), čime se postiže smanjenje PCWP-a, mPAP-a i PVR-a, a bez sistemske hipotenzije, tako da se postiže poboljšanje preživljavanja prema transplantaciji srca.[23,38]

*Primjena perifernih vazodilatatora:* Milrinon (*Primacor®, Corotrop®*) je plućni vazodilatator koji djeluje kao inhibitor fosfodiesteraze-5[50,51], a osnovno mu je djelovanje povećanje srčane kontraktilnosti i smanjenje plućne vaskularne rezistencije. No, on ublažava i povišeni arterijski tlak (zaopterećenje), na osnovi čega poboljšava pumpnu funkciju srca (minutni volumen). Na osnovi različitih iskustava i rasprava u literaturi, ulogu milrinona treba odrediti na osnovi postojećeg hemodinamskog stanja kako bi se izbjegli neželjeni, a postigli samo poželjni učinci.[52,53] S jedne strane podupire ventrikularnu funkciju smanjujući degradaciju cAMP-a, a time povećava razinu fosforilacije nekih komponenti koje pomažu kontraktilnosti i srčanom ritmu, dakle uzrokuje pozitivnu inotropiju i povećava snagu kontraktilnosti. Ipak, što se tiče srčane kirurgije, poglavito stanja u kojem se našao naš pacijent, valja izbjeći ova „negativna svojstva", a iskoristiti pozitivna svojstva u ovim okolnostima, a ona se očituju tako da se smanji zaopterećenje smanjenjem arterijskoga tlaka.[54,55] Stoga je njegova primjena kratkotrajna i daje se u bolusu intravenski, s trajanjem davanja najviše 48 sati i uz oprez na neželjene pojave uz istovremeno davanje drugih lijekova, s posebnom pozornošću na patofiziologiju zbivanja (FS-z).[3,55,56] Stoga je naš pacijent primao milrinon intravenski tijekom 48 sati (pomoću perfuzora).

*Nitroprusid* je kratkodjelujući lijek za intravensku primjenu samo u okviru bolničkoga intenzivnog liječenja i nadzora, koji smanjuje sistoličko i dijastoličko opterećenje relaksacijom glatke muskulature arterija i vena. Dolazi u obliku natrijeve soli i jedan je od najstarijih i najjačih antihipertenziva i još uvijek važno sredstvo u liječenju hitnih antihipertenzivnih stanja. To je kompleksni anorganski spoj koji se u dodiru s eritrocitima raspada uz oslobađanje dušikova (II) oksida i cijanida. Dušikov (II) oksid jest nestabilna tvar koja uzrokuje vazodilataciju te je stoga vazodilatator i koči agregaciju trombocita. Daje se intravenski, snažno širi i arteriole i vene, smanjujući tako i periferni vaskularni otpor i povratak venske krvi u srce. Osim pri hipertenzivnim krizama, lijek se primjenjuje za postizanje kontrolirane hipotenzije pri kirurškim operacijama. Učinak infuzije nitroprusida počinje gotovo odmah, ali i prestaje nekoliko minuta nakon prekida. Uz mjerenje krvnog tlaka to omogućuje precizno titriranje doze za svakog pacijenta.[57–60] Naš je pacijent počeo s milrinonom, a nastavio intravenski s infuzijom Na-nitroprusida.

*Hidralazin* je peroralni vazodilatator koji djeluje na glatku muskulaturu arteriola tako da smanjuje njihov otpor u arterijskom bazenu, smanjujući izgonsko opterećenje, a bez učinka na priljevno opterećenje. Osobito je blagotovoran kod bolesnika s velikim lijevo-desnim pretokom i kod kardiomiopatija, ali se logično može koristiti i u patofiziologiji liječenja stanja u kojem se postoperacijski našao naš pacijent. Na osnovi opažanja da je za učinak hidralazina potrebna prisutnost endotela i da se iz molekule hidralazina može osloboditi dušikov (II) oksid (NO) smatra se da je mehanizam djelovanja hidralazina sličan organskim nitratima, tj. da ga posreduje NO-om. Hidralazin ponajprije širi arteriole. Zbog sniženja perifernog otpora, uz kompenzacijsko povećanje minutnog volumena, hidralazin jače snižava dijastolički nego sistolički tlak. Osim pri jakoj hipotenziji, hidralazin uzrokuje ubrzanje protoka krvi kroz neka tkiva, npr. srce, mozak, bubrege.[61–64] Rabi se najčešće peroralno u ukupnoj dnevnoj dozi od 100 mg. Nakon peroralnog davanja (*Bloxazoc®* tbl.) učinak se pojavljuje za pola do dva sata, a traje šest do osam sati.[65]

Liječenja *inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima* (ACEi) i *inhibitorima angiotenzinskog receptora neprilizina* (ARNi) za prolongirano postoperacijsko liječenje TS-a u djece s RKM-om.

*ACE-inhibitori* su danas lijekovi prvog izbora u liječenju hipertenzije. Prvi ACEi bio je kaptopril, a razvoj kaptoprila jedan je od prvih velikih uspjeha koncepta dizajna lijekova baziranog na biokemijskim strukturama. Utvrđeno je da ta skupina lijekova može modificirati renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS). Daljnjim dizajniranjem ovih lijekova nastao je enalapril s dodatnim svojstvima. ACEi blokiraju pretvaranje angiotenzina I u angiotenzin II, koji je inače snažan vazokonstriktor. Širenje krvnih žila dovodi do pada otpora protjecanju krvi i posljedičnog pada krvnog tlaka. Na taj način snižava se arterijski otpor protjecanju krvi i povećava venski kapacitet. Time se povećava srčani minutni volumen i srčani indeks, snižava se bubrežno-vaskularni otpor s boljim izlučivanjem natrijeva klorida u urin. Kod našeg bolesnika najprije je korišten kaptopril, a potom enalapril.[66,67,68] Želeći iskoristiti najnoviji napredak u postizanju idealnog ekvilibrija FS-z-a, početkom 2015. godine odobrena je nova skupina lijekova s nazivom ARNi za koje se zna da učinkovitije modificiraju sustav RAAS. Zavod za pedijatrijsku kardiologiju naše Klinike sudjelovao je u ispitivanju ove skupine lijekova u projektu *Novartis CLCZ696B2319*, pa smo lijekove iz ove skupine namijenili za daljnju terapiju.

*Skupina ARNi* novodizajnirana je skupina lijekova čije se djelovanje bazira na inhibiciji angitenzinskog receptora, enzima neprilizina, sa svrhom da se smanji vazokonstrikcijski utjecaj angiotenzina II i aldosterona. Njihova djelotvornost očituje se na dva načina: 1. valsartan blokira negativni utjecaj angotenzina II i pridonosi dilataciji bubrežnih krvnih žila, 2. sakubitril blokira raspad natriuretskog peptida (NP) koji se stvara u organizmu s dekompenziranim srcem, a odgovoran je za uspješni transport natrija i vode u urin pa time smanjuje potrebu srca za naprezanjem i smanjuje periferni arterijski tlak. Ovi se lijekovi mogu davati odvojeno, ovisno o procjeni terapeuta prema patofiziološkim zbivanjima u cirkulaciji, ali i u zajedničkoj tableti kao *Entresto* (valsartan/sakubitril). *Entresto* se daje u tri različite doze, što ovisi o stanju arterijskoga tlaka, stupnju srčane insuficijencije i ekvilibriju FS-z-a.[69–75] Lijekovi iz skupine ARNi bili su uvršteni u postoperacijsko liječenje našeg pacijenta jer osim spomenutih svojstava ovi lijekovi imaju i dugoročno povoljan učinak na remodeliranje miokarda.

## Zaključak

Prikazan je tijek bolesti nakon viskorizične transplantacije srca u djeteta s RKM-om sa snažnom farmakološkom i mehaničkom postoperacijskom potporom. Postupni oporavak i klinički boljitak očitovao se u postoperacijskom razdoblju s urednim kliničkim statusom i razvojem djeteta do odrasle dobi.

## INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

## INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

## DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: IM, DB, ŽČ, JSB

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: DŠ, DJ, IM, SK

Pisanje prve verzije rada: IM, DB

Kritička revizija: DB, ŽČ, VI, IM, JSB

## LITERATURA

1. *Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S i sur.* Paediatric pulmonary arterial Hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. Eur Resp J. 2019:53:1-28.
2. *Schamarin PI, Ueber den Kitaew Reflex.* Zum Mechanismus der Kompensation der Mitralvitiums. Terapiceskij Archiv. 1952;24:79.
3. *Cohn JN, Franciosa JS.* Vasodilator therapy of cardiac failure. Effects of anticongestive medikatons on the Frank-Starling relatioship for ventricular function. N Engl J Med. 1977;297: 27-31.
4. *Leopold JA.* Biological Phenotyping of Combined Post-Capillary and Pre-Capillary Pulmonary Hypertension: Focus on pulmonary Vascular Remodeling. J Am Coll Cardiol. 2016; 68:2537.
5. *Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M i sur.* Pulmonary hypertension due to left heart disease. Eur Respir J. 2019;53(1):1801897.
6. *Wood P: The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt.* Br Med J. 1958;2(5098): 701-9.
7. *Wood P.* Pulmonary hypertension wat special reference to the vasoconstricitive factor. Br Heart J. 1958;20:557-70.
8. *Malčić I.* Plućna hipertenzija. Zagreb: Medicinska naklada; 2022, str. 100-44.
9. *Humbert M.* The 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009;30/54 (Suppl 1):S1-S2.
10. *Galiè N, Simonneau G.* The Fifth World Symposium on Pulomonary Hypertension. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62/25(Suppl D):1-3.
11. *Clark CB, Horn EM, Group 2 Pulmonary hypertension.* Pulmonary venous hypertension: Epidemiology and Patophysiology. Cardiol Clin. 2016;34:401.
12. *Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M.* Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Circ Heart Fail. 2011; 4:257.
13. *Pisapia P, Malapelle U, Troncone G.* Liquid biopsy and lung cancer. Acta Cytol. 2019;63(6):489-96.
14. *Van der Feen DE, Dickinson MG, Bartelds B, Marinus B, Borgdorf AJ, Sitzma H i sur.* Egr-1 identified neointimal remodeling to progression in human pulmonary arterial hypertension. J Heart Jung Transplant. 2016;35(4):481-90.

15. *Euler US, Liljestrand G.* Observations of the pulmonary arterial blood pressure in the cat. Acta Physiol Scand. 1846;12: 301-20.
16. *Kantrowitz A, Haller JD, Joos H, Curreti MM, Cartensen HE.* Transplantation of the heart in infant and adult. Am J Cardiol. 1968;22:782–90.
17. *Dipchand AI, Kirk R, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden Ch, Christie JD i sur.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Sixteenth Official Pediatric Heart Transplantation Report–2013; focus theme: age. J Heart Lung Transplant. 2013;32:979–88.
18. *Rosenthal D, Chrisant MR, Edens E, Mahony L, Canter Ch, Colan S i sur.* International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. J Heart Lung Transplant. 2004;23:1313–33.
19. *Canter CE, Shaddy RE, Bernstein D, Hsu DT, Chrisant MRK, Kirklin JK i sur.* Indications for heart transplantation in pediatric heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; the Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Circulation. 2007;115:658–76.
20. *Ross RD.* The Ross classification for heart failure in children after 25 years: a review and an age stratifi ed revision. Pediatr Cardiol. 2012;33:1295–300.
21. *Sommoneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton ChP, Gatzoulis MA, Krowka M i sur.* Hemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;53.
22. *Heat D, Edwards JE.* The Pathology of Hypertensive Pulmonary Vascular Disease A Description of Six Grades of Structural Changes in the Pulmonary Arteries with Special Reference to Congenital Cardiac Septal Defects. Circulation. 1958;18:533-47.
23. *Malčić I.* Plućna hipertenzija. Zagreb: Medicinska naklada; 2022, str. 148-56.
24. *Malčić I, Anić D, Šarić D, Belina D, Bartoniček D, Kniewald H i sur.* Heart transplantation in children in Croatia – our first experiences. Cardiol Young. 2015;25(Suppl 1):88.
25. *Dipchand AI, Rossano JW, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Christian Benden C, Goldfarb S i sur.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eighteenth Official Pediatric Heart Transplantation Report – 2015; Focus Theme: Early Graft failure; for the International Society for Heart and Lung Transplantation. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2015;34(10):1233-43.
26. *Malčić I, Anić D, Bartoniček D, Šarić D, Kniewald H, Belina D i sur.* Transplantacija srca u djece u Hrvatskoj – naša prva iskustva. Liječ Vjesn. 2018;140:7–18.
27. *Alexopoulos D, Lazzarm C, Borrico S, Fiedler L, Ambrose JA.* Isolated chronic mitral regurgitation with preserved systolic left ventricular function and severe pulmonary hypertension. J Am Cardiol. 1989;14:319.
28. *Planinc M, Malcic I, Anic D.* Supracardiac Total Anomalous Pulmonary Venous Return Repair in 7 Month-Old Infant. Tex Heart Inst J. 2022;49(3):e207393.
29. *Kulik TJ.* Pulmonary hypertension caused by pulmonary venous hypertension. Pulm Circ. 2014;4:581.
30. *Leopold JA.* Biological Phenotyping of Combined Post-Capiullary and Pre-Capillary Pulmonary Hypertension: Focus on pulmonary Vascular Remodeling. J Am Coll Cardiol. 2016; 68:2537.
31. *Malčić I, Nađ I, Šijak D, Hrabak Paar M, Miculinić A.* Potpuni i djelomični anomalni utok pulmonalnih vena: 10-godišnja retrospektivna studija dijagnostičkih i terapijskih postupaka te ishoda bolesti. Liječ Vjesn. 2021;143:163–73.
32. *Malčić I, Jelašić D, Rojnić N, Jelušić M, Kniewald H.* Primary pulmonary hypertension in a boy – plexogenic pulmonary arteriopathy. Paediatr Croat. 2001;45:77-80.
33. *Lammers AE, Apitz C, Zartner P, Hager A, Dubowy KO, Hansmann G.* Diagnostics, monitoring and outpatient care in children with suspected pulmonary hypertension/paediatric pulmonary hypertensive vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. Heart. 2016;102(Suppl 2):ii1-13.
34. *Silbergleit A.* Norman E. Shumway and the Early Heart Transplants. Tex Heart Inst. 2006;33(2):274–5.
35. *Weitsman T, Weisz G, Farkash R, Klutstein M, Butnaru A, Rosenman D i sur.* Pulmonary hypertension with Left Heart disease. Prevalence, Temporal shifts in Etiologies and Outcome. Am J Med. 2017;130:1272.
36. *Khush KK, Tasissa G, Butler J, McGlothlin D, De Marco T; ESCAPE Investigators.* Effect of pulmonary hypertension on clinical aotcomes in advanced heart failure; nalysis of the Evaluation Study of Congestive Heart failure and Pulmonary Artery Cathterisation Effectivenss (ESCAPE) database. Am Heart J. 2009;157:1026.
37. *O'Byrne ML, Kennedy KF, Kanter JP, Berger JT, Glatz AC.* Risk Factors for Major Early Adverse Events Related to Cardiac Catheterisation in Children and Young Adult with Pulmonary Hypertension. An Analysis of Dana from the IMPACT (Improving Adult and Congenital Treatment) Registry. J Am Heart Assoc. 2018;7(5):1-12.
38. *Malčić I, Belina D, Slišković A, Bartoniček D, Jelušić M, Šarić D i sur.* Kardiomiopatije u djece – današnja stajališta i naša iskustva. Hrvatska retrospektivna epidemiološka studija 1988.– 2016. Liječ Vjesn. 2019;141(3–4):68–80.
39. *Fayyaz AU, Edwards WD, Maleszewski JJ, Konik EA, DuBrock HM, Borlaug BA i sur.* Global pulmonary vascular remodelling in pulmonary hypertension associated with heart failure and preserved or reduced ejection fraction. Circulation. 2018;137:1796-810.
40. *Alexopoulos D, Lazzarm C, Borrico S, Fiedler L, Ambrose JA.* Isolated chronic mitral regurgitation with preserved systolic left ventricular function and severe pulmonary hypertension. J Am Cardiol. 1989;14:31.
41. *Harada T, Nakano T, Oda S, Kado H.* Surgical results of total anomalous pulmonary venous connection repair in 256 patients. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2019;28(3):421–6.
42. *Mądry W, Karolczak MA, Rygier W, Kunikowski R, Buczyński M, Roik D.* Late diagnosis of total anomalous pulmonary venous drainage in a 5.5-month-old infant. J Ultrason. 2019; 19(76):75–9.
43. *DePasquale EC, Nasir K, Jacoby DL.* Outcomes of adults with restrictive cardiomyopathy after heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2012;31(12):1269-75.
44. *Bograd AJ, Mital S, Schwarzenberger JC, Mosca RS, Quaegebeur JM, Addonizio LJ i sur.* Twenty-year experience with heart transplantation for infants and children with restrictive cardiomyopathy: 1986–2006. Am J Transplant. 2008;8(1): 201-7.

45. *Zangwill SD, Naftel D, L'Ecuyer T, Rosenthal D, Robinson B, Kirklin JK i sur.*; Pediatric Heart Transplant Study Investigators. Outcomes of children with restrictive cardiomyopathy listed for heart transplant: a multi-institutional study. J Heart Lung Transplant. 2009;28(12):1335-40.
46. *Montani D, Price LC, Dorfmuller P, Achouh L, Yaïci A, Sitbon O i sur.* Pulmonary veno-oclusive disease. Eur Respir J. 2009; 33:189.
47. *Reddy YN, Melenovsky V, Redfield MM, Nishimura RA, Borlaug BA.* High-Output Heart Failure: A 15-Year Experience. J Am Coll Cardiol. 2016;68:473.
48. *Martin J, Siegenthaler MP, Friesewinkel O, Fader T, van de Loo A, Trummer G i sur.* Implantable left ventricular assist device for treatment of pulmonary hypertension in candidate for orthoptic heart transplantation – a preliminary study. Eur J Cardiothorac Surg. 2004;25:971.
49. *Mohammed SF, Hussain I, AbouEzzeddine OF, Takahama H, Kwon SH, Forfia P i sur.* Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. Circulation. 2014;130(25):2310-20.
50. *Baxter FJ, Whippey A.* Amniotic Fluid Embolism Treated With Inhaled Milrinone: A Case Report. Anesth Analg Pract. 2014(13):e01342.
51. *Packer M.* Calcium channel blockers in chronic heart failure. The risks of "physiologically rational" therapy. Circulation. 1990;82(6):2254–7.
52. *Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM i sur.* Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. N Engl J Med. 1991;325(21):1468-75.
53. *Fleming GA, Murray KT, Yu C, Byrne JG, Greelish JP, Petracek MR i sur.* Milrinone use is associated with postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. Circulation. 2008;118(16): 1619–25.
54. *Koster G, Bekema HJ, Wetterslev J, Gluud C, Keus F, van der Horst IC.* Milrinone for cardiac dysfunction in critically ill adult patients: a systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. Intensive Care Med. 2016;42(9):1322-35.
55. *Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD i sur.* A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. JAMA. 2004;291:1720–9.
56. *Costa F, Biaggioni I.* Role of nitric oxide in adenosine-induced vasodilation in humans. Hypertension. 1998;31(5):1061–4.
57. *Sato A, Terata K, Miura H, Toyama K, Loberiza FR Jr, Hatoum OA i sur.* Mechanism of vasodilation to adenosine in coronary arterioles from patients with heart disease. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005;288(4):H1633-40.
58. *Gruliow R.* Local and Humoral Control of Blood Flow by the Tissues. U: Guyton A, Hall J, ur. Textbook of Medical Physiology. 11. izd. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2006, str. 196–7.
59. *Modin A, Björne H, Herulf M, Alving K, Weitzberg E, Lundberg JO.* Nitrite-derived nitric oxide: a possible mediator of 'acidic-metabolic' vasodilation. Acta Physiol Scand. 2001;171 (1):9–16.
60. *Hydralazine Hydrochloride.* The American Society of Health-System Pharmacists. Archived from the original on 21 December 2016. Retrieved 8 December 2016.
61. *Ellershaw DC, Gurney AM.* Mechanisms of hydralazine induced vasodilation in rabbit aorta and pulmonary artery. Br J Pharmacol. 2001;134(3):621-31.
62. *Reece PA.* Hydralazine and related compounds: chemistry, metabolism, and mode of action. Med Res Rev. 1981;1(1): 73–96.
63. *Cohn JN, McInnes GT, Shepherd AM.* Direct-acting vasodilators. J Clin Hypertens. 2011;13(9):690–2.
64. *Ferdinand KC, Elkayam U, Mancini D, Ofili E, Piña I, Anand I i sur.* Use of isosorbide dinitrate and hydralazine in African-Americans with heart failure 9 years after the African-American Heart Failure Trial. Am J Cardiol. 2014;114(1):151-9.
65. *Townsend RR.* Major side effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers [Internet]. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/search [Pristupljeno 22. travnja 2023.]
66. *American Heart Association.* Types of blood pressure medications. [Internet]. Dostupno na: https://www.heart.org/en/health-topics/high-blood-pressure/changes-you-can-make-to-manage-high-blood-pressure/types-of-blood-pressure-medications. [Pristupljeno 20. travnja 2023.]
67. *Sidawy AN i sur.*, ur. Hypertension. U: Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy. 10. izd. Elsevier; 2023. [Internet]. Dostupno na: https://www.clinicalkey.com [Pristupljeno 19. travnja 2023.]
68. *Orsborne Ch, Chaggar PS, Shaw SM, Williams SG.* The renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure for the non-specialist: the past, the present and the future. Postgrad Med J. 2017;93:29–37.
69. *McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR i sur.* Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371:993–1004.
70. *Pascual-Figal D, Bayés-Genis A, Beltrán-Troncoso P, Caravaca-Pérez P, Conde-Martel A, Crespo-Leiro MG i sur.* Sacubitril-Valsartan, Clinical Benefits and Related Mechanisms of Action in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. A Review. Front Cardiovasc Med. 2021;8:754499.
71. *Gronda E, Vanoli E, Iacoviello M.* The PARAGON-HF trial: the sacubitril/valsartan in heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J Suppl. 2020;22:L77–L81.
72. *Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z i sur.* Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. Eur J Heart Fail. 2019;21:998–1007.
73. *Di Tano G, Di Lenarda A, Iacoviello M, Oliva F, Urbinati S, Aspromonte N i sur.* ANMCO position paper: use of sacubitril/valsartan in hospitalized patients with acute heart failure. Eur Heart J Suppl. 2021;23:C176–C183.
74. *Docherty KF, Vaduganathan M, Solomon SD, McMurray JJV.* Sacubitril/valsartan: neprilysin inhibition 5 years after PARADIGM-HF. JACC Heart Fail. 2020;8:800–10.

Liječ Vjesn 2025;147:281–291
https://doi.org/10.26800/LV-147-7-8-6

Lijekovi i metode | Drugs and procedures

# Nove imunoterapijske mogućnosti u liječenju akutne mijeloične leukemije – uloga monoklonskih protutijela i blokade imunosnih kontrolnih točaka

## New immunotherapeutic approaches in the treatment of acute myeloid leukemia – the role of monoclonal antibodies and immune checkpoints blockade

Ljubica Mežnarić[1], Ida Ivek[2], Antonija Babić[3], Alojzija Brčić[4], Nadira Duraković[2,5], Radovan Vrhovac[2,5], Hrvoje Lalić[3,4]✉

[1] Zavod za hitnu medicinu Krapinsko-zagorske županije, Krapina
[2] Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Zagreb
[3] Odjel za laboratorijsku imunologiju, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb, Zagreb
[4] Zavod za fiziologiju i Hrvatski institut za istraživanje mozga, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb
[5] Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

**Deskriptori**
AKUTNA MIJELOIČNA LEUKEMIJA – imunologija, liječenje; IMUNOTERAPIJA – metode; MONOKLONSKA PROTUTIJELA – terapijska uporaba; INHIBITORI IMUNOSNIH KONTROLNIH TOČAKA – terapijska uporaba; KIMERIČKI ANTIGENSKI RECEPTORI – imunologija; ADOPTIVNA IMUNOTERAPIJA; MOLEKULARNA CILJANA TERAPIJA – metode; CD ANTIGENI – imunologija; CD33 ANTIGEN; CD123 ANTIGEN; PROTUTUMORSKI ANTIMETABOLITI – terapijska uporaba; TRANSPLANTACIJA KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA

**SAŽETAK.** Unatoč terapijskom napretku, akutna mijeloična leukemija (AML) ostaje bolest s izrazito nepovoljnom prognozom, osobito u starijih bolesnika i onih s visokorizičnim genetskim obilježjima. I dalje su recidivi česti, a standardne opcije često nedostatne za postizanje trajnog izlječenja. Imunoterapija se nameće kao obećavajući terapijski pristup koji djeluje modulacijom imunosnog sustava s ciljem eliminacije leukemijskih stanica. U ovom radu prikazani su suvremeni imunoterapijski koncepti u liječenju AML-a, s naglaskom na dva ključna smjera: primjenu monoklonskih protutijela i blokadu imunosnih kontrolnih točaka. Istaknuti su glavni ciljevi imunoterapije, njihovi mehanizmi djelovanja te terapijski potencijal, osobito u kombinaciji s postojećim modalitetima poput hipometilirajućih lijekova i alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica. Iako su rezultati pojedinih strategija ohrabrujući, većina imunoterapijskih pristupa još nije ušla u standardnu kliničku praksu. Daljnja istraživanja su nužna kako bi se potvrdila djelotvornost, identificirali biomarkeri odgovora i optimizirali terapijski algoritmi. U budućnosti bi se, ovisno o rezultatima daljnjih ispitivanja, mogla razmotriti ranija i individualizirana primjena imunoterapije, osobito kod bolesnika s minimalnom mjerljivom bolešću i visokorizičnim molekularnim profilom.

**Descriptors**
LEUKEMIA, MYELOID, ACUTE – immunolgy, therapy; IMMUNOTHERAPY – methods; ANTIBODIES, MONOCLONAL – therapeutic use; IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS – therapeutic use; RECEPTORS, CHIMERIC ANTIGEN – immunology; IMMUNOTHERAPY, ADOPTIVE; MOLECULAR TARGET THERAPY – methods; ANTIGENS, CD – immunology; SIALIC ACID BINDING IG-LIKE LECTIN 3/IM; INTERLEUKIN-3 RECEPTOR ALPHA SUBUNIT; ANTIMETABOLITES, ANTINEOPLASTIC – therapeutic use; HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

**SUMMARY.** Despite therapeutic advances, acute myeloid leukemia (AML) remains a disease with a particularly poor prognosis, especially in older patients and those with high-risk genetic features. Relapses are still common, and standard treatment options are often insufficient to achieve durable remission. Immunotherapy has emerged as a promising therapeutic approach based on modulation of the immune system to eliminate leukemic cells. This review presents current immunotherapeutic strategies in the treatment of AML, with a focus on two key directions: the use of monoclonal antibodies and the blockade of immune checkpoints. The main therapeutic targets, mechanisms of action, and potential clinical utility – particularly in combination with existing modalities such as hypomethylating agents and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation – are highlighted. Although some strategies have shown encouraging results, most immunotherapeutic approaches have not yet entered standard clinical practice. Further research is necessary to confirm efficacy, identify predictive biomarkers of response, and optimize treatment algorithms. Depending on the outcomes of future studies, earlier and more individualized application of immunotherapy may be considered, particularly in patients with measurable residual disease and high-risk molecular profiles.

Akutna mijeloična leukemija (AML) zloćudna je bolest obilježena nekontroliranom proliferacijom mijeloidnih stanica preteča (blasta) koje imaju ograničenu sposobnost sazrijevanja u diferencirane stanice. Umnažanje se događa u koštanoj srži pri čemu maligne stanice potiskuju normalnu hematopoezu, što za posljedicu ima po život opasne teške citopenije te ovisnost o transfuzijama. Iako AML može zahvatiti sve dobne skupine, najčešće se javlja u starijoj populaciji – medijan dobi pri dijagnozi iznosi 68 godina, a više od dvije trećine bolesnika starije je od 55 godina. Iako

**Ustanova u kojoj je rad napravljen: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu i Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb**

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Hrvoje Lalić, dr. med.; https://orcid.org/0000-0003-4078-4439
Zavod za fiziologiju i Hrvatski institut za istraživanje mozga,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, 10000 Zagreb;
Odjel za laboratorijsku imunologiju, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku,
KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb; e-pošta: hrvoje.lalic@mef.hr

*Primljeno 26. travnja 2025., prihvaćeno 24. lipnja 2025.*

je najčešće sporadična, poznati su čimbenici rizika za razvoj AML-a, uključujući dugotrajnu izloženost petrokemijskim proizvodima i benzenima, kao i prethodnu primjenu citotoksične terapije ili zračenja. Uz to, sve se više prepoznaje uloga nasljednih predispozicija u razvoju hematoloških malignideta, pa se smatra da je 5–10% slučajeva AML-a povezano s germinativnim mutacijama.[1] Globalno, AML uzrokuje više od 80.000 smrti godišnje, a očekuje se da će se taj broj u sljedećim desetljećima udvostručiti. Petogodišnje preživljenje u SAD-u trenutačno iznosi oko 30%, što je značajan napredak u odnosu na 18% zabilježenih početkom stoljeća. Ovaj napredak rezultat je poboljšanja potporne terapije (npr. profilaksa i liječenje infekcija), smanjenja smrtnosti povezane s transplantacijom te dostupnosti učinkovitijih i inovativnih terapijskih pristupa. Ipak, ishodi bolesti i dalje snažno ovise o dobi – petogodišnje preživljenje iznosi 62% za osobe mlađe od 50 godina, 37% za one između 50 i 64 godine, a svega 9,4% za bolesnike starije od 65 godina.[1]

Unatoč postignutim terapijskim napredcima, kod većine bolesnika dolazi do recidiva bolesti, što otežava postizanje trajnog izlječenja i naglašava potrebu za razvojem novih terapijskih strategija. Leukemijski blasti razvili su brojne mehanizme izbjegavanja imunosnog nadzora – kako vlastitog imunosnog sustava pacijenta, tako i alogeničnih efektorskih stanica nakon transplantacije krvotvornih matičnih stanica – što doprinosi visokoj stopi relapsa.[2] Dodatni izazov predstavlja izrazita klonska heterogenost AML-a, prisutnost brojnih genetskih i epigenetskih promjena te činjenica da antigeni izraženi na površini leukemijskih stanica često nisu dovoljno specifični jer se nalaze i na zdravim krvotvornim stanicama, čime se otežava razvoj ciljanih terapijskih pristupa.[3] Kontrola proliferacije leukemijskih stanica putem imunosnih mehanizama temelj je različitih imunoterapijskih pristupa koji se istražuju s ciljem smanjenja rizika od relapsa. Dok je imunoterapija već pokazala iznimnu učinkovitost u liječenju limfoma i akutne B-limfoblastične leukemije (B-ALL), njezina primjena u AML-u nailazi na brojne prepreke – ponajprije zbog nedostatka specifičnih i sigurnih ciljeva poput CD19 ili CD20 koji su prisutni u limfoidnim novotvorinama. Nasuprot tomu, potencijalni ciljevi u AML-u, poput CD33 ili CD123, također se nalaze na zdravim krvotvornim stanicama pretečama, što nosi rizik od ozbiljnih nuspojava, osobito u smislu duboke i produljene mijelosupresije. U tom kontekstu, intenzivno se razvijaju novi imunoterapijski pristupi, uključujući primjenu monoklonskih protutijela, inhibitora imunosnih kontrolnih točaka, terapiju pomoću CAR-T i NK stanica te razvoj terapijskih cjepiva usmjerenih protiv AML-a.

Recentno je objavljen veći broj preglednih radova koji detaljno obrađuju imunoterapijske pristupe u liječenju AML-a,[4] uključujući i one usmjerene na leukemijske matične stanice kao ključno terapijsko uporište.[5] U ovom preglednom radu fokusirat ćemo se na dvije najrazvijenije strategije, najbliže kliničkoj primjeni: monoklonska protutijela (mAb) i blokadu imunosnih kontrolnih točaka (engl. *immune checkpoint inhibitors*, ICIs). Cilj nam je prikazati njihovu biološku osnovu, kliničke rezultate, prednosti i ograničenja, kao i potencijalnu ulogu u budućim terapijskim protokolima – osobito u kombinaciji s drugim modalitetima poput hipometilirajućih lijekova (engl. *hypomethylating agents,* HMA) i alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica (alo-TKMS).

Također, uzet ćemo u obzir aktualne međunarodne smjernice, uključujući smjernice Europske leukemijske mreže (ELN) i Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti (KROHEM) kako bismo ponudili praktični okvir za primjenu imunoterapije u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Važno je istaknuti da se većina imunoterapijskih pristupa u AML-u još uvijek nalazi u fazama istraživanja ili rane kliničke primjene te da je njihova dostupnost i implementacija u rutinsku praksu, osobito u Hrvatskoj, za sada ograničena.

## Metode

Za potrebe ovoga preglednog rada provedeno je strukturirano pretraživanje baza podataka *PubMed* i *Cochrane Library*. U pretrazi su korišteni sljedeći ključni pojmovi: *immunotherapy*, *acute myeloid leukemia*, *monoclonal antibodies*, *immune checkpoint inhibitors* i *hematopoietic stem cell transplantation*, pojedinačno i u međusobnim kombinacijama. Naglasak je stavljen na radove objavljene u posljednjih desetak godina (2015. – 2025.), ali nisu isključeni ni stariji, često citirani radovi koji imaju posebnu važnost za razumijevanje teme. S obzirom na to da je riječ o području koje se brzo razvija, uz recenzirane znanstvene članke uključeni su i sažetci te izvještaji s relevantnih hematoloških kongresa, osobito ASH-a (engl. *American Society of Hematology*). Dodatno su analizirani i popisi literature pronađenih radova radi identifikacije dodatnih relevantnih izvora.

## Monoklonska protutijela

Monoklonska protutijela predstavljaju imunoglobulinske bjelančevine dobivene iz klonalne populacije B-limfocita koje prepoznaju specifični epitop ciljnog antigena i vežu se za njega. U imunoterapiji se koriste s ciljem eliminacije tumorskih stanica, a njihovo djelovanje temelji se na različitim mehanizmima, uključujući izravnu citotoksičnost nakon vezanja za antigen, blokadu signalnih puteva ključnih za proliferaciju tumorskih stanica, mobilizaciju efektorskih imunosnih stanica te ciljanu isporuku citotoksičnih agensa. Raz-

Tablica 1. Pregled odabranih imunoterapijskih pristupa u liječenju akutne mijeloične leukemije
Table 1. Overview of selected immunotherapeutic approaches in the treatment of acute myeloid leukemia

| Ciljni antigen / Target antigen | Naziv terapije / Therapy name | Vrsta imunoterapije / Type of immunotherapy | Napomena / Notes |
|---|---|---|---|
| CD33 | Gemtuzumab ozogamicin | CmAb | Jedino odobreno mAb za AML, koristi se uz kemoterapiju ili kao monoterapija / The only approved mAb for AML; used with chemotherapy or as monotherapy |
| CD33 | Lintuzumab-Ac225 | CmAb | Istraživanja u tijeku, osobito kod TP53+ rr/AML / Ongoing trials, especially in TP53+ r/r AML |
| CD33 | AMG 330 | BiTE | Zabilježena klinička učinkovitost u r/r AML-u; glavna nuspojava sindrom otpuštanja citokina / Efficacy in r/r AML; main adverse event cytokine release syndrome |
| CD123 | Tagraksofusp / Tagraxofusp | FP | Odobren za BPDCN, ispituje se u AML-u (osobito pDC-AML) / Approved for BPDCN, under investigation in AML (especially pDC-AML) |
| CD123 | Vibecotamab | BiTE | Učinkovit u r/r AML-u s niskim udjelom blasta; kontinuirana primjena; dobar sigurnosni profil / Effective in r/r AML with low blast count; continuous administration; favorable safety profile |
| CD123 | Pivekimab sunirine | CmAb | U ispitivanju s HMA+VEN u r/r AML-u / Under investigation with HMA+VEN in r/r AML |
| CTLA-4 | Ipilimumab | ICI | Klinička aktivnost u r/r AML-u, osobito nakon alo-TKMS-a; potencijal kao „*bridging*“ uz rizik GVHD-a / Clinical activity in r/r AML, especially post-allo-HSCT; potential as bridging therapy with GVHD risk |
| PD-1 | Pembrolizumab | ICI | Učinkovitost u r/r i *de novo* AML-u, osobito u ranoj fazi relapsa; rezultati u kombinaciji s HMA-om i VEN-om kontradiktorni / Efficacy in r/r and *de novo* AML, especially in early relapse; results in combination with HMA and VEN are contradictory |
| PD-1 | Nivolumab | ICI | Klinička učinkovitost u r/r i *de novo* AML-u; dobro podnošljiv u kombinaciji s azacitidinom i kemoterapijom / Clinical efficacy in r/r and *de novo* AML; well tolerated in combination with azacitidine and chemotherapy |

Alo-TKMS / allo-HSCT – alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica / allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; AML – akutna mijeloična leukemija / acute myeloid leukemia; BiTE – bispecifični aktivator T-stanica / bispecific T cell engagers; BPDCN – neoplazma blastičnih plazmocitoidnih dendritičkih stanica / blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm; CmAb – konjugirano monoklonsko protutijelo / conjugated monoclonal antibody; FP – fuzijski protein / fusion protein; mAb – monoklonsko protutijelo / monoclonal antibody; GVHD – bolest presatka protiv primatelja / graft-versus-host disease; HMA – hipometilirajući lijekovi / hypomethylating agents; ICI – inhibitori imunosnih kontrolnih točaka / immune checkpoint inhibitors; pDC-AML – akutna mijeloična leukemija s povećanim brojem plazmocitoidnih dendritičnih stanica / acute myeloid leukemia with plasmacytoid dendritic cells; r/r – relaps/refraktorna AML / relapsed/refractory AML; VEN – venetoklaks / venetoclax

vijen je čitav niz oblika monoklonskih protutijela, pri čemu se većina još uvijek nalazi u fazi kliničkih ispitivanja. Osnovne kategorije obuhvaćaju nekonjugirana protutijela, konjugirana protutijela vezana za toksine ili radioaktivne izotope te bispecifična protutijela koja se istodobno vežu za dva ciljna vezna mjesta.

Nekonjugirana monoklonska protutijela ostvaruju svoj antileukemijski učinak primarno pojačavanjem djelovanja adaptivnoga imunosnog sustava putem različitih mehanizama, uključujući fagocitozu ovisnu o protutijelima, citotoksičnost posredovanu komplementom te staničnu citotoksičnost ovisnu o protutijelima (engl. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC).[6] Konjugirana monoklonska protutijela sastoje se od specifičnog protutijela spojenog s kemoterapijskom ili radioaktivnom komponentom. Nakon vezanja za ciljni antigen, kompleks se internalizira u tumorsku stanicu te se u lizosomu razgrađuje, pri čemu se oslobađa citotoksična tvar koja inducira apoptozu ciljne stanice. Ova protutijela omogućuju selektivnu isporuku citotoksičnih lijekova do tumorskih stanica, čime se povećava terapijska učinkovitost uz istodobno smanjenje sistemske toksičnosti.[6] Bispecifični aktivatori T-stanica (engl. *bispecific T cell engagers*, BiTE) rekombinantne su bjelančevine koje izražavaju dva vezna mjesta za antigen, jedno specifično za tumorski antigen, a drugo za najčešće molekulu CD3 na površini T-limfocita. Time se pospješuje približavanje i aktivacija T-stanica u neposrednoj blizini tumorske stanice, što rezultira njezinom smrću. Ovaj pristup potiče endogeni imunosni odgovor bez potrebe za izolacijom i genetskom modifikacijom T-limfocita, kao što je to slučaj kod CAR-T ili NK-stanične terapije.[7] Prvo monoklonsko protutijelo koje je odobreno za kli-

ničku primjenu u liječenju hematoloških neoplazmi bio je rituksimab, usmjeren na membransku molekulu CD20. Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *The Food and Drug Administration,* FDA) odobrila ga je 1997. godine za liječenje B-staničnih hematoloških bolesti, a do danas je zadržao široku primjenu, uključujući i onu u terapiji brojnih autoimunosnih bolesti. Sažet prikaz najvažnijih predstavnika imunoterapije u akutnoj mijeloičnoj leukemiji prikazan je u tablici 1. Obuhvaćeni su ciljni antigeni, nazivi terapija, vrste imunoterapije te ključne napomene o njihovoj kliničkoj primjeni i statusu ispitivanja.

## Monoklonska protutijela anti-CD33

Većina dosadašnjih istraživanja usmjerenih na razvoj optimalne terapije monoklonskim protutijelima za bolesnike oboljele od AML-a temelji se na ciljanom vezanju za molekulu CD33, budući da je ovaj biljeg prisutan na površini leukemijskih blasta u većine pedijatrijskih i odraslih bolesnika s AML-om.[8] CD33 je transmembranski glikoprotein iz obitelji sijaloadhezinskih receptora, koji je dominantno izražen na mijeloidnim stanicama pretečama i zrelim mijeloidnim stanicama. Pripada skupini imunoglobulinskih receptora te sudjeluje u negativnoj regulaciji mijeloidnih stanica putem inhibitornih signala koje prenosi ITIM domena (engl. *Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibitory Motif*).[9] Razina ekspresije CD33 pokazala se relevantnom prognostičkom varijablom. Naime, viši izražaj CD33 uočen je kod bolesnika s povišenim brojem leukocita, većim udjelom blasta, normalnim kariotipom te prisutnim mutacijama FLT3 i NPM1, što ukazuje na to da bi upravo ti pacijenti s *de novo* AML-om mogli imati najviše koristi od terapije usmjerene na CD33.[10,11] Gemtuzumab ozogamicin (GO), komercijalnog naziva *Mylotarg*, predstavlja konjugirano monoklonsko protutijelo koje se veže za CD33 te sadrži kalicheamicin – snažan citotoksični antibiotik. Nakon vezanja za ciljnu stanicu, GO se internalizira, a u lizosomu dolazi do oslobađanja citotoksične komponente koja uzrokuje oštećenje DNA i posljedičnu apoptozu leukemijskih stanica.[12] Lijek je FDA prvi put odobrila 2000. godine za liječenje starijih pacijenata koji nisu bili kandidati za intenzivnu kemoterapiju, no povučen je 2010. godine nakon što je faza III kliničkog ispitivanja, koja je uspoređivala standardnu indukcijsku kemoterapiju („7+3") s dodatkom gemtuzumaba ozogamicina ili bez njega kod bolesnika mlađih od 60 godina, pokazala povećanu stopu rane smrtnosti (6% naspram 1%), što je ukazivalo na značajnu toksičnost i ograničenu kliničku korist.[13] FDA ga je ponovno odobrila 2017. godine, a Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*, EMA) 2018. godine za liječenje odraslih bolesnika (EMA: ≥15 godina) s *de novo* CD33-pozitivnom AML-om, osim akutne promijelocitne leukemije. Osim toga, u SAD-u je GO odobren i kao monoterapija za liječenje bolesnika starijih od dvije godine s relapsnom ili refraktornom CD33-pozitivnom AML, kao i za novodijagnosticirane bolesnike. Kod odraslih se može primjenjivati u kombinaciji s daunorubicinom i citarabinom, dok se u određenim skupinama odraslih i pedijatrijskih bolesnika može koristiti i kao monoterapija.

Ključnu ulogu u ponovnom uvođenju GO-a u kliničku praksu imala je francuska ALFA studija, koja je pokazala da primjena frakcioniranih nižih doza GO-a u kombinaciji sa standardnom indukcijskom kemoterapijom omogućuje sigurnu primjenu veće kumulativne doze lijeka, što je rezultiralo poboljšanjem preživljenja bez događaja (engl. *event-free survival*, EFS) i ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS).[14] Ovi su nalazi potvrđeni i u metaanalizi koju su proveli Hills i suradnici – najveći terapijski učinak zabilježen je kod bolesnika s povoljnim citogenetskim obilježjima, tzv. leukemije iz CBF skupine (engl. *core-binding factor*): npr. t[8;21] i inv[16], gdje je dodatak GO doveo do povećanog petogodišnjeg ukupnog preživljenja s 55% na 78%.[15] Umjereni učinak zabilježen je kod bolesnika sa srednjim citogenetskim rizikom (porast petogodišnjeg preživljenja s 36% na 41%), dok kod onih s nepovoljnim citogenetskim profilom nije uočena značajna terapijska korist (8% prema 9%).[16] U kliničkoj praksi, GO se najčešće primjenjuje u dozi od 3 mg/m$^2$ na prvi, četvrti i sedmi dan tijekom indukcijske terapije, te prvoga dana svakoga konsolidacijskog ciklusa.[14] Trenutno se provode brojna istraživanja usmjerena na optimizaciju učinkovitosti GO-a, uključujući kombinacijske pristupe s drugim ciljanima lijekovima, poput midostaurina – inhibitora tirozin kinaze koji se koristi u liječenju FLT3-mutiranih oblika AML-a.[17]

Prema smjernicama KROHEM-a, GO se preporučuje u kombinaciji sa standardnom indukcijskom kemoterapijom („3+7") kod novodijagnosticiranih bolesnika s CD33-pozitivnom AML-om, osobito onih s povoljnim citogenetskim rizikom. Lijek se primjenjuje frakcionirano (3 mg/m$^2$ i.v. na 1., 4. i 7. dan), što omogućuje sigurniju primjenu uz veću kumulativnu dozu. GO se ne uključuje u protokole re-indukcije, dok se u fazi konsolidacije može primijeniti do najviše dva ciklusa, prvenstveno u bolesnika s povoljnim rizikom. Odluka o daljnjoj primjeni GO-a i transplantaciji ovisi o citogenetskom profilu, postignutom odgovoru i MRD statusu nakon dva ciklusa konsolidacije.[18]

Lintuzumab je nekonjugirano monoklonsko protutijelo usmjereno na CD33, koje djeluje putem aktivacije ADCC mehanizma te tako potiče imunosni sustav na eliminaciju leukemijskih stanica. Iako kao monoterapija nije postigao zadovoljavajuću kliničku učinkovitost, i dalje se intenzivno istražuje u konjugiranim oblicima s radioaktivnim izotopima aktinija (Ac225)

za ciljano zračenje CD33-pozitivnih blasta. Lintuzumab-Ac225 je pokazao snažan, o dozi ovisan citotoksični učinak u svim *in vitro* modelima AML-a, neovisno o prisutnosti mutacija FLT3, KMT2A, NPM1 ili TP53, uz ranu aktivaciju markera oštećenja DNA i apoptoze. U kombinaciji s inhibitorima FLT3 i KMT2A zabilježen je aditivni učinak *in vitro*, kao i značajno bolja kontrola tumorskog rasta u *in vivo* modelima.[19] U prvoj fazi kliničkog ispitivanja, primjena lintuzumaba-Ac225 nakon CLAG-M terapije pokazala je dobru podnošljivost i obećavajuću terapijsku učinkovitost kod bolesnika s relapsnom/refraktornom (r/r) AML-om. Zabilježen je značajan terapijski odgovor, uključujući postizanje remisije i kod bolesnika visokog rizika, osobito onih s mutacijom TP53.[20]

Vadastuksimab talirin (SGN-CD33A) je konjugirano monoklonsko protutijelo usmjereno na CD33, povezano s DNA-alkilirajućim toksinom iz skupine pirolobenzodiazepinskih dimera. Nakon vezanja na CD33 i internalizacije u stanicu AML-a, dolazi do oslobađanja citotoksičnog spoja koji ometa replikaciju DNA te inducira apoptozu ciljne stanice. Međutim, klinički razvoj ove terapije zaustavljen je zbog povećane smrtnosti zabilježene u kombinaciji s hipometilirajućim agensima. Ključno ispitivanje koje je dovelo do prekida bilo je CASCADE – randomizirana, dvostruko slijepa faza III studija u kojoj su vadastuksimab talirin i placebo uspoređivani u kombinaciji s azacitidinom ili decitabinom u liječenju starijih bolesnika s novodijagnosticiranom AML-om.[21]

AMG 330 je bispecifično monoklonsko protutijelo iz skupine BiTE koje se istodobno veže na CD33 molekulu na leukemijskim stanicama i CD3 receptor na T-limfocitima, čime potiče usmjerenu aktivaciju citotoksičnih T-stanica. U prvoj fazi kliničkog ispitivanja kod bolesnika s r/r AML-om pokazao je određenu kliničku učinkovitost, uključujući remisije i smanjenje broja blasta. Glavna nuspojava bio je sindrom otpuštanja citokina, koji je uspješno ublažen postupnim titriranjem doze te primjenom kortikosteroida i tocilizumaba.[22]

## Monoklonska protutijela anti-CD123

CD123 predstavlja α-podjedinicu receptora za interleukin-3 (IL-3Rα) koja je značajno prekomjerno izražena na leukemijskim matičnim stanicama (engl. *leukemic stem cells*, LSC) i blastima, dok je njezin izražaj na normalnim krvotvornim matičnim stanicama znatno niži.[10] Zbog toga se CD123 smatra obećavajućom terapijskom metom za selektivno ciljanje leukemijskih stanica, s ciljem smanjenja rizika od relapsa, povećanja učinkovitosti liječenja te očuvanja funkcije normalne hematopoeze. Tagraksofusp (TAG) je fuzijski protein, koji se sastoji od molekule IL-3 povezane s fragmentom difterijskog toksina. Selektivno se veže na CD123, ulazi u stanicu i oslobađa difterijski toksin, koji inhibira sintezu proteina i inducira staničnu smrt. FDA ga je odobrila 2018., a EMA 2021. godine za liječenje oboljelih od neoplazme blastičnih plazmocitoidnih dendritičnih stanica (engl. *blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm*, BPDCN), dok su klinička ispitivanja za AML još u tijeku. Trojna kombinacija tagraksofusp-azacitidin-venetoklaks (TAG-AZA-VEN) u fazi 1b ispitivanja pokazala je dobru podnošljivost i učinkovitost kod bolesnika s visokorizičnom AML-om, uključujući one s TP53 mutacijom.[23] Preliminarni rezultati talijanske studije pokazali su da monoterapija TAG učinkovito djeluje na leukemijske blaste u bolesnika s r/r CD123-pozitivnom AML-om. Ipak, zabilježene su ozbiljne nuspojave, uključujući sindrom kapilarnog curenja, što dodatno ističe potrebu za pažljivim kliničkim nadzorom, identifikacijom prediktora terapijskog odgovora te razvojem strategija kombinirane terapije.[24]

Akutna mijeloična leukemija s povećanim brojem plazmocitoidnih dendritičnih stanica (engl. *acute myeloid leukemia with plasmacytoid dendritic cells*, pDC-AML) nedavno je prepoznata kao zasebna podskupina unutar nove klasifikacije hematoloških bolesti. Ovu varijantu karakterizira prisutnost leukemijskih $CD34^+$ blasta u koštanoj srži koje su udružene s izraženom infiltracijom plazmocitoidnih dendritičnih stanica (pDC), pri čemu obje populacije dijele identičan mutacijski profil. Zbog izuzetno nepovoljne prognoze, liječenje ove podvrste AML-a predstavlja osobit terapijski izazov. Monoterapijska primjena tagraksofuspa pokazala je visoku učinkovitost u eliminaciji pDC populacije, dok su leukemijski blasti pokazali slabiju osjetljivost na terapiju. To je potaknulo klinička ispitivanja kombinacijskih pristupa s postojećim AML terapijama, uključujući inhibitore BCL-2, inhibitore proteasoma i hipometilirajuće agense. Najizraženije smanjenje vijabilnosti leukemijskih blasta zabilježeno je pri kombinaciji tagraksofuspa i venetoklaksa, što ukazuje na potencijal ovakvog pristupa za istodobno ciljanje pDC i blastnih stanica kod bolesnika s pDC-AML.[25]

Vibekotamab (XmAb14045) je bispecifično monoklonsko protutijelo koje istodobno prepoznaje antigen CD123 na leukemijskim stanicama i molekulu CD3 na T-limfocitima, čime potiče citotoksičnu aktivaciju T-stanica i posljedično eliminaciju leukemijskih blasta. U kliničkim ispitivanjima pokazao je terapijsku učinkovitost kod bolesnika s r/r AML-om, osobito onih s nižim postotkom blasta i nakon neuspjeha liječenja s HMA. Budući da se većina relapsa javljala nakon završetka planiranog liječenja, terapijski protokol je revidiran te se vibekotamab sada primjenjuje kontinuirano (do progresije bolesti ili nepodnošljivosti) kod bolesnika koji postignu klinički odgovor. Za-

hvaljujući povoljnom sigurnosnom profilu, uz izostanak klinički značajne mijelosupresije, vibekotamab se smatra obećavajućom terapijskom opcijom, osobito u kombinaciji s drugim lijekovima u liječenju AML-a, mijelodisplastičnog sindroma (MDS) i kronične mijelomonocitne leukemije (CMML).[26]

Talacotuzumab (JNJ-56022473) je nekonjugirano monoklonsko protutijelo koje se veže na CD123 i djeluje putem mehanizma ADCC. Istraživano je kao monoterapija u starijih bolesnika s AML-om ili MDS-om koji nisu odgovorili na prethodno liječenje HMA-om. Međutim, klinička ispitivanja nisu pokazala zadovoljavajuću učinkovitost, a zabilježena je i značajna toksičnost, zbog čega je daljnji razvoj ove terapije obustavljen.[27]

IMGN632, poznat i kao pivekimab sunirine, monoklonsko je protutijelo usmjereno protiv CD123, konjugirano s alkilirajućim citotoksičnim agensom iz skupine imidazooksadiazola. Nakon vezanja i internalizacije u leukemijsku stanicu, oslobađa citotoksičnu molekulu koja ometa replikaciju DNA te inducira staničnu smrt. Trenutno se istražuje u liječenju AML-a i BPDCN-a. Pivekimab je pokazao antileukemijsku aktivnost u obliku monoterapije kod bolesnika s r/r AML-om. Među najčešće zabilježenim nuspojavama višeg stupnja bili su febrilna neutropenija, reakcije na infuziju i anemija, dok maksimalno podnošljiva doza još nije utvrđena. Na temelju dosadašnjih rezultata pokrenuto je kliničko ispitivanje pivekimaba u kombinaciji s azacitidinom i venetoklaksom kod oboljelih od CD123-pozitivne AML.[28]

## Ostale molekule kao ciljevi monoklonskih protutijela

Molekula CLL-1 (engl. *C-type lectin-like molecule-1*), poznata i pod nazivom CLEC12A, nalazi se u visokom postotku na površini leukemijskih blasta kod bolesnika s AML-om, dok je odsutna na normalnim krvotvornim matičnim stanicama. Zbog toga predstavlja atraktivan terapijski cilj jer omogućuje selektivno uništavanje leukemijskih stanica bez narušavanja fiziološke hematopoeze. Osim toga, CLL-1 se koristi i za identifikaciju leukemijskih stanica te za praćenje minimalne mjerljive bolesti (engl. *minimal measurable disease*, MRD). CLT030 je eksperimentalno monoklonsko protutijelo usmjereno protiv CLL-1, kovalentno vezano na DNA-toksičnu tvar D211 iz skupine benzilizokinolina koja se oslobađa nakon internalizacije i razgradnje u lizosomima leukemijskih stanica. U *in vitro* uvjetima inhibira stvaranje LSC-a, dok u *in vivo* modelima pokazuje značajno suzbijanje proliferacije malignih stanica. Pretkliničke studije su potvrdile da CLT030 učinkovito cilja i AML blaste i LSC, bez štetnog djelovanja na zdrave krvotvorne matične stanice.[29]

CD47 je također jedan od važnih ciljeva za imunoterapiju s obzirom na to da je često prekomjerno izražen na površini tumorskih stanica, a veže se za signalni regulatorni protein alfa (SIRPα) na površini makrofaga i dendritičnih stanica (engl. *dendritic cells*, DC). Ova interakcija, koja se često opisuje kao signal „nemoj me pojesti", sprječava imunosni sustav u prepoznavanju i uklanjanju tumorskih stanica putem fagocitoze. Blokiranjem CD47 leukemijske stanice mogu postati prepoznatljive imunosnom sustavu, što doprinosi njihovom uništavanju.[30] Prethodna istraživanja su pokazala da kombinacija monoklonskog protutijela anti-CD47 magrolimaba i azacitidina može biti učinkovita, posebno kod pacijenata s AML-om i mutacijom TP53. Naime, pokazalo se da je kod određenog postotka novodijagnosticiranih pacijenata koji nisu bili prikladni za intenzivnu kemoterapiju postignuta potpuna remisija, unatoč mutaciji TP53, no medijan preživljenja i dalje je bio viši za TP53-negativne pacijente.[31] Međutim, kasnija veća ispitivanja donijela su zabrinjavajuće rezultate, s obzirom na to da je utvrđeno kako kombinacija magrolimaba, azacitidina i venetoklaksa nije poboljšala preživljenje. Štoviše, povezana je s povećanim rizikom od smrtnog ishoda, ponajviše zbog infekcija i zatajenja dišnog sustava. Dodatno, razlog za zabrinutost bila je i teška anemija zbog prisutnosti biljega CD47 na eritrocitima. Stoga je FDA u potpunosti zaustavila sva klinička ispitivanja magrolimaba za AML i MDS.[32] Osim magrolimaba, u tijeku su i ispitivanja drugih CD47-usmjerenih terapija, uključujući lemzoparlimab, evorpacept i bispecifična protutijela poput TG1801. Ovi pristupi nastoje zadržati antitumorsku učinkovitost uz smanjenu toksičnost, osobito prema eritrocitima.[30]

CD70 je transmembranski glikoprotein koji pripada natporodici receptora čimbenika tumorske nekroze (engl. *tumor necrosis factor*, TNF). Primarno je izražen na aktiviranim imunosnim stanicama, poput stanica T, stanica B i DC, dok je na mirujućim stanicama uglavnom odsutan. CD70 se veže za svoj receptor, CD27, koji igra ključnu ulogu u regulaciji imunosnog odgovora. Cusatuzumab je monoklonsko protutijelo anti-CD70 koje se trenutno istražuje u terapiji AML-a. Provedena je studija koja je procjenjivala kombinaciju cusatuzumaba i azacitidina kod pacijenata s novodijagnosticiranom AML-om koji nisu kandidati za intenzivnu kemoterapiju. Cilj istraživanja bio je utvrditi optimalnu dozu i procijeniti učinkovitost i sigurnost ove terapijske kombinacije, koja je bila i polazišna točka za istraživanja trostruke kombinacije s azacitidinom i venetoklaksom.[33] U tijeku je klinička studija koja istražuje dodavanje cusatuzumaba standardnoj terapiji venetoklaksom i azacitidinom kod pacijenata s *de novo* AML-om koji nisu kandidati za intenzivnu kemoterapiju. Cilj studije je utvrditi poboljšava li cusatuzumab ishode liječenja u usporedbi sa standardnim režimom.[34]

## Blokada imunosnih kontrolnih točaka

Imunosne kontrolne točke djeluju kao negativni regulatori imunosnog sustava, potiskujući aktivnost T-stanica i time ograničavajući imunosni odgovor. Njihova funkcija ključna je u održavanju tolerancije na vlastite stanice i sprječavanju autoimunosnih reakcija, ali istovremeno omogućava tumorskim stanicama da izbjegnu imunosni nadzor. Inhibitori kontrolnih točaka (engl. *immune checkpoint inhibitors*, ICI) prekidaju ove inhibitorne signale, čime potiču aktivaciju imunosnog sustava i predstavljaju potencijalno učinkovitu terapijsku strategiju u liječenju AML-a. Kako bi T-stanice mogle specifično prepoznati i odgovoriti na antigene, nužan je njihov kontakt s antigenima koji su predočeni u sklopu MHC kompleksa na antigen-predočnim stanicama (engl. *antigen presenting cell*, APC). No, za njihovu potpunu aktivaciju potreban je dodatni signal u obliku kostimulacije. Ovaj drugi signal nastaje interakcijom molekula B7-1 (CD80) i B7-2 (CD86) na APC s CD28 receptorima na T-stanicama, što potiče njihovu proliferaciju, povećava energetski metabolizam i stimulira proizvodnju čimbenika rasta poput interleukina-2. CTLA-4 (antigen citotoksičnih limfocita 4, engl. *cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*) proteinski je receptor koji se nalazi na površini T-stanica čiji je izražaj vrlo nizak u stanju mirovanja, no povećava se nakon njihove aktivacije. Njegova uloga je prvenstveno inhibitorna, budući da suprimira aktivnost T-stanica i smanjuje imunosni odgovor vezanjem, kao i molekula CD28, na ligand B7, ali znatno većim afinitetom.[35] U naivnim T-stanicama CTLA-4 se inicijalno nalazi unutarstanično, a njegov izražaj na površini stanice povećava se nakon njihove aktivacije. Nasuprot tomu, regulacijske T-stanice (Tregs) konstitutivno izražavaju CTLA-4 na svojoj membrani, što je ključno za njihovu funkciju u održavanju imunosne tolerancije i sprječavanju autoimunosnih bolesti.[35] Hipometilirajući lijekovi, poput azacitidina i decitabina, standardna su terapija za različite hematološke neoplazme. Istraživanja su pokazala da liječenje ovim agensima povećava izražaj molekule CTLA-4 i još jednog inhibitornog receptora, molekule PD-1 (engl. *programmed cell death 1*) te njegovih liganda PD-L1 i PD-L2 u bolesnika s MDS-om, AML-om i CMML-om.[36] Ovaj fenomen može biti jedan od mehanizama kojim se leukemijske stanice uspijevaju održati u organizmu unatoč intenzivnoj terapiji. Stoga se pretpostavlja da bi kombinacija HMA i ICI mogla imati poseban terapijski potencijal, omogućujući tako učinkovitiju eliminaciju leukemijskih stanica.

Primjena ipilimumaba, monoklonskog protutijela koje se veže za CTLA-4 i time blokira inhibitorne signale u T-stanicama, pokazala je kliničku učinkovitost u liječenju relapsa nakon alo-TKMS, ali je bila praćena pojavom imunoloških nuspojava, uključujući bolest presatka protiv primatelja (engl. *graft-versus-host disease,* GVHD). Unatoč tomu, pokazao je učinkovitost u pojedinim histološkim podskupinama AML-a kao što je ekstramedularni tip bolesti.[37] U studiji koja je istraživala kombinaciju ipilimumaba s decitabinom i to u dvije skupine, nakon alo-TKMS-a te kod bolesnika koji nisu transplantirani, pokazan je značajno bolji odgovor kod bolesnika sa r/r AML-om koji nisu podvrgnuti alo-TKMS-u, a postignuti odgovor nije ovisio o T-staničnoj aloreaktivnosti. Takav kombinirani pristup mogao bi poslužiti kao priprema („*bridging*“) prije alo-TKMS-a.[38] Druga skupina autora pokazala je da primjena ipilimumaba u maksimalno podnošljivoj dozi može pojačati učinak presatka protiv leukemije (engl. *graft-versus-leukemia*, GvL) u liječenju relapsa nakon TKMS-a.[39] Isti autori pokazali su da je kombinacija ipilimumaba s infuzijom donorskih limfocita (engl. *donor lymphocyte infusion*, DLI) kojima su uklonjene regulacijske T-stanice obećavajuća strategija kod bolesnika koji nemaju mutiran TP53, unatoč nuspojavama te pojavi GVHD-a.[39] U Hrvatskoj je ipilimumab u monoterapiji ili u kombinaciji indiciran za liječenje uznapredovalog melanoma, karcinoma bubrežnih stanica, raka pluća nemalih stanica, malignoga pleuralnog mezotelioma te planocelularnog karcinoma jednjaka.

PD-1 je inhibitorni protein koji se na T-stanicama izrazi nakon njihove aktivacije. Njegovi glavni ligandi su PD-L1 (poznat i kao B7-H1) i PD-L2 (B7-DC) prisutni na dendritičnim stanicama, makrofagima, B-stanicama, endotelnim epitelnim stanicama i tumorskim stanicama. Vezanje PD-1 za ligande dovodi do unutarstaničng signaliziranja koje će inhibirati aktivacijske signale nizvodno od T-staničnog receptora te receptora CD28, što u konačnici za posljedicu ima inaktivaciju T-stanica.[35] Nivolumab, monoklonsko protutijelo koje se veže za PD-1, prvenstveno se koristi u liječenju nekoliko vrsta solidnih tumora, a FDA ga je odobrila 2016. za liječenje bolesnika s klasičnim Hodgkinovim limfomom u relapsu ili progresiji nakon autologne TKMS. U Hrvatskoj je tako u monoterapiji ili u kombinaciji osim za liječenje klasičnoga Hodgkinovog limfoma indiciran i za liječenje melanoma, karcinoma pluća nemalih stanica, uznapredovalog karcinoma bubrega, malignoga pleuralnog mezotelioma, planocelularnih karcinoma glave i vrata, karcinoma urotela te određenih tumora probavnog trakta. Ipak, interes za primjenu nivolumaba u liječenju AML-a sve više raste. Kliničkim ispitivanjem se ispitivala kombinacija azacitidina i nivolumaba kod pacijenata s r/r AML-om. Dobar dio bolesnika pokazao je pozitivan odgovor na terapiju, a zanimljivo je da su oni koji ranije nisu primali hipometilirajuće agense imali bolji odgovor na terapiju u odnosu na one koji su prethodno primali takve lijekove.[40] Nivolumab je ispitivan u kombinaciji s

idarubicinom i citarabinom kod bolesnika s *de novo* AML-om i visokorizičnim MDS-om. Studija je pokazala da je kombinacija primjenjiva i sigurna kod mlađih pacijenata s AML-om, a rizik od teškog GVHD-a nakon transplantacije nije povećan.[41] Zanimljivo je da je preživljenje bolesnika koji su nakon postignute remisije nastavili primati kombinaciju idarubicina, citarabina i nivolumaba bilo usporedivo s onima koji su bili podvrgnuti alo-TKMS-u, što sugerira da bi nivolumab mogao potaknuti imunosni sustav na dugotrajan antileukemijski učinak.[41]

Retrospektivna analiza usporedila je duljinu preživljenja bolesnika koji su nakon indukcijske terapije citarabinom, a prije alo-TKMS-a, primali pembrolizumab – monoklonsko protutijelo anti-PD-1 – s onima koji nisu primali pembrolizumab prije transplantacije. Studija je pokazala da je primjena pembrolizumaba prije alo-TKMS-a sigurna, ne povećava rizik od komplikacija poput GVHD-a, te da posttransplantacijski ciklofosfamid (PTCy) može dodatno smanjiti rizik i težinu GVHD-a. To je osobito važno s obzirom na prethodne zabrinutosti da bi blokada imunosnih kontrolnih točaka mogla povećati rizik od GVHD-a.[42] U fazi II studije bolesnici s r/r AML-om liječeni su citarabinom u visokoj dozi, nakon čega su primili pembrolizumab. Terapija se dobro podnosila, a ukupna stopa odgovora iznosila je 46%, s kompozitnom potpunom remisijom u 38% pacijenata. Najbolji ishodi zabilježeni su kod onih koji su terapiju primili kao prvu spasonosnu („*salvage*“) liniju liječenja, s medijanom ukupnog preživljenja od 11,3 mjeseca, što sugerira veću učinkovitost kada se imunoterapija primjenjuje u ranijim fazama relapsa.[43] S druge strane, kombinacija pembrolizumaba i decitabina ispitivana je u manjoj skupini bolesnika s r/r AML-om i pokazala je obećavajuće rezultate, osobito kod onih s relapsnom bolešću.[44] Slična studija koja je uključivala pembrolizumab u kombinaciji s azacitidinom pokazala je slične ishode, pri čemu se ta kombinacija pokazala učinkovitijom kod novodijagnosticiranih starijih bolesnika.[45] Također je ispitivana primjena pembrolizumaba kao terapije održavanja kod starijih bolesnika koji su postigli prvu remisiju AML-a. Liječenje je bilo primjenjivo, a u kombinaciji s konsolidacijskom terapijom dovelo je do dugotrajne remisije kod određenih bolesnika.[46] Konačno, ispitivano je uvođenje pembrolizumaba kao dodatka terapiji azacitidinom i venetoklaksom kod novodijagnosticiranih bolesnika s AML-om koji nisu kandidati za indukcijsku terapiju ili su je odbili. Dodavanje pembrolizumaba nije rezultiralo poboljšanjem stope MRD-negativne potpune remisije, a zabilježena je i tendencija prema lošijem ishodu u ovoj skupini bolesnika.[47]

Inhibitori PD-L1, poput durvalumaba – monoklonskog protutijela usmjerenog protiv PD-L1, koji blokadom ove interakcije potiče aktivaciju T-stanica i imunosnu smrt tumorskih stanica – do danas nisu pokazali značajnu kliničku učinkovitost u liječenju AML-a. U jednoj kliničkoj studiji ispitivana je kombinacija durvalumaba i azacitidina u odnosu na azacitidin kao monoterapiju u prvoj liniji liječenja starijih bolesnika (≥ 65 godina) koji nisu bili kandidati za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica. Pokazalo se da je primjena durvalumaba u ovoj kombinaciji izvediva, no nije dovela do poboljšanja kliničke učinkovitosti. Stope odgovora bile su usporedive u obje skupine, a nije zabilježen porast toksičnosti.[48] Durvalumab je trenutno u Hrvatskoj kao monoterapija ili u kombinaciji odobren za liječenje uznapredovalog raka pluća nemalih stanica, raka pluća malih stanica, raka žučnog mjehura i vodova, hepatocelularnog karcinoma i raka endometrija.

TIM-3 (engl. *T-cell immunoglobulin and mucin domain 3*) je član TIM-podskupine imunosnih kontrolnih točaka iz obitelji imunoglobulina prvotno otkriven na $CD4^+$ i $CD8^+$ T-stanicama koje proizvode IFN-γ, gdje djeluje kao inhibitorni receptor. Kasnije je utvrđeno da se izražava i na drugim imunosnim stanicama poput stanica Treg, makrofaga, stanica NK i stanica DC. Danas se TIM-3 smatra biljegom iscrpljenih i disfunkcionalnih T-stanica te ključnim čimbenikom imunosne supresije u sklopu i adaptivnog i prirođenog imunosnog odgovora.[5] TIM-3 je izražen na LSC-u u većine bolesnika s AML-om, dok se njegova ekspresija smanjuje na diferenciranijim blastima i potpuno je odsutan na zdravim krvotvornim matičnim stanicama.[5]

Sabatolimab (MBG453) je eksperimentalno monoklonsko protutijelo usmjereno na TIM-3. Blokada TIM-3 rezultira pojačanom citotoksičnom aktivnošću T-stanica, povećanom proizvodnjom citokina i pojačanom fagocitozom stanica koje izražavaju ovaj receptor. Na taj se način postiže izravan antileukemijski učinak, uz istodobnu imunomodulaciju i aktivaciju imunosnog odgovora.[49] U kliničkom ispitivanju sigurnost i djelotvornost sabatolimaba procjenjivani su u kombinaciji s HMA kod bolesnika s visokorizičnim ili vrlo visokorizičnim MDS-om te CMML-om, koji prethodno nisu HMA. Kombinacija sabatolimaba i HMA pokazala je sigurnosni profil usporediv s monoterapijom HMA, uz trajne kliničke odgovore kod visokorizičnog MDS-a. Dobiveni rezultati podupiru daljnje istraživanje sabatolimaba u kombiniranoj terapiji MDS-a, CMML-a i AML-a.[50] Preliminarni rezultati faze 1b/II ispitivanja upućuju na dobru podnošljivost sabatolimaba kod MRD-pozitivnih bolesnika s AML-om nakon alogenične transplantacije, bez zabilježenih slučajeva GVHD-a ili imunosnih nuspojava.[51] Unatoč početnim obećavajućim rezultatima, daljnji razvoj sabatolimaba obustavljen je nakon što faza III ispitivanja, koje je procjenjivalo njegovu učinkovitost u

kombinaciji s azacitidinom kod bolesnika s MDS-om i CMML-om visokog rizika, nije postigla primarni ishod ukupnog preživljenja.[52]

LAG-3 (engl. *lymphocyte activating gene 3*) je receptor imunosne kontrolne točke i jedan od glavnih biljega funkcionalno iscrpljenih T-limfocita. Prisutan je na površini T-stanica i NK-stanica, a njegova ekspresija na T-stanicama raste s trajanjem njihove stimulacije. Relatlimab je eksperimentalno monoklonsko protutijelo koje se veže za LAG-3 te potencijalno obnavlja funkciju T-stanica i pojačava imunosni odgovor protiv AML-a. Trenutačno se nalazi u fazi kliničkih ispitivanja u kombinaciji s drugim terapijskim pristupima, uključujući inhibitore PD-1 (poput nivolumaba) i hipometilirajuće agense (npr. azacitidin), s ciljem procjene njegove učinkovitosti u liječenju AML-a.[53]

Važno je istaknuti da, za razliku od pojedinih solidnih tumora, inhibitori imunosnih kontrolnih točaka još uvijek nemaju regulatorno odobrenje za primjenu u liječenju AML-a. Unatoč tomu, klinička ispitivanja i dalje intenzivno istražuju njihov terapijski potencijal, osobito u kombinaciji s hipometilirajućim agensima i drugim postojećim modalitetima.

## Zaključak

Unatoč terapijskom napretku u liječenju akutne mijeloične leukemije, osobito zahvaljujući uvođenju novih ciljanih lijekova, bolest i dalje predstavlja izrazito heterogeni entitet s brojnim terapijskim izazovima. Sekundarna AML te podskupine s nepovoljnim genetskim obilježjima i dalje imaju lošu prognozu, što naglašava potrebu za razvojem drugih inovativnih pristupa. Standardne metode liječenja, poput kemoterapije i alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica, ostaju temelj kurativnog pristupa, no sve je više pažnje usmjereno prema imunoterapijskim strategijama koje ciljaju različite mehanizme interakcija između leukemijskih stanica i imunosnog sustava domaćina.

Primjena inhibitora imunosnih kontrolnih točaka, bispecifičnih protutijela, CAR-T i NK-stanica, kao i njihova kombinacija s hipometilirajućim agensima i venetoklaksom, pokazala je ohrabrujuće rezultate u ranim fazama kliničkih ispitivanja. Međutim, njihova učinkovitost zasad je ograničena nizom čimbenika, uključujući imunosnu iscrpljenost bolesnika u uznapredovalim stadijima bolesti, mehanizam izbjegavanja tumora imunoodgovoru te izražaj ciljanih antigena na zdravim krvotvornim stanicama pretečama, što povećava rizik od mijelosupresije i drugih nuspojava. Do sada je jedino gemtuzumab ozogamicin, konjugirano monoklonsko protutijelo usmjereno na CD33, dobio regulatorno odobrenje za primjenu u liječenju AML-a.

U budućnosti bi se imunoterapija trebala primjenjivati ranije u tijeku bolesti, osobito kod genetski visokorizičnih i MRD-pozitivnih bolesnika, u stadijima kada je funkcija imunosnog sustava još očuvana. Takav pristup podrazumijeva individualizaciju terapije prema genotipu i fenotipu leukemije te imunosnom i upalnom profilu koštane srži. Kombiniranje više mehanizama djelovanja – poput aktivacije prirodne i stečene imunosti, kostimulacije T-stanica i sinergističkog djelovanja s malim molekulama – moglo bi pridonijeti trajnijim kliničkim odgovorima.

Na nacionalnoj razini potrebno je razviti smjernice koje će omogućiti racionalnu primjenu imunoterapije u svakodnevnoj praksi, uz jačanje sustava praćenja terapijskih ishoda i sudjelovanja u međunarodnim kliničkim ispitivanjima. Također, ključan je razvoj biomarkera koji bi omogućili identifikaciju bolesnika s najvećim potencijalom odgovora na imunoterapiju, čime bi se ovaj terapijski modalitet približio standardnoj kliničkoj primjeni u liječenju AML-a.

## INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

## INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

## DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: HL, RV, ND

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: LjM, II, ABa, ABr, HL

Pisanje prve verzije rada: HL, LjM

Kritička revizija: RV, ND

## LITERATURA

1. *DiNardo CD, Erba HP, Freeman SD, Wei AH.* Acute myeloid leukaemia. Lancet. 2023;401(10393):2073–86.
2. *Tettamanti S, Pievani A, Biondi A, Dotti G, Serafini M.* Catch me if you can: how AML and its niche escape immunotherapy. Leukemia. 2022;36(1):13–22.
3. *Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H i sur.* Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022;140(12):1345–77.
4. *Wu Y, Li Y, Gao Y, Zhang P, Jing Q, Zhang Y, et al.* Immunotherapies of acute myeloid leukemia: Rationale, clinical evidence and perspective. Biomed Pharmacother. 2024;171:116132.
5. *Reinhardt C, Ochsenbein AF.* Immune checkpoints regulate acute myeloid leukemia stem cells. Leukemia. 2025; doi: 10.1038/s41375-025-02566-x. [objavljeno *online* prije tiska]
6. *Tsao L-C, Force J, Hartman ZC.* Mechanisms of Therapeutic Antitumor Monoclonal Antibodies. Cancer Res. 2021;81(18):4641–51.
7. *Isidori A, Cerchione C, Daver N, DiNardo C, Garcia-Manero G, Konopleva M i sur.* Immunotherapy in Acute Myeloid Leukemia: Where We Stand. Front Oncol. 2021;11:656218.

8. *Walter RB, Appelbaum FR, Estey EH, Bernstein ID.* Acute myeloid leukemia stem cells and CD33-targeted immunotherapy. Blood. 2012;119(26):6198–208.
9. *Crocker PR, Paulson JC, Varki A.* Siglecs and their roles in the immune system. Nat Rev Immunol. 2007;7(4):255–66.
10. *Ehninger A, Kramer M, Röllig C, Thiede C, Bornhäuser M, von Bonin M i sur.* Distribution and levels of cell surface expression of CD33 and CD123 in acute myeloid leukemia. Blood Cancer J. 2014;4(6):e218.
11. *Liu J, Tong J, Yang H.* Targeting CD33 for acute myeloid leukemia therapy. BMC Cancer. 2022;22(1):24.
12. *Bross PF, Beitz J, Chen G, Chen XH, Duffy E, Kieffer L i sur.* Approval summary: gemtuzumab ozogamicin in relapsed acute myeloid leukemia. Clin Cancer Res. 2001;7(6):1490–6.
13. *Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M, Willman C, Nevill T, Brandwein J i sur.* A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. Blood. 2013; 121(24):4854–60.
14. *Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie J-N i sur.* Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2012;379(9825):1508–16.
15. *Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M i sur.* Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. Lancet Oncol. 2014;15(9): 986–96.
16. *Lambert J, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Turlure P, Caillot D i sur.* Gemtuzumab ozogamicin for *de novo* acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. Haematologica. 2019;104 (1):113–9.
17. *Röllig C, Schliemann C, Ruhnke L, Fransecky L, Heydrich B, Hanoun M i sur.* Gemtuzumab ozogamicin plus midostaurin in combination with standard '7+3' induction therapy in newly diagnosed AML: Results from the SAL-MODULE phase I study. Br J Haematol. 2024;204(6):2254–8.
18. *Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti.* Smjernice za liječenje akutne mijeloične leukemije. 2. verzija - svibanj 2024. [44 str.] Dostupno na: https://www.krohem.hr/wp-content/uploads/2024/08/AML-Krohem-smjernice-post-0724-ZAVRSNA-pdf.pdf [Pristupljeno 1. ožujka 2025.]
19. *Chin A, Jiao R, Allen KJH, Li J, Chen M, Vusirikala M i sur.* Lintuzumab-Ac225 Exerts Mutation Agnostic Antileukemic Activity in Preclinical Models of AML. Blood. 2024;144 (Suppl 1):5801.
20. *Abedin SM, Guru Murthy GS, Hamadani M, Michaelis LC, Carlson K-S, Runaas L i sur.* Phase 1 study of lintuzumab-Ac225 combined with CLAG-M salvage therapy in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. Leukemia. 2025;39(4): 837-43.
21. *American Society for Hematology.* Phase III Trials of Vadastuximab Talirine Discontinued Amid Safety Concerns. ASH Clinical News. 2017. [oko 1 str.] Dostupno na: https://ashpublications.org/ashclinicalnews/news/3240/Phase-III-Trials-of-Vadastuximab-Talirine [Pristupljeno 2. ožujka 2025.]
22. *Ravandi F, Subklewe M, Walter RB, Vachhani P, Ossenkoppele G, Buecklein V i sur.* Safety and tolerability of AMG 330 in adults with relapsed/refractory AML: a phase 1a dose-escalation study. Leuk Lymphoma. 2024;65(9):1281–91.
23. *Lane AA, Garcia JS, Raulston EG, Garzon JL, Galinsky I, Baxter EW i sur.* Phase 1b trial of tagraxofusp in combination with azacitidine with or without venetoclax in acute myeloid leukemia. Blood Adv. 2024;8(3):591–602.
24. *Minetto P, Rosellini S, Guolo F, Tedone E, Audisio E, Cattaneo C i sur.* Single Agent Tagraxofusp in Relapsed/Refractory CD123-Positive Acute Myeloid Leukemia: A Preliminary Analysis of Italian Gimema AML2020 Trial. Blood. 2023;142 (Suppl 1):2918.
25. *Boichut M, Poussard M, Roussel X, Belakri I, Biichlé S, Fredon M i sur.* New leads to enhance tagraxofusp efficacy in pDC-AML. Blood Neoplasia. 2025;2(2):100066.
26. *Nguyen D, Ravandi F, Wang SA, Jorgensen JL, WANG W, Loghavi S i sur.* Updated Results from a Phase II Study of Vibecotamab, a CD3-CD123 Bispecific T-Cell Engaging Antibody, for MDS or CMML after Hypomethylating Failure and in MRD-Positive AML. Blood. 2024;144(Suppl 1):1007.
27. *Kubasch AS, Schulze F, Giagounidis A, Götze KS, Krönke J, Sockel K i sur.* Single agent talacotuzumab demonstrates limited efficacy but considerable toxicity in elderly high-risk MDS or AML patients failing hypomethylating agents. Leukemia. 2020;34(4):1182–6.
28. *Daver NG, Montesinos P, DeAngelo DJ, Wang ES, Papadantonakis N, Todisco E i sur.* Pivekimab sunirine (IMGN632), a novel CD123-targeting antibody–drug conjugate, in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a phase 1/2 study. Lancet Oncol. 2024;25(3):388–99.
29. *Jiang Y-P, Liu BY, Zheng Q, Panuganti S, Chen R, Zhu J i sur.* CLT030, a leukemic stem cell–targeting CLL1 antibody-drug conjugate for treatment of acute myeloid leukemia. Blood Adv. 2018;2(14):1738–49.
30. *Wilde L, Kasner M.* Targeting CD47: many misses; hopeful for a hit. Blood. 2025;145(5):460–2.
31. *Daver NG, Vyas P, Kambhampati S, Al Malki MM, Larson RA, Asch AS i sur.* Tolerability and Efficacy of the Anticluster of Differentiation 47 Antibody Magrolimab Combined With Azacitidine in Patients With Previously Untreated AML: Phase Ib Results. J Clin Oncol. 2023;41(31):4893–904.
32. *Gilead Sciences Inc.* Gilead Statement on Discontinuation of Phase 3 ENHANCE-3 Study in AML. Company Statements. 2024. [oko 2 str.]. Dostupno na: https://www.gilead.com/company/company-statements/2024/gilead-statement-on-discontinuation-of-phase-3-enhance-3-study-in-aml [Pristupljeno 5. ožujka 2025.]
33. *Pabst T, Papayannidis C, Demirkan F, Doronin V, Fogliatto LM, Guttke C i sur.* Cusatuzumab plus azacitidine in newly diagnosed acute myeloid leukaemia ineligible for intensive chemotherapy (CULMINATE): part one of a randomised, phase 2, dose optimisation study. Lancet Haematol. 2023; 10(11):e902–12.
34. *Roboz GJ, Aribi A, Ochsenbein A, Riether C, Stuart MJ, Mitchell E i sur.* Trial in Progress: A Multicenter, Open Label, Randomized, Phase 2 Study of Venetoclax and Azacitidine Plus Cusatuzumab Versus Venetoclax and Azacitidine Alone in Newly Diagnosed AML Patients Who Are Not Candidates for Intensive Therapy. Blood. 2024;144(Suppl 1):1504.2.
35. *Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ.* A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. Nat Rev Immunol. 2020;20(11):651–68.
36. *Stomper J, Rotondo JC, Greve G, Lübbert M.* Hypomethylating agents (HMA) for the treatment of acute myeloid leukemia and

myelodysplastic syndromes: mechanisms of resistance and novel HMA-based therapies. Leukemia. 2021;35(7):1873–89.

37. *Davids MS, Kim HT, Bachireddy P, Costello C, Liguori R, Savell A i sur.* Ipilimumab for Patients with Relapse after Allogeneic Transplantation. N Engl J Med. 2016;375(2):143–53.
38. *Garcia JS, Flamand Y, Penter L, Keng M, Tomlinson BK, Mendez LM i sur.* Ipilimumab plus decitabine for patients with MDS or AML in posttransplant or transplant-naïve settings. Blood. 2023;141(15):1884–8.
39. *Shapiro RM, Kim HT, Terral WH, Ho VT, Gooptu M, Romee R i sur.* Induction of Graft-Versus-Leukemia Effect with Treg-Depleted DLI Plus Ipilimumab for Myeloid Disease Relapse after HLA-Matched Transplant. Blood. 2024;144(Suppl 1): 4833.
40. *Daver N, Garcia-Manero G, Basu S, Boddu PC, Alfayez M, Cortes JE i sur.* Efficacy, Safety, and Biomarkers of Response to Azacitidine and Nivolumab in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia: A Nonrandomized, Open-Label, Phase II Study. Cancer Discov. 2019;9(3):370–83.
41. *Ravandi F, Assi R, Daver N, Benton CB, Kadia T, Thompson PA i sur.* Idarubicin, cytarabine, and nivolumab in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia or high-risk myelodysplastic syndrome: a single-arm, phase 2 study. Lancet Haematol. 2019;6(9):e480–8.
42. *Tschernia NP, Kumar V, Moore DT, Vincent BG, Coombs CC, Van Deventer H i sur.* Safety and Efficacy of Pembrolizumab Prior to Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myelogenous Leukemia. Transplant Cell Ther. 2021;27(12):1021. e1-1021.e5.
43. *Zeidner JF, Vincent BG, Ivanova A, Moore D, McKinnon KP, Wilkinson AD i sur.* Phase II Trial of Pembrolizumab after High-Dose Cytarabine in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. Blood Cancer Discov. 2021;2(6):616–29.
44. *Goswami M, Gui G, Dillon LW, Lindblad KE, Thompson J, Valdez J i sur.* Pembrolizumab and decitabine for refractory or relapsed acute myeloid leukemia. J Immunother Cancer. 2022;10(1):e003392.
45. *Gojo I, Stuart RK, Webster J, Blackford A, Varela JC, Morrow J i sur.* Multi-Center Phase 2 Study of Pembroluzimab (Pembro) and Azacitidine (AZA) in Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) and in Newly Diagnosed (≥65 Years) AML Patients. Blood. 2019;134(Suppl 1):832.
46. *Quann K, Lontos K, Sehgal A, Raptis A, Im A, Redner RL i sur.* A phase II study of post-remission therapy with pembrolizumab in older patients with acute myeloid leukemia. Haematologica. 2024;109(12):4106-11.
47. *Stempel JM, Uy GL, Dinner SN, Gojo I, Reed D, Roy R i sur.* Efficacy and Safety of Pembrolizumab Added to Azacitidine Plus Venetoclax for Patients with Acute Myeloid Leukemia: Results from an Investigator-Initiated, Multi-Center, CTEP-Sponsored Randomized, Phase II Trial (BLAST AML-2). Blood. 2024;144(Suppl 1):736.
48. *Zeidan AM, Boss I, Beach CL, Copeland WB, Thompson E, Fox BA i sur.* A randomized phase 2 trial of azacitidine with or without durvalumab as first-line therapy for older patients with AML. Blood Adv. 2022;6(7):2219–29.
49. *Schwartz S, Patel N, Longmire T, Jayaraman P, Jiang X, Lu H i sur.* Characterization of sabatolimab, a novel immunotherapy with immuno-myeloid activity directed against TIM-3 receptor. Immunother Adv. 2022;2(1).
50. *Brunner AM, Esteve J, Porkka K, Knapper S, Traer E, Scholl S i sur.* Efficacy and Safety of Sabatolimab (MBG453) in Combination with Hypomethylating Agents (HMAs) in Patients (Pts) with Very High/High-Risk Myelodysplastic Syndrome (vHR/HR-MDS) and Acute Myeloid Leukemia (AML): Final Analysis from a Phase Ib Study. Blood. 2021;138(Suppl 1):244.
51. *Zeiser R, Devillier R, Mico' MC, Valcarcel D, Call S, Niederwieser C i sur.* TIM-3 Inhibitor Sabatolimab for Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) with Measurable Residual Disease (MRD) Detected after Allogeneic Stem Cell Transplantation (AlloSCT): Preliminary Findings from the Phase Ib/II Stimulus-AML2 Study. Blood. 2023;142(Suppl 1):59.
52. *Zeidan AM, Giagounidis A, Sekeres MA, Xiao Z, Sanz GF, Hoef M Van i sur.* STIMULUS-MDS2 design and rationale: a phase III trial with the anti-TIM-3 sabatolimab (MBG453) + azacitidine in higher risk MDS and CMML-2. Futur Oncol. 2023;19(9):631–42.
53. *Buecklein VL, Warm M, Spiekermann K, Schmidt C, Unterhalt M, Daver N i sur.* Trial in Progress: An Open-Label Phase II Study of Relatlimab with Nivolumab in Combination with 5-Azacytidine for the Treatment of Patients with Relapsed/Refractory and Elderly Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AARON). Blood. 2022;140(Suppl 1): 3227–8.

Liječ Vjesn 2025;147:292–302
https://doi.org/10.26800/LV-147-7-8-7

Pregled | Review

# Škljocajući lakat

## Snapping elbow

Ivana Pobi[1], Katarina Barbarić Starčević[2], Damir Starčević[2], Igor Knežević[3], Ivan Bojanić[3,4]✉

[1] Opća bolnica Šibensko-kninske županije, Šibenik
[2] Specijalna bolnica za ortopediju i traumatologiju Akromion, Zagreb
[3] Klinika za ortopediju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
[4] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

**Deskriptori**
LAKATNI ZGLOB – kirurgija, patologija; ARTRALGIJA – dijagnoza, etiologija, kirurgija; ULNARNI ŽIVAC – patologija; NESTABILNOST ZGLOBA – dijagnoza, kirurgija; SINOVIJALNA MEMBRANA – patologija; ZGLOBNI LIGAMNETI – kirurgija; SINOSTOZA – dijagnoza, kirurgija; RASPON ZGLOBNE POKRETLJIVOSTI; ARTROSKOPIJA; ULTRASONOGRAFIJA; MAGNETSKA REZONANCIJA

**SAŽETAK.** Škljocaj prilikom pokretanja nekog zgloba posljedica je interakcije anatomskih ili heterotopičnih struktura. Iako je škljocaj primarno slušni fenomen, ipak se katkada pažljivom opservacijom i palpacijom može i vidjeti i opipati. Škljocanje zgloba uglavnom ne izaziva tegobe, no povremeno je povezano s pojavom boli i/ili značajnim smanjenjem funkcije zahvaćenog ekstremiteta, što zahtijeva liječenje. Simptomatsko škljocanje lakta relativno je učestala pojava čiji uzroci mogu biti smješteni unutar zgloba ili u njegovoj neposrednoj okolini. Simptomatskom škljocanju koje se javlja s lateralne strane lakta uzrok je uvijek unutar zgloba, dok je simptomatsko škljocanje s medijalne strane lakta uvijek posljedica interakcije struktura koje se nalaze izvan zgloba. U ovom su radu prikazani potencijalni uzroci pojave simptomatskog škljocanja u laktu te su opisane njihove karakteristične kliničke manifestacije. Detaljno su prikazane dijagnostičke posebnosti kao i suvremene mogućnosti liječenja tih stanja.

**Descriptors**
ELBOW JOINT – pathology, surgery; ARTHRALGIA – diagnosis, etiology, surgery; ULNAR NERVE – pathology; JOINT INSTABILITY – diagnosis, surgery; SYNOVIAL MEMBRANE – pathology; LIGAMENTS, ARTICULAR – surgery; SYNOSTOSIS – diagnosis, surgery; RANGE OF MOTION, ARTICULAR; ARTHROSCOPY; ULTRASONOGRAPHY; MAGNETIC RESONANCE IMAGING

**SUMMARY.** Snapping occurs during joint movement due to the interaction between anatomical or heterotopic structures. Although snap is primarily a sound phenomenon, it can occasionally be seen and felt during a thorough examination. Snapping joints typically do not elicit symptoms; however, they can sometimes be associated with pain and considerable functional impairment, necessitating treatment. Snapping elbow syndrome is relatively common, attributable to either intra-articular or extra-articular causes. Lateral elbow snapping syndrome consistently exhibits an intra-articular cause, whereas medial elbow snapping syndrome arises from interactions between extra-articular structures. This article summarises potential causes for snapping elbow syndrome, emphasising their distinctive clinical presentations. Furthermore, particular diagnostic and contemporary treatment methods are presented as well.

Škljocaj je primarno slušni fenomen koji može biti i opipljiv, a katkad i vidljiv. U pravilu se javlja tijekom pokretanja zgloba kao posljedica međudjelovanja neke anatomske ili heterotopične strukture s okolinom koja ju okružuje.[1–3] Fenomen škljocanja opisan je u različitim dijelovima tijela, a budući da se javlja tijekom pokretanja zgloba, govorimo o škljocajućem zglobu, primjerice škljocajućem kuku.[1–4] Škljocanje uglavnom ne izaziva nikakve tegobe, a kada ih uzrokuje one su obično blage i najčešće ne zahtijevaju liječenje. Međutim, kada je škljocanje povezano s pojavom boli ili značajnim smanjenjem funkcije zahvaćenog ekstremiteta, tada je nerijetko potrebno kirurško liječenje.[1–4]

Uzroci simptomatskog škljocanja pri pokretanju lakta mogu biti smješteni unutar zgloba ili u njegovoj neposrednoj okolini.[2,3] Stoga, škljocajući lakat predstavlja izazov kako za dijagnosticiranje tako i za liječenje. S obzirom na položaj anatomske ili heterotopične strukture koje dovode do pojave škljocaja uspostavljena je podjela na medijalni i lateralni tip škljocajućeg lakta.[2,3] Valja istaknuti da se njima uobičajeno dodaje i treći tip kod kojega je škljocaj u osnovi posljedica pomaka slobodnoga zglobnog tijela unutar zgloba (tablica 1).[2,3] Zanimljivo je istaknuti da se uzroci pojave simptomatskog škljocanja na lateralnoj strani lakta uvijek nalaze unutar zgloba, dok su oni koji dovode do pojave škljocanja na medijalnoj strani uvijek smješteni izvan zgloba.

U ovom radu želimo prikazati moguće uzroke pojave simptomatskog škljocanja u laktu, kao i njihove karakteristične kliničke manifestacije, potom izložiti adekvatne dijagnostičke postupke za njihovo dijagnosticiranje te u konačnici predstaviti suvremene mogućnosti liječenja ovih, ipak, ne tako rijetkih stanja.

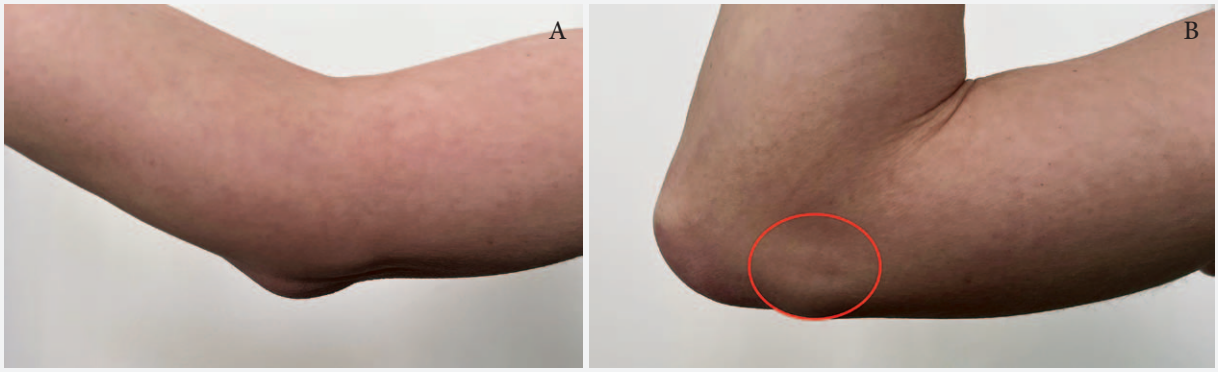
## Uzroci škljocanja na medijalnoj strani lakta

### Hipermobilni živac *n. ulnaris*

U području lakta ulnarni živac prolazi kroz žlijeb koji je smješten iza medijalnog epikondila humerusa i

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Ivan Bojanić, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-4236-9637
Klinika za ortopediju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb, Šalata 6/7, 10000 Zagreb,
e-pošta: artroboj@yahoo.com

*Primljeno 16. prosinca 2024., prihvaćeno 7. veljače 2025.*




Slika 1. Hipermobilni ulnarni živac. A) ulnarni se živac nalazi u kubitalnom kanalu prilikom fleksije lakta manje od 70°; B) prilikom fleksije lakta veće od 90° ulnarni je živac označen kružnicom preskočio preko medijalnog epikondila humerusa u prednji dio lakta.

Figure 1. Ulnar nerve hypermobility. A) the ulnar nerve is situated within the cubital tunnel when elbow flexion is less than 70°; B) exceeding an angle of 90° in elbow flexion results in the anterior displacement of the ulnar nerve above the medial humeral epicondyle, as indicated by the circle.

u njemu bi trebao biti stabilan neovisno o pokretanju lakta.[5–7] Ulnarni živac može biti hipermobilan, tj. može prilikom fleksije od oko 90° izaći iz žlijeba i potom se prilikom ekstenzije vratiti u njega.[5–9] Ako se nakon fleksije od 90° živac pomakne iz žlijeba na medijalni epikondil humerusa, govorimo o subluksaciji živca, a ako preskoči preko njega u prednji dio lakta govorimo o luksaciji.[5–9] Hipermobilni ulnarni živac u najvećem broju slučajeva ne uzrokuje nikakve tegobe osim osjeta preskoka, ipak trenje koje se javlja pri ponavljanim subluksacijama ili luksacijama živca može dovesti do iritacije i posljedičnog razvoja sindroma kubitalnog kanala.[5–9] Calfee i suradnici[10] su kliničkim pregledom 200 zdravih dobrovoljaca utvrdili hipermobilni ulnarni živac u 37% slučajeva (148 od 400), od kojih je u 30% ispitanika utvrđen na obje ruke. Vrlo sličan rezultat dobiven je ultrazvučnim pregledom zdravih dobrovoljaca.[11,12] Okamoto i suradnici[11] su izvijestili da su hipermobilni ulnarni živac dijagnosticirali u 47% slučajeva, uz napomenu da je u 27% riječ bila o subluksaciji živca, dok su Ozturk i suradnici[12] izvijestili da su ga dijagnosticirali u 32% slučajeva te da je u 23% slučajeva riječ bila o subluksaciji.

Do nastanka subluksacije i luksacije ulnarnog živca može doći zbog nekih anatomskih varijacija u području lakta, u prvom redu zbog plitkog žlijeba ulnarnog živca te zbog aplazije ili hipoplazije Osborneovog ligamenta.[5–9] Michelin i suradnici[13] su u svom istraživanju provedenom na 40 zdravih dobrovoljaca ultrazvučno utvrdili potpunu odsutnost Osborneovog ligamenta na svim laktovima (11 od 80 ispitanih, 13,7%) na kojima su dijagnosticirali hipermobilni ulnarni živac. Osim toga, ponudili su i objašnjenje kako u slučaju odsutnosti tog ligamenta nastaje hipermobilni ulnarni živac. Naime, Osborneov ligament i stražnji snop medijalnoga kolateralnog ligamenta lakta ponašaju se na identičan način tijekom pokretanja lakta pa se tako napinju u fleksiji, a opuštaju u ekstenziji. Stražnji snop medijalnoga kolateralnog ligamenta čini dno kubitalnog kanala i budući da se tijekom fleksije lakta napinje, pri fleksiji od 90° odmiče ulnarni živac s dna kanala. Ako je prisutna aplazija ili hipoplazija Osborneovog ligamenta, nedostaje struktura koja će zadržati ulnarni živac da ne krene na medijalni epikondil ili preko njega.[13] Valja istaknuti da nastanak subluksacije ili luksacije ulnarnog živca može biti i posljedica drugih stanja, u prvom redu preskoka medijalne glave tricepsa te preskoka brahijalisa.[5–9]

Klinički pregled bolesnika kod kojega se sumnja na hipermobilni ulnarni živac uvijek valja započeti tako da ga se zatraži da aktivno flektira i ekstendira lakat i tijekom tih kretnji treba pratiti ponašanje struktura s medijalne strane lakta, a potom palpacijom valja pokušati identificirati medijalni epikondil pa ulnarni živac. Nakon toga valja zatražiti od bolesnika da postavi lakat u maksimalno izvodivu fleksiju s podlakticom u položaju supinacije. Ispitivač u tom položaju postavlja svoj prst na medijalni epikondil humerusa i potom zatraži od bolesnika da ispruži lakat. U slučaju da je riječ o luksaciji ulnarnog živca ispitivač će prilikom započinjanja kretnje osjetiti živac iznad svoga prsta, dok će u slučaju da je riječ o subluksaciji živca osjetiti živac ispod svog prsta na medijalnom epikondilu (slika 1).

Subluksacija ili luksacija ulnarnog živca potvrđuje se u pravilu dinamičkim ultrazvukom (u daljnjem tekstu UZV), a samo iznimno je potrebno načiniti i dinamičku magnetsku rezonanciju (u daljnjem tekstu MR).[9,14] Elektromioneurografija (u daljnjem tekstu EMNG) je indicirana kada su prisutni simptomi koji upućuju na razvoj sindroma kubitalnog kanala.[5–9]

U bolesnika koji imaju razvijene blage ili umjerene simptome sindroma kubitalnog kanala liječenje valja

započeti konzervativnim načinom kojemu je osnova izbjegavanje aktivnosti koje zahtijevaju fleksiju lakta veću od 70°.[9] Katkad se u tim slučajevima koristi i ortoza za lakat koja onemogućuje fleksiju veću od 70°. U slučaju perzistencije simptoma usprkos provedenom liječenju, kao i u slučajevima bolnog preskoka, indicirano je kirurško liječenje. Koriste se dvije metode s podjednako dobrim ishodima liječenja, i to ili antepozicija ulnarnog živca ili medijalna epikondilektomija.[9]

## Preskok medijalne glave mišića, *m. triceps brachii*

Do preskoka medijalne glave mišića, *m. triceps brachii* preko medijalnog epikondila humerusa dolazi tijekom aktivne fleksije lakta kada lakat dosegne fleksiju od oko 115°, a može se javiti i prilikom ekstenzije već flektiranog lakta.[15–18] Ovo stanje je rijetko i često ostaje neprepoznato, a opisao ga je Rolfsen[15] 1970. godine. Najčešće se uočava u muškaraca u trećem desetljeću života.[16–18] Iako se preskok najčešće osjeti na oba lakta, simptomi su obično izraženiji na dominantnoj ruci.[16–18] Pojavi preskoka medijalne glave tricepsa pridonose neke anatomske varijacije tog mišića, primjerice neuobičajeno hvatište medijalne glave mišića ili pak postojanje četvrtog trbuha mišića koji se veže na medijalni dio olekranona.[19] Osim toga, i anatomske varijacije drugih struktura u području lakta poput hipoplazije medijalnog epikondila, plitkog žlijeba za ulnarni živac i varus položaja lakta mogu uzrokovati taj preskok.[16–18,20] No, ipak najčešći uzrok preskoka jest hipertrofija mišića tricepsa nastala zbog radnih i/ili sportskih aktivnosti.[16–18]

Preskok medijalne glave tricepsa uzrokuje škljocaj koji može biti bezbolan, ali može uzrokovati i blagu nelagodu ili pak pojavu boli s medijalne strane lakta.[15–18] Valja istaknuti da se bol javlja povremeno i to obično samo tijekom radnih i/ili sportskih aktivnosti. No, ako tijekom vremena taj preskok izazove iritaciju ulnarnog živca ili ako pak osoba ima i pridruženi preskok ulnarnog živca, javit će se i simptomi sindroma kubitalnog kanala.[21]

Tijekom kliničkog pregleda, dok bolesnik aktivno flektira lakat ili to čini protiv otpora, palpira se, a katkad i vidi, preskok medijalne glave tricepsa do kojega dolazi pri 115° fleksije. Kako bi se potvrdilo da je uzrok preskoka medijalna glava tricepsa, a ne ulnarni živac, ispitivač mora u potpunoj ekstenziji lakta prstom jedne ruke palpirati ulnarni živac u njegovu žlijebu i potom ne odmičući prst sa živca pasivno flektirati lakat prateći pritom njegovo ponašanje. Valja istaknuti da će se, ako osoba ima i pridruženi preskok ulnarnog živca, prilikom aktivne fleksije lakta javiti dva preskoka. Pri tome prvi preskok odgovara preskoku ulnarnog živca i javlja se pri fleksiji lakta između 70° i 90°, dok je drugi preskok posljedica preskoka medijalne glave tricepsa i to kada lakat dosegne fleksiju od oko 115°.[21]

U dijagnostičkoj obradi bolesnika sa sumnjom na preskok medijalne glave tricepsa koriste se dinamički UZV i dinamička MR.[14] Ako je prisutna i simptomatologija sindroma kubitalnog kanala potrebno je načiniti i EMNG.

Kada preskok medijalne glave tricepsa izaziva simptome savjetuje se započeti konzervativnim liječenjem kojemu je osnova izbjegavanje ponavljajućih radnih i/ili sportskih aktivnosti koje dovode do bolnog preskoka, a uz to se mogu primjenjivati nesteroidni protuupalni lijekovi i ortoza za lakat koja onemogućuje fleksiju veću od 70°.[16–18] Ako bolesniku tegobe ustraju indicirano je kirurško liječenje. Metoda kirurškog liječenja ovisi u prvom redu o uzroku zbog kojega nastaje preskok.[20–25] Tako je primjerice u slučajevima u kojima je preskok posljedica varusnog položaja lakta potrebno učiniti korektivnu osteotomiju distalnog dijela humerusa kako bi se uspostavila normalna osovina lakta i time ispravio i tijek mišića tricepsa.[20] U slučajevima kada je preskok posljedica neke anatomske varijacije tricepsa tada se kirurškim liječenjem ili odstrani dio medijalne glave mišića tricepsa ili se, ako je taj dio velik, odvoji s hvatišta na olekranonu i premjesti se lateralnije, i to najčešće tako što se provuče ispod tetive kroz uzdužno rascijepljenu tetivu tricepsa, i učvrsti na srednji dio olekranona.[21–25] Ako uz preskok medijalne glave mišića tricepsa bolesnik ima i razvijenu simptomatologiju sindroma kubitalnog kanala, i to bez obzira preskače li pritom i ulnarni živac ili ne, potrebno je uvijek uz zahvat na medijalnoj glavi tricepsa premjestiti živac u novo ležište ispred i iznad medijalnog epikondila, tj. načiniti tzv. antepoziciju ulnarnog živca.[21–25]

## Preskok stražnje grane živca, *n. cutaneus antebrachii medialis*

Na anteromedijalnoj strani lakta i to iznad *lacertusa fibrosusa*, a ispod površinskih vena, osjetni se živac, *n. cutaneus antebrachii medialis* (u daljnjem tekstu NCAM) dijeli na dvije grane, prednju i stražnju koja se naziva još i *ramus ulnaris*. Iako su opisane brojne varijacije, uobičajeno je da stražnja grana prelazi blizu ili pak izravno preko medijalnog epikondila. U literaturi su opisana četiri slučaja preskoka te grane koja su uočena tijekom operacijskih zahvata.[26] U tri slučaja zahvat je činjen zbog preskoka medijalne glave tricepsa koji je doveo do razvoja simptoma sindroma kubitalnog kanala, dok je četvrti bolesnik operiran zbog tupe boli koja se pružala duž medijalne strane podlaktice u prstenjak i mali prst i koja se pogoršavala prilikom fleksije lakta.[26]

Valja istaknuti da niti u jednom opisanom prikazu slučaja simptomi nisu bili isključivo rezultat preskoka stražnje grane NCAM-a.[26] No, u svih je opisanih bolesnika tijekom operacijskog zahvata zamijećen preskok

stražnje grane NCAM-a prilikom fleksije u laktu između 70° i 100°.[26]

Od dijagnostičkih metoda od najveće je koristi dinamički UZV koji je potrebno izvoditi pažljivo zbog nježne strukture živca NCAM i posljedično njegove slabije uočljivosti.

Tijekom operacijskih zahvata, kada je uočen preskok stražnje grane NCAM-a, načinila se uz antepoziciju ulnarnog živca i/ili resekcija medijalne glave mišića tricepsa, dekompresija te grane NCAM-a i njegova transpozicija.[26]

### Škljocajući mišić, *m. brachialis*

Medijalni rub mišića *m. brachialis* smješten je uz medijalni rub trohleje humerusa i uobičajeno ju ne prelazi tijekom fleksije i ekstenzije lakta. No, ako se tijekom fleksije lakta, i to kada je podlaktica u supinaciji, medijalni dio mišića pomakne tako da leži medijalno od medijalnog ruba trohleje humerusa, onda će se tijekom ekstenzije lakta vratiti u normalan položaj, što će biti praćeno bolnim i čujnim, a često i vidljivim škljocajem.[27–30] Škljocajući brahijalis se javlja ili spontano bez jasnog uzroka ili nakon traume, a osim toga bolnog preskoka nema drugih simptoma.[27–30]

Dinamički UZV je najkorisnija dijagnostička metoda za potvrdu ovog stanja, a od pomoći pri dijagnostici može biti i MR lakta.[14,31]

Liječenje treba uvijek započeti izbjegavanjem ponavljajućih radnih i/ili sportskih aktivnosti koje dovode do bolnog preskoka.[27–30] U slučaju da tegobe ustraju savjetuje se kirurško liječenje tijekom kojega se mora odstraniti medijalni dio mišića koji tijekom kretnje fleksije i ekstenzije u laktu prelazi preko medijalnog ruba trohleje humerusa.[27–30]

### Varus deformacija lakta

Ako su prisutni normalni anatomski odnosi na gornjem ekstremitetu, tada uzdužne osi nadlaktice i podlaktice čine kut koji je otvoren prema lateralno pa govorimo o fiziološkom valgusnom položaju lakta. O varus deformaciji lakta (lat. *cubitus varus*) govorimo kad je prisutno medijalno odstupanje usmjerenja uzdužne osi podlaktice u odnosu na uzdužnu os nadlaktice. Varus lakta uobičajeno nastaje nakon traume i to najčešće nakon suprakondilarnog prijeloma humerusa u dječjoj dobi, a samo iznimno je prirođen.[32,33] Iako se ističe da je vodeći problem estetske prirode, ipak valja spomenuti komplikacije do kojih može dovesti ta deformacija lakta, a to su ograničenje pokretljivosti lakta, sekundarni prijelomi lateralnog kondila humerusa, degenerativne promjene zgloba lakta, simptomatska posterolateralna rotatorna nestabilnost lakta te preskok medijalne glave tricepsa koja s vremenom može dovesti do subluksacije ulnarnog živca i posljedičnog nastanka sindroma kubitalnog kanala.[32–35]

Varus deformacija lakta pri kliničkom pregledu najbolje će se uočiti ako se od bolesnika zatraži da obje ruke ispruži u laktu i postavi ih uz tijelo tako da su dlanovi usmjereni prema naprijed.

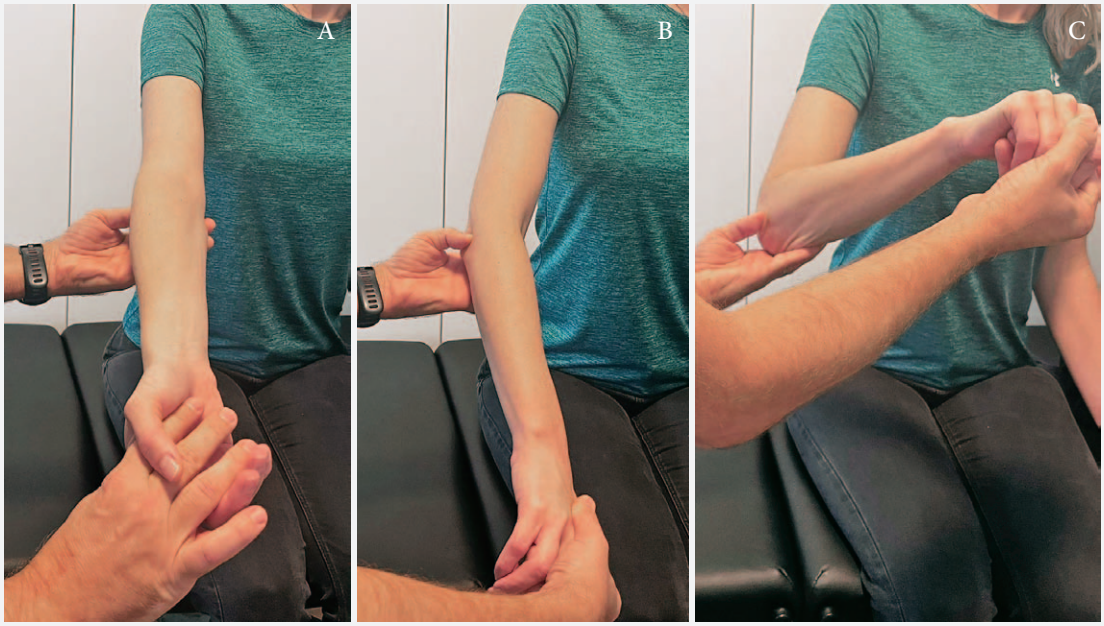
Da bi se dokazalo da je riječ o poremećenim anatomskim odnosima lakta valja načiniti rendgensko snimanje lakta (u daljnjem tekstu RTG) u dvjema projekcijama i to tako da je za vrijeme snimanja lakat u potpunosti ispružen s podlakticom u supiniranom položaju.[32–35] Ovisno o simptomima i potrebnom daljnjem liječenju može se načiniti i računalna tomografija (u daljnjem tekstu CT), odnosno dinamički UZV i MR te EMNG.[32–35]

Ako varus deformacija lakta ne uzrokuje tegobe savjetuje se redovito praćenje bolesnika, a ako predstavlja estetski problem može se načiniti korektivna osteotomija distalnog dijela humerusa s ciljem ispravljanja deformacije.[36] Ovisno o simptomima provodi se i drugo kirurško liječenje, primjerice antepozicija ulnarnog živca.[36]

## Uzroci škljocanja na lateralnoj strani lakta

### Sindrom sinovijskog nabora lakta

Clarke[37] je 1988. godine dokazao da sinovijski nabor (lat. *plica synovialis*) može biti uzrokom pojave boli i/ili bolnog škljocaja u laktu, a to stanje je nazvao sindromom sinovijskog nabora lakta. Sinovijski je nabor ostatak mezenhimalnog tkiva koje formira septum koji dijeli zglob u odjeljke tijekom fetalnog razvoja, a koje se spontano smanjuje i/ili nestaje u drugome trimestru trudnoće. Nakon traume lakta ili, češće, zbog ponavljajućih mikrotrauma sinovijski nabori mogu zadebljati i fibrozirati, čak i kalcificirati, pa više ne klize glatko po površini zglobnih tijela, već se utiskuju između njih, što dovodi do pojave boli koja može biti praćena škljocajem i/ili blokadom pokreta.[37–40] Na mjestima tog sraza može s vremenom nastati i hrskavično oštećenje. Iako se u literaturi ne nalazi jedinstven stav oko nazivlja i anatomske lokalizacije sinovijskih nabora u laktu, ipak se najčešće rabi podjela Cerezala i suradnika[41] iz 2012. godine na prednji, lateralni i posterolateralni nabor te nabor uz lateralni rub olekranona. Gotovo u svih ljudi prisutan je posterolateralni nabor, što potvrđuju rezultati provedenih istraživanja prema kojima se taj nabor na MR-u može identificirati u 92 – 98% asimptomatskih osoba.[42,43] I rezultati istraživanja provedenih na kadaverima potvrđuju da se posterolateralni nabor najčešće nalazi i to u 86 – 100% slučajeva, dok se prednji nalazi u 67%, lateralni u 5 – 20%, a nabor uz lateralni rub olekranona u 28 – 33%.[38–40] Prema rezultatima sistematskog pregleda literature koji su načinili Kholinne i suradnici[39] 2021. godine, prevalencija sinovijskih nabora u laktu u asimptomatskih osoba je 77%, odnosno 97% u simptomatskih.



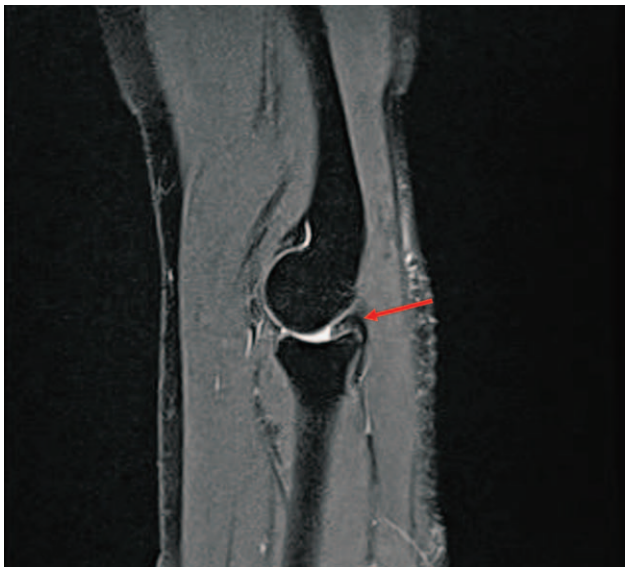

Slika 2. Test fleksije i pronacije koji se koristi tijekom kliničkog pregleda za dijagnostiku sindroma sinovijskog nabora lakta: A) ruka bolesnika je ispružena, a ispitivač palcem pritišće u mekanu udubinu u posterolateralnom dijelu humeroradijalnog zgloba; B) ispitivač pronira bolesnikovu podlakticu; C) ispitivač potom pasivno flektira bolesnikov lakat, a pritom može osjetiti, katkad i čuti, preskok pri fleksiji lakta između 90° i 110°, dok se bolesnik tada može požaliti na pojavu boli.
Figure 2. The flexion pronation test is utilised for the diagnosis of elbow synovial plica syndrome: A) the patient's arm is completely extended and in a supinated position, while the examiner's thumb palpates the soft spot of the elbow; B) firstly, the examiner passively pronates the patient's forearm; C) then the examiner flexes the patient's elbow to elicit either a snapping sensation or pain within the flexion range of 90 to 110°.

Uzrok nastanka sindroma sinovijskog nabora lakta u najvećem broju slučajeva jest posterolateralni nabor.[38–40] Sindrom sinovijskog nabora lakta javlja se na dominantnoj ruci sportski aktivnih mladih ljudi i to onih koji se bave sportskim aktivnostima u kojima je dominantna ponavljajuća kretnja rukom, primjerice tenisom, bejzbolom, atletskim bacačkim disciplinama, vaterpolom i rukometom.[38–40] No, često se susreće i u osoba srednje životne dobi i to u prvom redu u onih koji se bave manualnim radom, bilo da je riječ o fizičkom radu, bilo o radu na računalima.[38–40]

Sindrom sinovijskog nabora očituje se pojavom boli u lateralnom ili posterolateralnom dijelu lakta koja je u polovini slučajeva praćena i pojavom škljocaja tijekom pokretanja lakta.[38–40] Ako je prisutan škljocaj, on može biti i bolan, a najčešće se javlja u rasponu između 80° i 100° fleksije lakta.[38–40] Osim toga, bolesnici se često žale i na osjećaj „zaključavanja" zgloba tijekom izvođenja pokreta, a katkad i na pravu blokadu kretnje. S vremenom se, i to u oko trećine bolesnika, razvija i kontraktura lakta, tj. bolesnici ne mogu potpuno ispružiti lakat i najčešće im nedostaje između 5° i 20° do njegovog potpunog ispružanja.[38–40]

Prilikom kliničkog pregleda bol se osim na palpaciju posterolateralnog dijela zglobne pukotine humeroradijalnog zgloba javlja i kada bolesnik pokušava potpuno ispružiti lakat protiv otpora koji pruža ispitivač.[38–40] Opisani su i neki klinički testovi koji mogu pomoći prilikom dijagnosticiranja ovog sindroma, a svima je karakteristično da ispitivač pritisne palcem u posterolateralni dio humeroradijalnog zgloba, u tzv. mekanu udubinu (engl. *soft spot*) i da onda pasivnim pokretanjem lakta ili izazove ili pak smanji bol, odnosno preskok. Tako su primjerice Antuna i O'Driscoll[44] opisali test fleksije i pronacije tijekom kojega se iz ispruženog položaja s podlakticom u pronaciji pasivno flektira lakat pa se između 90° i 110° fleksije osjeti, a katkad i čuje preskok (slika 2). Park i suradnici[45] su opisali tzv. test posterolateralne radiokapitelarne plike koji se izvodi na isti način kao test fleksije i pronacije, ali oni navode da se test smatra pozitivnim kada se bol koja se osjeti odmah na početku smanji ili potpuno nestane nakon što se lakat flektira preko 90°. Ruch i suradnici[46] su opisali test ekstenzije i supinacije tijekom kojega se iz flektiranog položaja s podlakticom u supinaciji pasivno ekstendira lakat pa se u terminalnoj ekstenziji osjeti preskok.

Prvi i najvažniji korak u postavljanju dijagnoze sindroma sinovijskog nabora lakta jest posumnjati na njega nakon iscrpno uzete anamneze i detaljno nači-

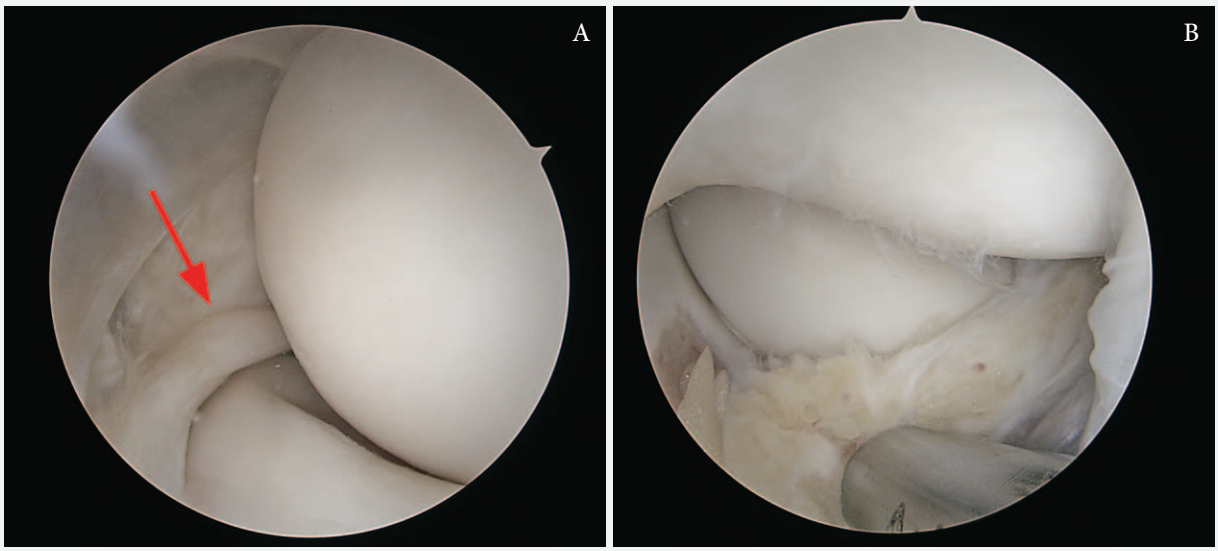


Slika 3. Sagitalna projekcija magnetne rezonancije lakta koja je načinjena u proton-mjerenoj sekvenci sa saturacijom masti s jasno vidljivim sinovijskim naborom lakta koji je označen strelicom, a koji ulazi u prostor između glave radijusa i kapituluma humerusa.

Figure 3. Sagittal proton density-fat saturated magnetic resonance projection of the elbow. The synovial plica of the elbow, which is indicated by an arrow, is located between the head of the radius and the humeral capitulum.

njenoga kliničkog pregleda. Naime, simptomi sindroma sinovijskog nabora lakta nisu specifični i mogu oponašati neka druga stanja. Tako primjerice u adolescenata i mladih ljudi treba uvijek pomisliti na osteohondritis disekans kapituluma humerusa, kao i na mogućnost da su simptomi uzrokovani slobodnim zglobnim tijelom.[47] S druge strane, u osoba srednje životne dobi valja u prvom redu pomisliti na početne degenerativne promjene, odnosno na posterolateralnu nestabilnost ako u anamnezi ima podataka o ozljedi tog lakta. No, u toj je skupini najteže razlikovati sindrom sinovijskog nabora lakta od lateralnog epikondilitisa, a valja istaknuti da ta dva stanja mogu i koegzistirati.[46] Danas je MR zlatni standard za potvrdu sindroma sinovijskog nabora i to napose ako se prilikom pretrage primjeni kontrast (slika 3).[38–40] Od pomoći u dijagnostici može biti i dinamički UZV.[38–40]

Liječenje sindroma sinovijskog nabora lakta uvijek valja započeti odmorom i poštedom od svih provocirajućih sportskih i/ili radnih aktivnosti. Od pomoći mogu biti i neke od procedura fizikalne terapije koje imaju za cilj uspostaviti potpun opseg pokreta te primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova.[38–40] U slučaju perzistiranja simptoma indicirano je kirurško liječenje koje se danas uglavnom čini artroskopski i tijekom kojega valja odstraniti sinovijski nabor (slika 4).[48–50]




Slika 4. Intraoperacijske slike snimljene tijekom artroskopskog zahvata koji je načinjen zbog sindroma sinovijskog nabora lakta: A) pogled u prednji dio humeroradijalnog dijela zgloba lakta u kojemu je sinovijski nabor označen strelicom – artroskop je u proksimalnom anteromedijalnom ulazu; B) pogled u stražnji dio humeroradijalnog dijela zgloba lakta tijekom odstranjivanja sinovijskog nabora motoriziranim instrumentom – artroskop je u posterolateralnom ulazu, dok je motorizirani instrument uveden u zglob kroz direktni lateralni ulaz.

Figure 4. Intraoperative images pertaining to the arthroscopic removal of the synovial plica: A) an intraoperative image of the anterior humeroradial joint, taken from the proximal anteromedial portal, depicts the synovial plica marked with an arrow; B) an intraoperative image of the posterior humeroradial joint taken from the posterolateral portal depicts the removal of the synovial plica with a motorised arthroscopic instrument introduced through the direct lateral portal.

Prema rezultatu sistematskog pregleda literature koji su proveli Jeon i suradnici[50] 2020. godine, odstranjenje sinovijskog nabora tijekom artroskopskog zahvata dovodi do odličnog rezultata u 88,5% bolesnika uz vrlo nisku stopu prijavljenih komplikacija od 1,8%. Valja istaknuti da su Kim i suradnici[48] izvijestili da u 30% bolesnika nakon odstranjenja sinovijskog nabora zaostaje i nadalje škljocaj prilikom kretnje, no da taj škljocaj više ne izaziva bol.

## Posterolateralna rotatorna nestabilnost lakta

Škljocaj s lateralne strane lakta može biti posljedica posterolateralne rotatorne nestabilnosti (u daljnjem tekstu PLRN) koja nastaje uslijed rupture lateralnoga ligamentnog kompleksa lakta.[51,52] Nastanak PLRN-a je u najvećem broju slučajeva posljedica pada na dlan ispružene ruke u laktu, pri čemu je podlaktica u supinaciji i tada uz oštećenje lateralnoga ligamentnog kompleksa lakta može doći i do prijeloma glave radijusa i/ili koronoidnog nastavka ulne.[51,52] Također, ponavljajuće mikrotraume lakta koje nastaju tijekom sportskih aktivnosti poput tenisa, rukometa, vaterpola i bejzbola mogu dovesti do oštećenja lateralnoga ligamentnog kompleksa lakta i uzrokovati PLRN.[51,52] Do nastanka PLRN-a može doći i zbog varus deformacije lakta.[51,52] Osim toga, oštećenje lateralnoga ligamentnog kompleksa lakta može nastati i ijatrogeno, primjerice kao komplikacija višekratne lokalne primjene kortikosteroidnih injekcija u svrhu liječenja lateralnog epikondilitisa, zbog presijecanja ligamenta tijekom kirurškog liječenja lateralnog epikondilitisa ili zbog resekcije glave radijusa.[51,52]

Bolesnici se obično javljaju zbog boli u lateralnom dijelu laktu koja se javlja tijekom aktivnosti kod kojih se lakat ekstendira uz otpor, pri čemu je podlaktica u supinaciji, primjerice kad se osoba podiže sa stolice oslanjajući se pritom dlanom na naslone za ruke.[51,52] Osim toga, bolesnici se žale i na škljocaj koji se javlja u pokretu ispružanja ruke u laktu dok je podlaktica u supinaciji i to kada je lakat pod kutom od oko 40° fleksije.[51,52] No, često su simptomi PLRN-a suptilni. Budući da većina bolesnika s PLRN-om ima normalan izgled lakta s punim opsegom pokreta te da palpacija lakta prilikom pregleda ne mora izazvati bol, često se niti ne pomisli da može biti riječ o PLRN-u. Stoga je od osobite važnosti temeljita anamneza jer ako navedu da su imali traumu lakta, napose epizodu luksacije lakta, neki kirurški zahvat na tom laktu ili pak da su višekratno dobili injekcije kortikosteroida u područje lateralnog epikondila, tada pregled valja nastaviti ispitivanjem medijalne i lateralne stabilnosti lakta izvođenjem varus i valgus stres testova te nekim od provocirajućih testova kojima se dokazuje PLRN. Najčešće se rabe lateralni *pivot-shift* test (engl. *lateral pivot shift test*), posterolateralni test ladice (engl. *posterolateral rotatory drawer test*) (slika 5), test podizanja (engl. *push-up test*), test ustajanja (engl. *stand-up test*) te test pod nazivom „*tabletop relocation test*“.[51,52]



Slika 5. Test posterolateralne ladice (engl. *posterolateral drawer test*) koristi se za dijagnozu posterolateralne rotatorne nestabilnosti lakta. Izvodi se u položaju bolesnika na leđima. Ruku koja se ispituje bolesnik treba postaviti iznad glave, a dlanom te ruke mora se uhvatiti za gornji rub ležaja tako da mu je podlaktica supinirana, a lakat u položaju između 50° i 90° fleksije. Ispitivač jednom rukom koju postavi oko srednjeg dijela nadlaktice stabilizira bolesnikovu ruku, dok drugom rukom obuhvati proksimalni dio podlaktice i njome povlači podlakticu prema sebi. Ako je prisutna posterolateralna nestabilnost može se zamijetiti pomak podlaktice i udubina u humeroradijalnom dijelu zgloba. Test se smatra pozitivnim ako izazove pojavu straha u bolesnika.
Figure 5. The posterolateral drawer test is utilised for the diagnosis of posterolateral rotatory instability of the elbow. The patient is in a supine position, holding the overhead edge of an examination table, as shown in the image. The elbow is flexed from 50 to 90° with a supinated forearm. The examiner clasps the upper arm of the patient with one hand while positioning the opposite hand upon the proximal forearm of the patient. By exerting traction on the forearm, the examiner is able to induce a displacement characterised by a dimple and apprehension in instances of posterolateral rotatory instability.

Iako se dijagnoza PLRN-a postavlja na osnovi kliničkog pregleda, ipak uvijek treba načiniti RTG snimke lakta u dvjema projekcijama s ciljem utvrđivanja eventualnog prijeloma kosti, odnosno subluksacije/luksacije zgloba lakta. Na laterolateralnoj snimci trebao bi se vidjeti kongruitet zglobnih površina glave radijusa i kapituluma humerusa, no u slučaju PLRN-a često se uočava pomak glave radijusa prema straga. Dijagnostika ozljede lateralnoga ligamentnog kompleksa lakta MR-om nije pouzdana, napose ako nije riječ o akutnoj ozljedi. Od pomoći pri dijagnostici mogu biti pregled u anesteziji i artroskopija lakta.[53] Naime, tijekom artroskopije lakta mogu se kvantificirati stupanj i obrazac nestabilnosti uz istovremenu identifikaciju oštećenja unutar zgloba.[53]

Osnovni cilj liječenja bolesnika s PLRN-om jest vratiti integritet lateralnom ligamentarnom kompleksu lakta.[54,55] Osnova konzervativnog liječenja jest izbjegavanje pokreta ili aktivnosti koje izazivaju simptome uz korištenje zglobnih ortoza koje ograničavaju pokrete lakta.[51,52] Popravak lateralnoga ligamentnog kompleksa lakta ili pak njegova rekonstrukcija osnova su kirurškog liječenja PLRN-a, a mogu se načiniti ili otvorenim načinom ili artroskopski.[54,55] No, prije popravka/rekonstrukcije lateralnoga ligamentnog kompleksa lakta mora se korigirati eventualno prisutna varus deformacija lakta, kao što se u slučaju prethodno načinjene resekcije glave radijusa mora ugraditi proteza glave radijusa.[54,55]

## Preskok ligamenta, *lig. anulare radii*

Prebacivanje dijela anularnog ligamenta preko glave radijusa do kojeg dolazi prilikom pokretanja lakta, a koji se tada umetne u humeroradijalni dio zgloba, dovodi do pojave bolnog šakljocaja.[56–58] To se u literaturi rijetko opisivano stanje najčešće javlja nakon traume lakta i to obično nakon prijeloma distalnog humerusa ili proksimalnog radijusa, odnosno nakon iščašenja glave radijusa.[56–58] No, i višestruke ponavljajuće mikrotraume mogu uzrokovati degeneraciju anularnog ligamenta, zbog čega može doći do ubacivanja dijela ligamenta u humeroradijalni dio zgloba.[56–58]

Ovo se stanje očituje pojavom bolnog šakljocaja s lateralne ili anterolateralne strane lakta prilikom fleksije lakta i to kada je podlaktica pronirana.[56–58]

Za postavljanje dijagnoze od najveće su koristi, uz valjano uzetu anamnezu i klinički pregled, dinamičke slikovne pretrage i to u prvom redu UZV i MR.[56–58] Naime, na njima se može uočiti njegovo zadebljanje, dok se dinamičkom pretragom može uočiti i trenutak kada se dio anularnog ligamenta ubacuje u humeroradijalni dio zgloba lakta.

Liječenje uvijek započinje izbjegavanjem provocirajućih aktivnosti koje dovode do bolnog šakljocaja.[56–58] Ako tegobe ustraju savjetuje se kirurško liječenje koje se može načiniti ili artroskopskim ili otvorenim načinom.[56–60] Tijekom zahvata valja odstraniti dio anularnog ligamenta koji se ubacuje u humeroradijalni dio zgloba tijekom pokretanja lakta. Nakon resekcije dijela ligamenta potrebno je evaluirati stabilnost proksimalnoga radioulnarnog zgloba. U slučaju uočavanja nestabilnosti tog zgloba savjetuje se, u istom aktu, rekonstruirati anularni ligament i to otvorenim zahvatom.

## Radioulnarna sinostoza

Radioulnarnom sinostozom, koja se najčešće nalazi u proksimalnoj polovini podlaktice, označavamo abnormalan fibrozni ili koštani spoj između radijusa i ulne.[61–63] U slučaju radioulnarne sinostoze, prosupinacija podlaktice je u manjoj ili većoj mjeri ograničena, a sam pokušaj izvođenja te kretnje često je praćen preskokom.[61–63] Sinostoze mogu biti prirođene, ali mogu nastati i nakon traume ili pak biti ijatrogeno uzrokovane.[61–63] Prirođena radioulnarna sinostoza može biti nasljedna i može se javiti u sklopu različitih sindroma, ali se obično javlja kao izolirana anomalija.[61] Poslijetraumatske radioulnarne sinostoze najčešće nastaju nakon prijeloma obiju podlaktičnih kostiju, a napose onih koji su nastali tijekom traume kod koje je došlo i do traumatske ozljede glave, te nakon Monteggia prijeloma.[62,63] Ijatrogeni nastanak radioulnarnih sinostoza posljedica je kirurškog zahvata, primjerice nakon zahvata tijekom kojih se kroz jedan kožni rez načinila osteosinteza obiju kostiju podlaktice ili nakon refiksacije distalne tetive bicepsa na njeno anatomsko hvatište, napose ako se zahvat činio kroz dva kožna reza.[62,63]

Kliničkim pregledom otkrit će se ili značajno ograničena ili pak potpuno neizvediva kretnja prosupinacije i to kako prilikom aktivnog pokušaja tako i prilikom pasivnog pokušaja izvođenja tog pokreta. Te su kretnje često praćene i bolnim preskokom.

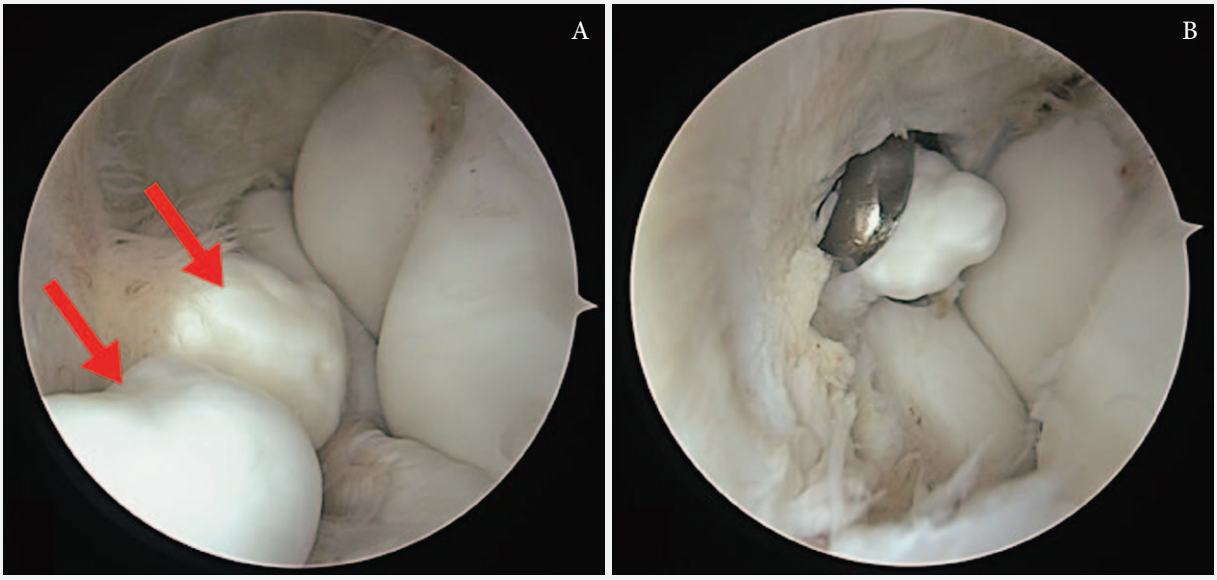
Dijagnoza radioulnarne sinostoze postavlja se kada se na RTG snimkama lakta u dvije projekcije vidi koštani most između ulne i radijusa.[61–64] Za planiranje kirurškog liječenja CT je metoda izbora jer se njome dobivaju najkonkretnije informacije o veličini, položaju i strukturi sinostoze.

Konzervativno liječenje, tj. samo praćenje, savjetuje se kad je sinostoza jednostrana i kada bolesnik nema većih ograničenja tijekom obavljanja svakodnevnih životnih aktivnosti.[61–63,65] Dvije su opcije kirurškog liječenja koje je indicirano kada je anomalija prisutna obostrano, kada bolesnik ima teškoće tijekom obavljanja svakodnevnih životnih aktivnosti te kada je podlaktica pozicionirana u više od 60° pronacije.[61–63,65] Jedna je resekcija sinostoze te umetanje mekog tkiva između radijusa i ulne s ciljem da onemogući njihovo ponovno srastanje. Druga mogućnost jest derotacijska osteotomija radijusa i ulne s ciljem namještanja podlaktice u funkcionalniji položaj.[61–63,65]

## Prirođeno iščašenje glavice radijusa

Iako je najčešća prirođena anomalija lakta, prirođeno iščašenje glave radijusa izuzetno je rijetko s učestalošću od 0,06 do 0,16%.[66–68] Glava radijusa je u 65% slučajeva iščašena prema straga, u 18% prema naprijed, dok je u 17% slučajeva riječ o iščašenju prema lateralno.[66–68] Znatno se češće javlja u sklopu nekog sindroma nego kao izolirana anomalija.[66–68]

Tegobe se javljaju ili kada se dijete započne koristiti rukom ili, češće, za vrijeme adolescencije. Manje se dijete obično prezentira bezbolnim ograničenjem opsega pokreta praćenim deformacijom lakta. Starije se dijete, uz bolove, često žali i na osjet preskoka prilikom pokretanja lakta. Preskok glave radijusa karakteristično se javlja prilikom fleksije lakta ili prilikom izvođe-




Slika 6. Pogled u prednji odjeljak lakta tijekom artroskopskog zahvata koji je načinjen zbog odstranjenja slobodnih zglobnih tijela: A) intraoperacijska slika prikazuje slobodna zglobna tijela označena strelicom – artroskop je u proksimalnom anteromedijalnom ulazu; B) intraoperacijska slika prikazuje odstranjenje slobodnoga zglobnog tijela koje je uhvaćeno artroskopskim hvatačem postavljenim kroz proksimalni anterolateralni ulaz – artroskop je u proksimalnom anteromedijalnom ulazu.

Figure 6. Intraoperative images pertaining to the arthroscopic removal of loose bodies from the elbow joint. A) an intraoperative image taken from the proximal anteromedial portal, depicts intra-articular loose bodies marked with arrows; B) an intraoperative image taken from the proximal anteromedial portal, depicts the removal of the intra-articular loose body with an arthroscopic grasper instrument introduced through the proximal anterolateral portal.

nja pokreta rotacije podlaktice, primjerice pri otključavanju/zaključavanju brave ključem. Pri kliničkom pregledu vodeći simptom je smanjeni opseg pokreta u laktu, u prvom redu prosupinacije, a u velikom se broju slučajeva prilikom aktivnog i pasivnog pokretanja lakta može osjetiti preskok glave radijusa.

Od slikovnih metoda za postavljanje dijagnoze najčešće je dovoljno načiniti RTG snimke lakta u dvjema projekcijama na kojima će se jasno uočiti iščašenje glave radijusa koja je povećana i konveksno oblikovana te hipoplastičan kapitulum humerusa.[66–68] U slučajevima kada se odlučuje za kirurško liječenje potrebno je načiniti MR ili CT.

Ako su simptomi blagi, što je često slučaj u mlađe djece, savjetuje se samo redovito praćenje.[66–68] Kirurško se liječenje indicira zbog boli, funkcionalnog oštećenja ili pak iz estetskih razloga. Dvije su mogućnosti kirurškog liječenja i to ili pokušaj repozicije glave radijusa uz korektivnu osteotomiju radijusa ili pak odstranjenje glave radijusa.[66–68] Odstranjenje glave radijusa smanjuje bol, ali može dugoročno dovesti do pojave drugih problema, poput razvoja nestabilnosti lakta, nastanka valgus deformacije lakta ili pak do rasta radijusa i ponovne pojave tegoba. Međutim, to je i nadalje najbolja metoda liječenja prirođenog iščašenja radijusa, ali je od iznimne važnosti naglasiti da se taj zahvat smije činiti tek kada se dostigne koštana zrelost kako bi se izbjegao daljnji rast radijusa.

## Ostali uzroci škljocanja u laktu

Kada se škljocaj u laktu ne javlja periodično, već se pojavljuje povremeno i to nakon nekog, ne uvijek istog pokreta rukom, njegov je nastanak vrlo vjerojatno povezan sa slobodnim zglobnim tijelom koje se nalazi u nekom od odjeljaka lakta (slika 6). Valja istaknuti da slobodna zglobna tijela mogu mijenjati svoj položaj u zglobu, zbog čega do škljocaja ne dolazi uvijek pri istom pokretu. Taj je škljocaj u pravilu bolan i može ili na neko vrijeme ili u potpunosti onemogućiti pokret u zglobu lakta. Prilikom pregleda osobe koja se žali na takav tip škljocaja u laktu treba u prvom redu odbaciti sumnju na stanja koja dovode do preskoka na medijalnoj i lateralnoj strani lakta i potom, s obzirom na dob bolesnika i anamnezu, valja razmotriti sve moguće uzroke nastanka slobodnih zglobnih tijela. Tako su primjerice u sportski aktivnih adolescenata slobodna zglobna tijela najčešće posljedica osteohondritisa disekansa kapituluma humerusa, a u sportski aktivnih mlađih osoba stražnjeg sindroma sraza lakta.[47,69] U osoba starijih od četrdeset godina, napose manualnih radnika, mogu biti posljedica odlomljenih osteofita zbog razvoja osteoartritisa lakta.[70] Naravno, ako u anamnezi

imamo podatak o traumi lakta slobodno zglobno tijelo može biti posljedica avulzijskog prijeloma ili heterotopne osifikacije, a i odlomljeni osteofit.[70] No, ako u anamnezi nemamo traumu lakta, a imamo oteklinu koja je prisutna neko vrijeme, valja posumnjati na neke bolesti sinovijske ovojnice zgloba lakta, primjerice na reumatoidni artritis te na sinovijsku hondromatozu, benignu proliferativnu bolest sinovijske ovojnice koja proizvodi brojna slobodna zglobna tijela.[71] Detaljnim kliničkim pregledom te dijagnostičkim slikovnim metodama potrebno je utvrditi da je riječ o slobodnom zglobnom tijelu/tijelima i potom prema uzroku njegova nastanka odrediti način liječenja.

## Zaključak

Simptomatsko škljocanje lakta nije tako rijetka pojava i u prvom redu valja utvrditi u kojem se dijelu zgloba javlja te javlja li se periodički ili povremeno. Pojava škljocanja s lateralne strane lakta uvijek je posljedica nekog stanja unutar zgloba pa je uz klinički pregled od slikovnih pretraga potrebno načiniti MR ili MR artrografiju, a liječenje je u većini slučajeva kirurško. S druge strane, pojava škljocanja s medijalne strane u pravilu je posljedica nekog stanja izvan zgloba pa je najbolje klinički pregled nadopuniti dinamičkim UZV-om, a liječenje obično započinje konzervativnim načinom. No, ako simptomi ustraju, a napose ako se razvije sindrom kubitalnog kanala, indicirano je kirurško liječenje.

## INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

## INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

## DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: IP, KBS, DS, IB

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: IP, KBS, DS, IK, IB

Pisanje prve verzije rada: IP, IB

Kritička revizija: KBS, DS, IK, IB

## LITERATURA

1. *Guillin R, Marchand AJ, Roux A, Niederberger E, Duvauferrier R.* Imaging of snapping phenomena. Br J Radiol. 2012;85 (1018):1343-53.
2. *Bjerre JJ, Johannsen FE, Rathcke M, Krogsgaard MR.* Snapping elbow-A guide to diagnosis and treatment. World J Orthop. 2018;9(4):65-71.
3. *Moscagiuri M, Frizziero A, Bigliardi D, Vittadini F, Pantalone A, Perazzo L i sur.* Snapping of the upper limb: a clinical overview. Muscles Lig Tend J. 2022;12(3):308-20.
4. *Walker P, Ellis E, Scofield J, Kongchum T, Sherman WF, Kaye AD.* Snapping hip syndrome: A comprehensive update. Orthop Rev (Pavia). 2021;13(2):25088.
5. *Andrews K, Rowland A, Pranjal A, Ebraheim N.* Cubital tunnel syndrome: Anatomy, clinical presentation, and management. J Orthop. 2018;15(3):832-6.
6. *Knežević I, Barbarić Starčević K, Starčević D, Bojanić I.* Sindrom kubitalnog kanala. Liječ Vjesn. 2021;143(1–2):42-50.
7. *Hussein M, Hanumanthu MM, Shirodkar K, Papineni VRK, Rahij H, Velicheti S i sur.* Cubital tunnel syndrome: anatomy, pathology, and imaging. Skel Radiol. 2025;54(1):1-15.
8. *Childress HM.* Recurrent ulnar-nerve dislocation at the elbow. Clin Orthop Relat Res. 1975;108:168-73.
9. *Bordes SJ Jr, Jenkins S, Bang K, Turgut M, Iwanaga J, Loukas M i sur.* Ulnar nerve subluxation and dislocation: a review of the literature. Neurosurg Rev. 2021;44(2):793-8.
10. *Calfee RP, Manske PR, Gelberman RH, Van Steyn MO, Steffen J, Goldfarb CA.* Clinical assessment of the ulnar nerve at the elbow: reliability of instability testing and the association of hypermobility with clinical symptoms. J Bone Joint Surg Am. 2010;92(17):2801-8.
11. *Okamoto M, Abe M, Shirai H, Ueda N.* Morphology and dynamics of the ulnar nerve in the cubital tunnel. Observation by ultrasonography. J Hand Surg Br. 2000;25(1):85-9.
12. *Ozturk E, Sonmez G, Colak A, Sildiroglu HO, Mutlu H, Senol MG i sur.* Sonographic appearances of the normal ulnar nerve in the cubital tunnel. J Clin Ultrasound. 2008;36(6):325-9.
13. *Michelin P, Leleup G, Ould-Slimane M, Merlet MC, Dubourg B, Duparc F.* Ultrasound biomechanical anatomy of the soft structures in relation to the ulnar nerve in the cubital tunnel of the elbow. Surg Radiol Anat. 2017;39(11):1215-21.
14. *Ooi MWX, Tham JL, Al-Ani Z.* Role of dynamic ultrasound in assessment of the snapping elbow and distal biceps tendon injury. Ultrasound. 2022;30(4):315-21.
15. *Rolfsen L.* Snapping triceps tendon with ulnar neuritis. Report on a case. Acta Orthop Scand. 1970;41(1):74-6.
16. *Rioux-Forker D, Bridgeman J, Brogan DM.* Snapping Triceps Syndrome. J Hand Surg Am. 2018;43(1):90.e1-90.e5.
17. *Pfister G, Barbier O, Ollat D.* "Snapping triceps": A rare and misleading condition – a clinical case report. Hand Surg Rehabil. 2018;37(2):121-3.
18. *Cho CH, Lim KH, Kim DH.* Bilateral snapping triceps syndrome: A case report. World J Clin Cases. 2023;11(34): 8228-34.
19. *Fabrizio PA, Clemente FR.* Variation in the triceps brachii muscle: a fourth muscular head. Clin Anat. 1997;10(4): 259-63.
20. *Spinner RJ, O'Driscoll SW, Davids JR, Goldner RD.* Cubitus varus associated with dislocation of both the medial portion of the triceps and the ulnar nerve. J Hand Surg Am. 1999; 24(4):718-26.
21. *Spinner RJ, Goldner RD.* Snapping of the medial head of the triceps and recurrent dislocation of the ulnar nerve. Anatomical and dynamic factors. J Bone Joint Surg Am. 1998;80 (2):239-47.
22. *Spinner RJ, O'Driscoll SW, Jupiter JB, Goldner RD.* Unrecognized dislocation of the medial portion of the triceps: another cause of failed ulnar nerve transposition. J Neurosurg. 2000; 92(1):52-7.
23. *Imao K, Miwa H, Tsubokawa N, Maki Y, Endo N.* Dislocation of the medial head of the triceps with ulnar nerve location anterior to the medial epicondyle. J Hand Surg Am. 2020;45 (1):72.e1-72.e4.
24. *Schoch C, Geyer M.* Die operative Therapie des Snapping-Trizeps-Syndroms. Oper Orthop Traumatol. 2020;32(2): 171-8.
25. *Lim W, Han F.* Symptomatic unilateral triceps medial head snapping and subluxating ulnar nerve without neuropathy after push-ups: a case report. Malays Orthop J. 2022;16(2): 155-8.
26. *Cesmebasi A, O'Driscoll SW, Smith J, Skinner JA, Spinner RJ.* The snapping medial antebrachial cutaneous nerve. Clin Anat. 2015;28(7):872-7.

27. *Coonrad RW, Spinner RJ.* Snapping brachialis tendon associated with median neuropathy. A case report. J Bone Joint Surg Am. 1995;77(12):1891-3.
28. *Rudy BS, Armstrong AD.* Atraumatic snapping brachialis in a 37-year-old woman. J Am Acad Phys Assist. 2007;20(1):48, 50-1.
29. *Tourabi AC, Miquel A, Kara M, Phan C, Arrivé L, Menu Y.* Snapping brachialis. Diagn Interv Imaging. 2013;94(4):453-6.
30. *Tham JL, Al-Ani Z.* Elbow pain and clicking. Skeletal Radiol. 2022;51(11):2229-31.
31. *Johnson SE, Moore BJ, O'Driscoll SW, Smith J.* Sonographic evaluation of a snapping brachialis muscle. Am J Phys Med Rehabil. 2021;100(8):e118-e119.
32. *Ho CA.* Cubitus varus – it's more than just a crooked arm! J Pediatr Orthop. 2017;37 Suppl 2:S37-S41.
33. *Raux S, Madelaine A.* Sequelae of childhood elbow fracture. Orthop Traumatol Surg Res. 2023;109(1S):103454.
34. *Spinner RJ, O'Driscoll SW, Davids JR, Goldner RD.* Cubitus varus associated with dislocation of both the medial portion of the triceps and the ulnar nerve. J Hand Surg Am. 1999; 24(4):718-26.
35. *O'Driscoll SW, Spinner RJ, McKee MD, Kibler WB, Hastings H 2nd, Morrey BF i sur.* Tardy posterolateral rotatory instability of the elbow due to cubitus varus. J Bone Joint Surg Am. 2001;83(9):1358-69.
36. *Bauer AS, Pham B, Lattanza LL.* Surgical Correction of Cubitus Varus. J Hand Surg Am. 2016;41(3):447-52.
37. *Clarke RP.* Symptomatic, lateral synovial fringe (plica) of the elbow joint. Arthroscopy. 1988;4(2):112-6.
38. *Lubiatowski P, Wałecka J, Dzianach M, Stefaniak J, Romanowski L.* Synovial plica of the elbow and its clinical relevance. EFORT Open Rev. 2020;5(9):549-57.
39. *Kholinne E, Nanda A, Liu H, Kwak JM, Kim H, Koh KH i sur.* The elbow plica: a systematic review of terminology and characteristics. J Shoulder Elbow Surg. 2021;30(5):e185-e198.
40. *Colozza A, Martini I, Cavaciocchi M, Menozzi M, Padovani S, Belluati A.* Radiocapitellar plica: a narrative review. Acta Biomed. 2022;93(1):e2022029.
41. *Cerezal L, Rodriguez-Sammartino M, Canga A, Capiel C, Arnaiz J, Cruz A i sur.* Elbow synovial fold syndrome. Am J Roentgenol. 2013;201(1):W88-96.
42. *Choi SH, Ji SK, Lee SA, Park MJ, Chang MJ.* Magnetic resonance imaging of posterolateral plica of the elbow joint: Asymptomatic vs. symptomatic subjects. PLoS One. 2017;12 (6):e0174320.
43. *Husarik DB, Saupe N, Pfirrmann CW, Jost B, Hodler J, Zanetti M.* Ligaments and plicae of the elbow: normal MR imaging variability in 60 asymptomatic subjects. Radiology. 2010;257 (1):185-94.
44. *Antuna SA, O'Driscoll SW.* Snapping plicae associated with radiocapitellar chondromalacia. Arthroscopy. 2001;17(5):491-5.
45. *Park KB, Kim SJ, Chun YM, Yoon TH, Choi YS, Jung M.* Clinical and diagnostic outcomes in arthroscopic treatment for posterolateral plicae impingement within the radiocapitellar joint. Medicine (Baltimore). 2019;98(18):e15497.
46. *Ruch DS, Papadonikolakis A, Campolattaro RM.* The posterolateral plica: a cause of refractory lateral elbow pain. J Shoulder Elbow Surg. 2006;15(3):367-70.
47. *Bojanić I, Levaj I, Dimnjaković D, Smoljanović T.* Osteohondritis disekans lakta. Paediatr Croat. 2018;62(3):111-20.
48. *Kim DH, Gambardella RA, Elattrache NS, Yocum LA, Jobe FW.* Arthroscopic treatment of posterolateral elbow impingement from lateral synovial plicae in throwing athletes and golfers. Am J Sports Med. 2006;34(3):438-44.
49. *Brahe Pedersen J, Kristensen PK, Mønsted P, Thillemann TM.* Short-term results after arthroscopic resection of synovial plicae in the radiohumeral joint: a case series of 64 procedures. Soc Int Chir Orthopéd Traumatol J. 2017;3:42.
50. *Jeon IH, Liu H, Nanda A, Kim H, Kim DM, Park D i sur.* Systematic review of the surgical outcomes of elbow plicae. Orthop J Sports Med. 2020;8(10):2325967120955162.
51. *Anakwenze OA, Kancherla VK, Iyengar J, Ahmad CS, Levine WN.* Posterolateral rotatory instability of the elbow. Am J Sports Med. 2014;42(2):485-91.
52. *Fedorka CJ, Oh LS.* Posterolateral rotatory instability of the elbow. Curr Rev Musculoskelet Med. 2016;9(2):240-6.
53. *Amarasooriya M, Phadnis J.* Arthroscopic diagnosis of posterolateral rotatory instability of the elbow. Arthrosc Tech. 2020;9(12):e1951-e1956.
54. *Fares A, Kusnezov N, Dunn JC.* Lateral ulnar collateral ligament reconstruction for posterolateral rotatory instability of the elbow: a systematic review. Hand (N Y). 2022;17(2): 373-9.
55. *Almigdad A, Challagundla S, Yan T, Malhas A.* Clinical and functional results of lateral ulnar collateral ligament repair for posterolateral rotatory instability of the elbow. Cureus. 2024; 16(1):e53291.
56. *Bozentka DJ.* Subluxation of the annular ligament as a cause of elbow clicking. J Shoulder Elbow Surg. 2000;9(1):67-9.
57. *Aoki M, Okamura K, Yamashita T.* Snapping annular ligament of the elbow joint in the throwing arms of young brothers. Arthroscopy. 2003;19(8):E4-7.
58. *Kerver N, Boeddha AV, Gerritsma-Bleeker CLE, Eygendaal D.* Snapping of the annular ligament: an uncommon injury characterised by snapping or locking of the elbow with good surgical outcomes. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2019; 27(1):326-33.
59. *Feller RJ, Gil JA, DaSilva M.* Snapping at the lateral aspect of the elbow: a case report and review of the literature. J Bone Joint Surg Case Connect. 2018;8(3):e48.
60. *Thiele K, Akgün D, Al-Mutaresh F, Stöckle U, Lacheta L, Moroder P.* Technical note: arthroscopic resection of snapping, interponating annular ligament of the elbow. Z Orthop Unfall. 2023;161(3):328-32.
61. *Shinohara T, Horii E, Tatebe M, Yamamoto M, Okui N, Hirata H.* Painful snapping elbow in patients with congenital radioulnar synostosis: report of two cases. J Hand Surg Am. 2010; 35(8):1336-9.
62. *Dohn P, Khiami F, Rolland E, Goubier JN.* Adult post-traumatic radioulnar synostosis. Orthop Traumatol Surg Res. 2012;98 (6):709-14.
63. *Rota C, Martinelli F, Cheli A, Pederzini LA, Celli A.* Posttraumatic proximal radioulnar synostosis: Current concepts on the clinical presentations, classifications, and open surgical approaches. J Int Soc Arthr Knee Surg Orthopaed Sports Med. 2024;9(4):750-6.
64. *Kameda K, Miyatake K, Fujisawa T, Otoshi A, Kawabata Y, Kusaba Y i sur.* Dynamic sonographic diagnosis of snapping elbow associated with congenital radioulnar synostosis. J Should Elb Surg Rev Rep Tech. 2022;3(1):116-9.
65. *Giannicola G, Spinello P, Villani C, Cinotti G.* Post-traumatic proximal radioulnar synostosis: results of surgical treatment and review of the literature. J Shoulder Elbow Surg. 2020;29 (2):329-39.
66. *Sachar K, Mih AD.* Congenital radial head dislocations. Hand Clin. 1998;14(1):39-47.
67. *Maruyama M, Takahara M, Kikuchi N, Ito K, Watanabe T, Ogino T.* Snapping elbow with congenital radial head dislocation: case report. J Hand Surg Am. 2010;35(6):981-5.
68. *Kim HJ, Kim PT, Lee HJ, Deslivia MF.* Elbow locking in a patient with a congenital radial head dislocation: Case report. Orthop Traumatol Surg Res. 2017;103(2):319-21.
69. *Knežević I, Čemerin M, Dimnjaković D, Bojanić I.* Stražnji sindrom sraza lakta. Liječ Vjesn. 2024;146(7–8):274–83.
70. *Bojanić I, Krpeljević M, Knežević I, Dimnjaković D, Smoljanović T.* Dvjesto osam uzastopnih artroskopija lakta – analiza indikacija i komplikacija. Liječ Vjesn. 2021;143(1–2):14–24.
71. *Dimnjaković D, Bojanić I, Mahnik A, Smoljanović T.* Synovial chondromatosis of the elbow. Coll Antropol. 2013;37(2): 633-8.

Liječ Vjesn 2025;147:303–309
https://doi.org/10.26800/LV-147-7-8-8

Zdravstvena zaštita | Health care

# Novosti u cijepljenju protiv pneumokoka

## News in vaccination against pneumococcal disease

Marija Kusulja[1], Neven Miculinić[2], Miroslav Samaržija[2,3], Marija Santini[1,3], Lorna Stemberger Marić[1,3], Andrea Vukić Dugac[2,3]

[1] Klinika za infektivne bolesti „Dr Fran Mihaljević", Zagreb
[2] Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za plućne bolesti „Jordanovac", Zagreb
[3] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

**Deskriptori**
PNEUMOKOKNE BOLESTI – epidemiologija, prevencija; PNEUMOKOK – klasifikacija; PNEUMOKOKNA CJEPIVA – način primjene i doziranje, imunologija; KONJUGIRANA CJEPIVA – način primjene i doziranje, imunologija; UČINKOVITOST CJEPIVA; SEROTIP; CIJEPLJENJE; RASPORED CIJEPLJENJA; DOBNI ČIMBENICI; HRVATSKA – epidemiologija

**SAŽETAK.** *Streptococcus pneumoniae* važan je i čest uzročnik teških bolesti u svim, a osobito u krajnjim dobnim skupinama. Cijepljenje je najvažnija mjera prevencije pneumokokne bolesti u svih osoba, a posebice u određenih rizičnih skupina. U ovom su radu sažeti epidemiologija pneumokokne bolesti, dosadašnje prakse cijepljenja pneumokoknim konjugiranim cjepivom (PCV) i pneumokoknim polisaharidnim cjepivom (PPSV) te informacije o novodostupnim konjugiranim cjepivima. U radu se predlaže redoslijed i izbor cjepiva ovisno o dobi i pripadnosti određenoj rizičnoj skupini.

**Descriptors**
PNEUMOCOCCAL INFECTIONS – epidemiology, prevention and control; STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE – classification; PNEUMOCOCCAL VACCINES – administration and dosage, immunology; VACCINES, CONJUGATE – administration and dosage, immunology; VACCINE EFFICACY; SEROGROUP; VACCINATION; IMMUNIZATION SCHEDULE; AGE FACTORS; CROATIA – epidemiology

**SUMMARY.** *Streptococcus pneumoniae* is an important and common cause of serious illnesses in all age groups, especially in the extremes of age. Vaccination is the most important measure in prevention of pneumococcal diseases in all people, particularly those within certain risk groups. This paper reviews epidemiology of pneumococcal disease, current practices in vaccination with pneumococcal conjugate vaccine (PCV) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV), and information on newly available 20-valent conjugated vaccine. The paper recommends the sequence and choice of vaccine based on age and belonging to a particular risk group.

*Streptococcus pneumoniae* važan je uzročnik teških bakterijskih bolesti u cijelom svijetu i u svih dobnih skupina. Invazivne pneumokokne bolesti (IPB) definirane su kao simptomatske bolesti uz mikrobiološki dokaz *S. pneumoniae* iz inače sterilnog materijala te uključuju pneumonije praćene bakterijemijom, sepsu, meningitis, osteomijelitis i septički artritis. Važan dio globalnog tereta pneumokokne bolesti čine i nebakterijemične pneumonije, koje nisu službeno definirane kao invazivne, a zatim i ostali oblici neinvazivnih pneumokoknih bolesti (otitis, sinusitis, bronhitis).

Pneumokok je najčešći uzročnik pneumonije u svijetu, uz procijenjenu godišnju globalnu incidenciju od 97,9 milijuna epizoda i 505.000 smrti.[1] Svake godine pneumokok uzrokuje otprilike 326.000 slučajeva bakterijskog meningitisa s posljedičnih 42.700 smrtnih slučajeva.[1] Pneumokokne infekcije čine javnozdravstveni problem zbog svoje učestalosti, težine bolesti i mortaliteta, kao i opterećenja zdravstvenog sustava.[2,3]

Slučajevi IPB-a najčešći su u mlađih od dvije i starijih od 65 godina, a smrtnost je 10%, odnosno i više za starije dobne skupine i one s komorbiditetima.[4]

Cijepljenje je najvažnija mjera prevencije invazivnih, ali i ostalih oblika pneumokoknih bolesti. S obzirom na to da je od veljače 2022. u Europi odobreno 20-valentno konjugirano pneumokokno cjepivo (PCV), a od ožujka 2025. i 21-valentno konjugirano pneumokokno cjepivo, u ovom su radu sažeta dosadašnja znanja i novosti o cijepljenju protiv pneumokoka, sa širim osvrtom na dva nova cjepiva.

## Koji su rizični čimbenici za invazivnu pneumokoknu bolest?

Rizični čimbenici za invazivnu, tešku i/ili rekurentnu pneumokoknu bolest su dob mlađa od pet godina (osobito kad je riječ o djeci rođenoj kao nedonošćad) i starija od 65 godina, kronične bolesti pluća, srca, bubrega ili jetre, neurološke bolesti, metaboličke bolesti, psihijatrijske bolesti, Downov sindrom[5], pušenje duhana, prekomjerna konzumacija alkohola, pretilost, boravak u ustanovi za dugotrajnu skrb, postojeći ko-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Marija Kusulja, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-3770-9238
Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević", hitni prijam,
Mirogojska 8, 10000 Zagreb, e-pošta: mkusulja@kusulja.com

*Primljeno 16. listopada 2024., prihvaćeno 13. lipnja 2025.*

hlearni implantati, likvoreja i trajna likvorska odvodnja, zanimanja izložena isparavanju metala (varioci) te prethodno preboljen IPB.[6,7]

Osobe s povećanim rizikom su i imunosuprimirani bolesnici; prirođeno ili stečeno, uzrokovano bolešću ili ijatrogeno (uključujući staničnu i humoralnu imunodeficijenciju, neutropeniju, deficijenciju komplementa), osobe s funkcionalnom ili anatomskom asplenijom, osobe s transplantiranim solidnim organima ili matičnim stanicama koštane srži, osobe s malignim bolestima, osobe s HIV-om bilo kojeg stadija, bolesnici na kemoterapiji, bolesnici na glukokortikoidnoj terapiji definiranoj kao ekvivalent minimalne doze 20 mg prednizolona u trajanju od barem mjesec dana.[8]

## Kakva je epidemiologija pneumokokne bolesti u RH?

Prije uvođenja cjepiva protiv pneumokoka u obvezni kalendar cijepljenja djece u Republici Hrvatskoj IPB su dominantno bile uzrokovane serotipovima 14, 3, 19A, 23F, 6B, 9V i 7F.[9] Nakon uvođenja obveznog cijepljenja djece 10-valentnim konjugiranim pneumokoknim cjepivom (PCV10) od 2019., u Hrvatskoj se u djece prati pad kliconoštva serotipovima sadržanim u cjepivu PCV10. Istodobno se bilježi porast kliconoštva serotipovima koji nisu sadržani u cjepivu PCV10: 6C, 11A, 19A, 23A, kao i porast broja teških pneumonija i IPB-a uzrokovanih serotipovima 3, 10A, 6A, 15C, 23A i 23B.[10,11] Podatci o IPB-u u odraslih su Hrvata manjkavi, no iz podataka za područje Grada Zagreba od 2010. do 2022. najčešći serotipovi uzročnici IPB-a u odraslih bili su 3, 14 i 19A.[12] Grafički prikaz distribucije serotipova uzročnika IPB-a u djece i odraslih u Hrvatskoj u razdoblju 2010. – 2023. te njihova reprezentacija u dostupnim cjepivima prikazana je na slici 1.

ECDC je do 2018. zabilježio serotipove 8, 3, 19A, 22F, 12F i 9N kao najčešće uzročnike IPB-a u Europi. Tada je zabilježeno i da je 75% slučajeva IPB-a u djece mlađe od pet godina uzrokovano serotipovima koji nisu obuhvaćeni tada dostupnim konjugiranim pneumokoknim cjepivima (PCV7 do PCV13).[13] Primijećeno je i da se nakon uvođenja cjepiva PCV u obvezni kalendar cijepljenja djece smanjila incidencija IPB-a u cijeloj populaciji (uzrokovanih onim serotipovima sadržanima u cjepivu koje se primjenjuje). Međutim, osim navedenoga pozitivnog učinka, zamijećena je i zamjena najčešćih serotipova u populaciji onima koji nisu sadržani u niže valentnim cjepivima, a zbog čega su se naknadno nacionalni programi cijepljenja mijenjali u korist primjene PCV-a više valencije.[13,14] Iako su djeca najvažniji rezervoar pneumokoknih infekcija kao nazofaringealni kliconoše, teži oblici pneumokoknih bolesti u djece uzrokovani su serotipovima nižeg broja (i manjim brojem serotipova općenito nego što je to slučaj u odraslih bolesnika).[15] U Njemačkoj je zabilježeno da cjepivo PCV13 pokriva 35%, PCV20 približno 60%, a 23-valentno polisaharidno pneumokokno cjepivo (PPSV23) pokriva 72% serotipova koji uzrokuju IPB u osoba u dobi ≥60 godina. Kao dominantan se ističe serotip 3, protiv kojeg adekvatnu zaštitu ne pruža cijepljenje cjepivom PCV10, PCV13, ni cjepivom PPSV23.[6]

## Dosadašnje prakse cijepljenja protiv pneumokoka

Danas su u upotrebi konjugirana pneumokokna cjepiva različitih valencija (PCV10, PCV13, PCV15, PCV20, PCV21) i 23-valentno polisaharidno cjepivo (PPSV23). Antigeni koje sadržava svako dostupno cjepivo, odnosno serotipovi pneumokoka protiv kojih pružaju zaštitu prikazani su na slici 1. Dosadašnje preporuke odnosile su se na cijepljenje djece konjugiranim cjepivom, na cijepljenje rizičnih odraslih osoba polisaharidnim cjepivom ili pak kombinacijom konjugiranog i polisaharidnog cjepiva.

Konjugirana pneumokokna cjepiva imaju nekoliko prednosti. Imaju veću imunogenost u usporedbi s polisaharidnim cjepivom (učinkovitije prekapčanje razreda protutijela, aktivacija memorijskih B-limfocita), značajnije inhibiraju kolonizaciju nazofarinksa te se mogu primjenjivati i u dojenčadi. Njihov je nedostatak u odnosu na PPSV to što imaju manju serotipsku širinu te iako smanjuju incidenciju pneumokoknih bolesti sadržanim serotipovima, istodobno potiču izmjenu najčešćih serotipova u populaciji. Prednost je primjene konjugiranih cjepiva više valencije u široj pokrivenosti serotipova (uključujući bolju imunogenost protiv serotipa 3 u cjepivima PCV15 i onima više valencije). Tako se pokušava nadvladati učinak serotipske zamjene uzrokovane primjenom niže valentnih cjepiva te se bolje štite odrasli bolesnici u kojih je IPB uzrokovan većim rasponom serotipova. Zato velik broj razvijenih država svijeta preporučuje odrasle bolesnike cijepiti cjepivom PCV13 ili PCV15, a prema novijim podatcima prvenstveno cjepivima PCV20 ili PCV21. Zaštitnost cjepiva PCV13 protiv IPB-ova uzrokovanih serotipovima sadržanima u cjepivu je 47 – 68% (uz najnižu zaštitnost za serotip 3).[6] Trajanje zaštite nakon primjene konjugiranih pneumokoknih cjepiva nije poznato, a odrasle se preporučuje cijepiti jednokratno, jednom dozom. Prema dostupnim podatcima u Hrvatskoj PCV13 sadržava antigene protiv 77,3% serotipova uzročnika IPB-a u odraslih, dok je postotak za PCV15 83,2%, za PCV20 89,3%, za PCV21 53,7%, a za PPSV23 93,1%.[12]

Polisaharidno cjepivo (PPSV23) ima najveću prednost u širini serotipova od kojih pruža zaštitu. Zbog toga je bilo preporučeno kao cjepivo prvog izbora u odraslih bolesnika (starijih od 65 godina i onih s rizičnim čimbenicima). Međutim, nedostatak je cjepiva

| Cjepivo /Vaccine | Serotip / Serotype | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 A | 6 B | 7 F | 8 | 9 N | 9 V | 10 A | 11 A | 12 F | 14 | 15 A | 15 B | 15 C | 16 F | 17 F | 18 C | 19 A | 19 F | 20 | 22 F | 23 A | 23 B | 23 F | 24 F | 31 | 33 F | 35 B |
| PCV10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PCV10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PCV10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PCV10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PCV10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PCV10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IPB u djece RH/IPD in children Croatia 2020.–2023. g./y | | | 29,8% | | | 2,1% | | | | | 2,1% | 4,3% | | | 10,6% | | | 4,3% | | | 6,4% | 19,2% | 6,4% | | | 2,1% | 4,3% | 2,1% | | | | | |
| IPB u odraslih RH /IPD in adults Croatia 2010.–2022. g./y | 3,4% | | 21% | 5,2% | | 0,9% | 3% | 5,6% | 3% | 1,7% | 5,6% | 1,/% | 2,6% | 2,6% | 16,3% | 0,9% | | 0,9% | 1,3% | 0,4% | 1,7% | 6,4% | 3,7% | 0,9% | 1,7% | | 0,9% | 4,7% | 0,4% | | 0,4% | 0,4% |

Slika 1. Serotipovi koje obuhvaćaju pojedina pneumokokna cjepiva te distribucija serotipova u Hrvatskoj[11,12]
Figure 1. Serotypes contained within specific pneumococcal vaccines and distribution of serotypes in Croatia[11,12]

PPSV23 to što je manje imunogeno, odnosno stvara protutijela neovisna o T-pomoćničkim limfocitima te kraće živuće memorijske B-limfocite koji proizvode samo IgM protutijela, a ne inducira dovoljan odgovor u djece mlađe od dvije godine te u imunokompromitiranih odraslih. Ono također štiti uglavnom od IPB-a, ali ne i od ostalih teških bolesti (npr. nebakterijemične pneumonije). Zaštitnost cjepiva PPSV23 protiv IPB-a uzrokovanog serotipovima 23 sadržanima u ovom cjepivu je 42 – 64%[6], uz pad na 45% nakon pet i više godina u bolesnika starijih od 60 godina. Više studija ukazuje na pad zaštitnosti cjepiva PPSV23 pet i više godina nakon primjene.[6]

U većini razvijenih zemalja preporučuje se da se starije od 60, 65 ili 70 godina cijepi samo cjepivom PPSV23, ali da se one s komorbiditetima koji povećavaju rizik od pneumokoknih bolesti cijepi najprije konjugiranim, a potom polisaharidnim cjepivom. Tako se postiže veća imunogenost za one serotipove sadržane u konjugiranom cjepivu, ali i šira zaštita zahvaljujući polisaharidnom cjepivu koje štiti od najvećeg broja serotipova.

Smatralo se da bi konjugirana cjepiva više valencije (PCV20 i PCV21) mogla premostiti navedene nedostatke dosadašnjih niže valentnih konjugiranih cjepiva i 23-valentnoga polisaharidnog cjepiva.[14] Od 2022., kada su u Europskoj uniji odobrena dva nova konjugirana cjepiva: PCV15 i PCV20, velik je broj europskih, ali i zemalja svijeta, uveo PCV20 kao cjepivo prvog izbora za rizične skupine (starije od 60, 65 ili 70 godina, ovisno o zemlji, te one s rizikom od IPB-a).[16–24] Kao alternativa moguće je cijepljenje cjepivom PCV15, a potom docjepa cjepivom PPSV23. Ostaje otvoreno pitanje treba li PPSV23 slijediti PCV20, o čemu države imaju različit stav.[7] Najrecentnije, od ožujka 2025., u Europi je za odrasle odobreno i najnovije konjugirano pneumokokno cjepivo, PCV21[25], a ono je dosad u preporuke ušlo tek u SAD-u, gdje je nešto ranije odobreno.[26]

Hrvatski zavod za javno zdravstvo trenutačno preporučuje, a Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje financira polisaharidno pneumokokno cjepivo za pacijente koji su stariji od dvije godine te imaju jedan od čimbenika rizika: aspleniju, imunokompromitiranost, kroničnu bolest srca, pluća, bubrega, jetre, šećernu bolest, alkoholizam, kohlearni implantat i stanja koja dovode do likvoreje. Konjugirano pneumokokno cjepivo preporučeno je osobama s asplenijom, imunokompromitiranima, onima s kohlearnim implantatima i stanjima koja dovode do likvoreje. HZJZ u svojim preporukama trenutačno ne predviđa cijepljenje osoba starije životne dobi koje nemaju drugi rizični čimbenik za IPB.[27]

## 20-valentno konjugirano pneumokokno cjepivo – PCV20

### *Općenito o cjepivu*

PCV20 je novo konjugirano pneumokokno cjepivo, odobreno za korištenje u Europskoj uniji od 2022. godine. Ono sadržava antigene dvadeset serotipova pneumokoka, 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F i 33F uz one već sadržane u prethodno dostupnom PCV13.

### *Imunogenost i sigurnost*

Imunogenost i sigurnost cjepiva PCV20 prikazani su u metaanalizi provedenoj tijekom pripreme preporuka njemačke stalne komisije za cijepljenje[6], koja je uspoređena s PCV13 i PPSV23.

Zbog nedostatka kliničkih studija i rezultata o realnoj učinkovitosti cjepiva PCV20, imunogenost cjepiva

PCV20 uspoređena je posredno te samo u imunokompetentnih osoba. Pokazala se neinferiornost PCV20 za trinaest serotipova sadržanih u PCV13 te šest od sedam preostalih serotipova sadržanih u PPSV23. U jednoj je studiji pokazana inferiornost PCV20 u usporedbi s PCV13 za serotipove 1, 5 i 19F, u više je studija PCV20 inferioran u odnosu na PPSV23 za serotip 8, ali istodobno superioran u odnosu na PPSV23 za serotipove 10A, 11A, 12F, 15B, 22F i 33F. Zaključeno je da PCV20 vjerojatno pruža bolju zaštitu od pneumokoknih bolesti jer štiti od većeg broja serotipova u usporedbi s PCV13 te uzrokuje snažniju aktivaciju B-limfocita u usporedbi s PPSV23.

Pojavnost neželjenih pojava nakon cijepljenja PCV20 u usporedbi s PCV13, PPSV23 ili placebom nije bila statistički značajno različita za bol na mjestu primjene cjepiva, febrilitet, mijalgije i teške neželjene pojave. Cjepivo PCV20 je u usporedbi s ostalima bilo povezano s manjom incidencijom glavobolje u dobnoj skupini starijoj od 60 godina.

### *Pozologija*

Cijepljenje PCV20 u odraslih osoba vrši se jednokratno, što prije nakon što se evidentira postojanje nekog od čimbenika rizika za tešku pneumokoknu bolest (odlomak 2).

Kod bolesnika za koje se planira imunosupresija preporučuje se PCV20 primijeniti u razdoblju od četiri do šest tjedana (a najkasnije dva tjedna) prije splenektomije, najmanje dva tjedna prije početka kemoterapije ili primjene biološkog lijeka. Zbog očekivane bolje imunogenosti savjetuje se pričekati s cijepljenjem dva tjedna nakon splenektomije, tri mjeseca nakon kemoterapije i šest mjeseci nakon bioloških lijekova.[28] U osoba kojima su transplantirane matične hematopoetske stanice treba ponovno provesti kompletno cijepljenje protiv pneumokoka. One trebaju započeti cijepljenje u razdoblju od tri do šest mjeseci nakon transplantacije, a cijepljenje se provodi s četiri doze cjepiva PCV 20: prve tri doze u razmacima od četiri tjedna, a posljednja doza najmanje šest mjeseci nakon treće doze i najmanje dvanaest mjeseci nakon transplantacije.[16]

Za osobe koje primaju imunosupresivnu terapiju, uključujući humane imune medijatore (interleukini, čimbenici stimulacije kolonija leukocita, imunomodulatori i lijekovi poput inhibitora TNF-α i anti-B-staničnih lijekova) preporučuje se odgoditi primjenu neživih cjepiva barem šest mjeseci od primjene navedene terapije. Najbolje bi bilo osobe koji su kandidati za prethodno navedenu terapiju cijepiti prije započinjanja navedenog liječenja.

S obzirom na trenutačno dostupne dokaze, ne može se nedvojbeno utvrditi treba li cijepljenje s PCV20 nadopuniti naknadnim cijepljenjem s PPSV23. Većina zemalja u svojim preporukama za cijepljenje rizičnih skupina protiv pneumokoka savjetuje cijepljenje samo PCV20, no Austrija savjetuje zatim i PPSV23 za sve[29], a Luksemburg za najrizičnije skupine[30]. U slučaju odluke za primjenu PPSV23 nakon PCV20, potreban je vremenski razmak od godine dana u imunokompetentnih osoba s čimbenikom rizika za tešku pneumokoknu bolest. U imunokompromitiranih bolesnika i onih s likvorejom PPSV23 može se primijeniti već osam tjedana nakon PCV20.

### *Što s bolesnicima koji su već cijepljeni?*

Ne postoje jasni podatci o najboljem vremenskom intervalu primjene PCV20 nakon već primljenog cjepiva PPSV23. S obzirom na poznat značajan pad zaštitnosti PPSV23 pet godina nakon cijepljenja, u većini zemalja postoji konsenzus o potrebnom razdoblju od šest godina proteklih od prethodno primljenog PPSV23, a prije planirane primjene PCV20 u odraslih osoba s čimbenicima rizika. To je razdoblje kraće za značajno imunosuprimirane osobe, u kojih je dovoljan razmak od godine dana između primljenog PPSV23 i planiranog PCV20.

Ista preporuka vremenskog odmaka odnosi se i na osobe koje su prethodno sekvencijalno cijepljene s PCV13, a potom PPSV23.

U osoba koje su primile PCV13 ili drugo konjugirano pneumokokno cjepivo niže valencije, a nisu još primile PPSV23, preporučuje se cijepljenje s PCV20 u razmaku od najmanje godine dana.[6]

### *Docjepljivanja*

Trenutačno nema podataka o potrebi docjepljivanja cjepivom PCV20.

## 21-valentno konjugirano pneumokokno cjepivo – PCV21

Od ožujka 2025. u Europi je za odrasle odobreno novo konjugirano pneumokokno cjepivo, PCV21.[25] Ono ne sadržava deset serotipova sadržanih u PCV20, ali štiti od jedanaest drugih serotipova koji nisu sadržani ni u PCV15 ni u PCV20 – kako je prikazano na slici 1. Takva promjena antigena sadržanih u cjepivu motivirana je promjenom distribucije serotipova s godinama korištenja prethodno dostupnih pneumokoknih cjepiva.

S obzirom na nedavno odobrenje u Europi, PCV21 još nije dio službenih preporuka europskih zemalja. Nakon ranijeg odobrenja korištenja PCV21 u SAD-u u lipnju 2024., američka Savjetodavna komisija za imunizacijsku praksu (ACIP) od srpnja 2024. preporučuje PCV21 odraslima kojima je dosad bilo preporučeno cijepljenje s PCV20, a nisu se još njime cijepili – jednako kao PCV20 – jednokratno, bez potrebe docjepljivanja s PPSV23.[26] Ta se preporuka temelji na tome što

Tablica 1. Prijedlog za cijepljenje ovisno o rizičnoj skupini i prethodnom cijepljenju
Table 1. Recommendation for vaccination based on risk group and previous vaccination status

| Rizična skupina / Risk group | Prethodno necijepljeni / Pneumococcal vaccine naive | Prethodno cijepljeni samo s PPSV23 / Previously received PPSV23 | Prethodno cijepljeni s PCV13 / Previously received PCV13 | Prethodno cijepljeni s PCV13 + PPSV23 / Previously received PCV13 + PPSV23 |
|---|---|---|---|---|
| ≥60 godina / ≥60 years old | PCV20 jednokratno / PCV20 single dose | PCV20 jednokratno nakon šest godina / PCV20 single dose six years following PPSV23 | PCV20 jednokratno nakon godine dana / PCV20 single dose one year following PCV13 | PCV20 jednokratno nakon šest godina / PCV20 single dose six years following PPSV23 |
| Kronične bolesti, socijalna i profesionalna izloženost / Chronic conditions, social and professional exposure | PCV20 jednokratno / PCV20 single dose | PCV20 jednokratno nakon šest godina / PCV20 single dose six years following PPSV23 | PCV20 jednokratno nakon godine dana / PCV20 single dose one year following PCV13 | PCV20 jednokratno nakon šest godina / PCV20 single dose six years following PPSV23 |
| Imunokompromitirani, osobe s kohlearnim implantatom i izloženosti cerebrospinalnog likvora / Immunocompromised, persons with cochlear implants, or cerebrospinal fluid leak | PCV20 jednokratno ±PPSV23 nakon osam ili više tjedana uz docjepljivanje PPSV23 svakih šest godina / PCV20 single dose ±PPSV23 eight or more weeks following PCV20, repeat PPSV23 every six years | PCV20 jednokratno nakon godine dana ± docjepljivanje PPSV23 svakih šest godina / PCV20 single dose one year following PPSV23 ± repeat PPSV23 every six years | PCV20 jednokratno nakon godine dana ± PPSV23 nakon osam ili više tjedana uz docjepljivanje svakih šest godina / PCV20 single dose one year following PCV13 ± PPSV23 eight or more weeks later, repeat PPSV23 every six years | PCV20 jednokratno nakon šest godina ± docjepljivanje PPSV23 svakih šest godina / PCV20 single dose six years following PPSV23 ± repeat PPSV23 every six years |

Znak ± odnosi se na nedostatak dokaza za potrebu cijepljenja s PPSV23 nakon primijenjenog PCV20, ali i činjenice da se kombinacijom tih dvaju cjepiva pruža zaštita od šireg raspona serotipova pneumokoka. Kako je navedeno u tekstu, ako nema cjepiva PCV20, cijepljenje s PCV15 ili PCV13 obvezno treba slijediti PPSV23. / ± sign refers to lack of evidence for recommendation of vaccination with PPSV23 following PCV20, but taking into account that receiving both vaccines gives a broader protection in regard to pneumococcal serotype groups. As previously mentioned in the text, if PCV20 is unavailable, PCV15 or PCV13 should always be followed up with PPSV23.

PCV21 štiti od 80% serotipova koji su uzrokovali IPB u odraslih s rizičnim čimbenicima od 2018. do 2022., a od toga 20 – 30% čine serotipovi koje sadržava samo PCV21 i nijedno drugo pneumokokno cjepivo.

U studijama se PCV21 pokazao imunogenošću neinferioran PCV15, PCV20 i PPSV23 za serotipove koje dijele navedena cjepiva, a dodatno štiti protiv osam novih serotipova, od čega jedino imunogeničnost za serotip 15C nije statistički značajna.[31,32]

## Zaključak – preporuke za cijepljenje

S obzirom na dosad dostupna cjepiva i poznatu distribuciju serotipova u Hrvatskoj[11,12], preporučujemo cijepiti osobe koje pripadaju rizičnim skupinama (vidi odlomak 2) jednom dozom cjepiva PCV20. To uključuje osobe dobi od 60 i više godina, one s komorbiditetima, zanimanjima i socijalnim okolnostima koje ih čine visokorizičnima za teške pneumokokne bolesti. Ako je cjepivo PCV20 nedostupno, preporučuje se primjena konjugiranog cjepiva najveće dostupne valencije (PCV 15 ili PCV 13) te zatim obvezno cijepljenje s PPSV23 nakon godine dana (iznimno osam tjedana u visokorizičnih skupina).

Posebno, u najrizičnijih skupina (imunokompromitirani, osobe s kohlearnim implantatom, oni s likvorejom) nakon jednokratne primjene konjugiranog cjepiva može se nakon osam ili više tjedana primijeniti i PPSV23, uz docjepljivanje cjepivom PPSV23 svakih šest godina.

Navedene preporuke sažete su u tablici 1.

## Istodobno cijepljenje protiv više bolesti

Istodobno cijepljenje s PCV20 i inaktiviranim cjepivom protiv gripe pokazalo je neizmijenjenu imunogenost obaju cjepiva, uz nešto višu incidenciju reakcija na cjepivo unutar sedam dana od primjene, ali bez promjene incidencije neželjenih pojava trideset dana nakon cijepljenja.[33]

Istodobno cijepljenje s PCV20 i mRNA cjepivom protiv SARS-CoV-2 pokazalo je održanu imunogenost obaju cjepiva te beznačajne razlike u učestalosti neželjenih pojava u sljedećih deset dana.[34]

Trenutačno nema podataka o koadministraciji PCV20 i cjepiva protiv RSV-a.

## INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

## INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

## DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: MK, MS, AVD

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: MK, MS, AVD

Pisanje prve verzije rada: MK, MS, AVD

Kritička revizija: MK, NM, MS, MS, LSM, AVD

## LITERATURA


1. *GBD 2021 Lower Respiratory Infections and Antimicrobial Resistance Collaborators.* Global, regional, and national incidence and mortality burden of non-COVID lower respiratory infections and aetiologies, 1990–2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet Inf Dis. 2024; 24(9):974-1002.
2. *Magali P, Sophie M, Arnaud B, Pol L, Den Bulcke Julie V, Jonathan B.* Retrospective study on the health and economic burden of hospitalized patients due to pneumonia and invasive pneumococcal infections in Belgium settings. Vaccine. 2024; 42(12):3018-23.
3. *Mohanty S, Cossrow N, Yu KC, Ye G, White M, Gupta V.* Clinical and economic burden of invasive pneumococcal disease and noninvasive all-cause pneumonia in hospitalized US adults: A multicenter analysis from 2015 to 2020. Int J Infect Dis. 2024;143:107023.
4. *Gierke R, McGee L, Beall B, Pilshivili T.* Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases: Chapter 11: Pneumococcal. CDC. 2020. Dostupno na https://www.cdc.gov/surv-manual/php/table-of-contents/chapter-11-pneumococcal.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt11-pneumo.html [Pristupljeno 18. rujna 2024.]
5. *Janoff EN, Tseng HF, Nguyen JL, Alfred T, Vietri J, McDaniel A i sur.* Incidence and clinical outcomes of pneumonia in persons with down syndrome in the United States. Vaccine. 2023;41(31):4571-8.
6. *Robert-Koch-Institut.* STIKO: Aktualisierung der Empfehlungen zur Pneumokokken-Impfung in Epidemiologisches Bulletin. Robert-Koch-Institut. 2023. Dostupno na: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/39/Art_01.html [Pristupljeno 18. rujna 2024.]
7. *CDC.* Pneumococcal Vaccine Recommendations. 2024. Dostupno na: https://www.cdc.gov/pneumococcal/hcp/vaccine-recommendations/index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvaccines%2Fvpd%2Fpneumo%2Fhcp%2Fwho-when-to-vaccinate.html [Pristupljeno 18. rujna 2024.]
8. *Ramsay M.* Chapter 25: Pneumococcal. U: Ramsay M, ur. Immunisation against infectious. UK Health Security Agency. 2023. Dostupno na: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/64d68d6edd15ff000d278019/Green_Book_Chapter_25_Pneumococcal_27_7_23.pdf [Pristupljeno 18. rujna 2024.]
9. *Butić I, Gužvinec M, Jelić M, Groš I, Lucić S, Bošnjak M i sur.* Serotype distribution and antimicrobial resistance of invasive Streptococcus pneumoniae isolates among Croatian adults during a fifteen-year period (2005–2019). Croat Med J. 2022; 63(2):156-65.
10. *Krajcar N, Trkulja V, Butić I, Tešović G.* Pneumococcal CRO-carriage Study Group. Impact of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) on pneumococcal carriage in healthy children and children with acute otitis media and pneumonia: emergence of serotypes 3, 6C and 19A in Croatia. Vaccine. 2025;50:126848.
11. *Butić I, Tešović G, Bodulić K, Lucić S, Groš I, Gužvinec M i sur.* Impact of Universal PCV10 Vaccination on Invasive Pneumococcal Disease in Croatian Children. Pediatr Infect Dis J. 2025. Epub ahead of print.
12. *Čivljak R, Draženović K, Butić I, Kljaković Gašpić Batinjan M, Huljev E, Vicković N i sur.* Invasive pneumococcal disease in adults after the introduction of pneumococcal vaccination: a retrospective study in the metropolitan area of Zagreb, Croatia (2010–2022). Front Public Health. 2024;12:1480348.
13. *European Centre for Disease Prevention and Control.* Invasive pneumococcal disease. U: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020.
14. *Teixeira R, Kossyvaki V, Galvez P, Méndez C.* Pneumococcal Serotype Evolution and Burden in European Adults in the Last Decade: A Systematic Review. Microorganisms. 2023;11 (6):1376.
15. *Ruckinger S, von Kries R, Reinert RR, van der Linden M, Siedler A.* Childhood invasive pneumococcal disease in Germany between 1997 and 2003: variability in incidence and serotype distribution in absence of general pneumococcal conjugate vaccination. Vaccine. 2008;26(32):3984-6.
16. *Kobayashi M, Pilishvili T, Farrar JL, Leidner AJ, Gierke R, Prasad N i sur.* Pneumococcal Vaccine for Adults Aged ≥19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2023. J Morb Mort Week Rep Recomm Rep 2023;72(No. RR-3):1–39.
17. *National Advisory Committee on Immunization.* Public health level recommendations on the use of pneumococcal vaccines in adults, including the use of 15-valent and 20-valent conjugate vaccines. Government of Canada. 2023. Dostupno na: https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/public-health-level-recommendations-use-pneumococcal-vaccines-adults-including-use-15-valent-20-valent-conjugate-vaccines.html [Pristupljeno 20. rujna 2024.]
18. *Danish Health Authority.* Vaccination of Adults. Sundhedsstyrelsen. 2023. Dostupno na: https://www.sst.dk/da/Borger/Vaccination-og-smitsomme-sygdomme/Vaccination-af-voksne [Pristupljeno 20. rujna 2024.]
19. *French National Authority for Health.* Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque. 2023. Dostupno na: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-08/strategie_de_vaccination_contre_les_infections_a_pneumocoque_place_du_vaccin_pneumococcique_polyosidique_conjugue_20-valent_.pdf [Pristupljeno 20. rujna 2024.]
20. *Robert Koch Institut.* Epidemiologisches Bulletin. Robert Koch Institut. 2023. Dostupno na: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/39_23.pdf?__blob=publicationFile [Pristupljeno 20. rujna 2024.]
21. *National Immunization Commission.* 2023 National Adult Immunization Program. Greek Republic Ministry of Health. 2023. Dostupno na: https://www.moh.gov.gr/articles/health/dieythynsh-dhmosias-ygieinhs/emboliasmoi/ethniko-programma-emboliasmwn-epe-enhlikwn/11251-ethniko-programma-emboliasmwn-enhlikwn-2023 [Pristupljeno 20. rujna 2024.]

22. *Ministry of Health of Italy.* National Vaccination Prevention Plan 2023–2025. Ministero della Salute. 2023. Dostupno na: https://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=4828&area=vaccinazioni&menu=vuoto [Pristupljeno 20. rujna 2024.]
23. *Health Council of the Netherlands.* Pneumococcal vaccination of the elderly (2023). Health Council of the Netherlands. 2023. Dostupno na: https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2023/06/20/pneumococcal-vaccination-of-the-elderly-2023 [Pristupljeno 20. rujna 2024.]
24. *The Community of Madrid.* Vaccines: Information for Professionals. Communidad de Madrid. 2023. Dostupno na: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/prev/doc_tecnico_vacunacion_frente_a_neumococo_en_el_adulto_def.pdf [Pristupljeno 20. rujna 2024.]
25. *European Medicines Agency.* Capvaxive pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (21-valent). 2025. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/capvaxive [Pristupljeno 24. travnja 2025.]
26. *Advisory Committee on Immunization Practices.* Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE): 21-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV21) Use among Adults Aged ≥19 Years Who Currently Have a Recommendation to Receive a Pneumococcal Conjugate Vaccine. 2024. Dostupno na https://www.cdc.gov/acip/grade/pcv21-adults-19-and-older.html [Pristupljeno 24. travnja 2025.]
27. *Kaić, B.* Preporuke za cijepljenje odraslih osoba protiv pneumokoka. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. 2021. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/preporuke-za-cijepljenje-odraslih-osoba-protiv-pneumokoka/ [Pristupljeno 20. rujna 2024.]
28. *Advisory Committee on Immunization Practices.* Altered Immunocompetence: General Best Practices for Immunization. CDC. 2023. Dostupno na: https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html#:~:text=Pneumococcal%2C%20meningococcal%2C%20and%20Hib%20vaccinations,the%20patient%27s%20condition%20is%20stable [Pristupljeno 20. rujna 2024.]
29. *Vaccination against pneumococcus.* Public health portal of Austria. 2023. Dostupno na: https://www.gesundheit.gv.at/leben/gesundheitsvorsorge/impfungen/ueberblick/pneumokokken.html [Pristupljeno 20. rujna 2024.]
30. *Higher Council of Infectious Diseases.* Recommendations of the Higher Council for Infectious Diseases for vaccination against pneumococcus for adult populations at risk (18 years and older) or aged 65 years and older. 2022. Dostupno na: https://sante.public.lu/dam-assets/fr/espace-professionnel/recommandations/conseil-maladies-infectieuses/infection-pneumocoques/csmi-recommandation-vaccination-pcv-personnes-agees-ou-a-risque.pdf [Pristupljeno 20. rujna 2024.]
31. *Platt H, Omole T, Cardona J, Fraser NJ, Mularski RA, Andrews C i sur.* Safety, tolerability, and immunogenicity of a 21-valent pneumococcal conjugate vaccine, V116, in healthy adults: phase 1/2, randomised, double-blind, active comparator-controlled, multicentre, US-based trial. Lancet Infect Dis. 2023; 23(2):233-46.
32. *Platt HL, Bruno C, Buntinx E, Pelayo E, Garcia-Huidobro D, Barranco-Santana EA i sur.* Safety, tolerability, and immunogenicity of an adult pneumococcal conjugate vaccine, V116 (STRIDE-3): a randomised, double-blind, active comparator controlled, international phase 3 trial. Lancet Infect Dis. 2024;24(10):1141-50.
33. *Cannon K, Cordona JF, Yacisin K, Thompson A, Belanger TJ, Lee DY i sur.* Safety and immunogenicity od a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine coadministered with quadrivalent influenza vaccine. A phase 3 randomised trial. Vaccine. 2023;41(13):2173-46.
34. *Fitz-Patrick D, Young M, Yacisin K, McElwee K, Belanger T, Belanger K i sur.* Randomized trial to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of a booster (third dose) of BNT162b2 COVID-19 vaccine coadministered with 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥65 years old. Vaccine. 2023;41(28):4190-8.

Liječ Vjesn 2025;147:310–311
https://doi.org/10.26800/LV-147-7-8-9

Pismo uredniku | Letter to the Editor

# Koordiniranje onkoloških i onkološki suspektnih bolesnika u Općoj bolnici Šibensko-kninske županije

## Coordination of oncology patients and those with suspected cancer in General Hospital of Sibenik-Knin County, Croatia

*Poštovani gospodine uredniče,*

Koordinacija onkoloških bolesnika izazov je za sve zdravstvene sustave, budući da izostanak iste može utjecati na ishode, kvalitetu zdravstvene skrbi, troškove liječenja i osobna iskustva bolesnika, pogotovo tijekom tranzicije iz vanbolničkog u bolnički sustav.[1,2] Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske (RH) započelo je u srpnju 2023. projekt koordiniranja onkoloških i onkološki suspektnih bolesnika u svim bolničkim ustanovama u RH s ciljem da im se pruži pravodobna dijagnostika i poboljšaju ishodi liječenja. Putem uputnice *C1* bolesnici s tumorima pet najčešćih sijela (dojka, prostata, probavni sustav, pluća i koža) dobili su prioritetne termine naručivanja, a svaka ustanova morala je imenovati bolničkoga onkološkog koordinatora koji treba: 1) pratiti prioritetne termine naručivanja te ih modificirati kako bi se tražena usluga ostvarila unutar sedam dana, 2) dogovarati termine pretraga indiciranih od specijalista i 3) navedene postupke osiguravati putem internih bolničkih uputnica. Opća bolnica Šibensko-kninske županije započela je s onkološkim koordiniranjem u listopadu 2023., a ovdje bismo željeli prikazati naša dosadašnja iskustva.

Etičko povjerenstvo Opće bolnice Šibensko-kninske županije odobrilo je istraživanje. Retrospektivno su pomoću bolničkoga informacijskog sustava identificirane osobe za koje je vršena onkološka koordinacija u razdoblju od listopada 2023. do travnja 2025. godine. Analizirani su putevi upućivanja, vrsta dokazane ili suspektne zloćudne bolesti te tip i vrijeme dogovorenog postupka. Deskriptivne statističke metode korištene su za prezentaciju podataka. S obzirom na to da su podatci bili nesimetrično distribuirani, Mann-Whitneyev U-test i Kruskall-Wallisov test su korišteni pri analizama razlika u kontinuiranim varijablama između dviju ili više skupina bolesnika, kako je bilo prikladno. P vrijednosti <0,05 smatrane su statistički značajnima pri svim analizama. Licencirani statistički softver MedCalc® (Ostend, Belgija, verzija 23.1.5.) korišten je pri obradi podataka.

Ukupno je koordinirano 113 bolesnika; medijan dobi bio je 68 godina (raspon 27 – 93), sa 78 (69%) žena. Radilo se o 70 (61,9%) onkoloških i 43 (38,1%) onkološki suspektna bolesnika. Ukupno je dogovoreno 189 postupaka – 83 (43,9%) specijalistička pregleda, 80 (42,3%) radioloških pretraga (npr. ultrazvuk, kompjuterizirana tomografija ili magnetska rezonancija), 21 (11,1%) scintigrafska pretraga (npr. scintigrafija kostiju ili oktreosken), dok je pet bolesnika (2,6%) upućeno na postupak u drugu ustanovu (npr. transtorakalna biopsija tumora pod kontrolom kompjuterizirane tomografije).

Bolesnici su onkološkom koordinatoru primarno upućivani od bolničkih specijalista (75,2%), vrlo rijetko od multidisciplinarnih timova za tumore (5,3%) ili liječnika obiteljske medicine (5,3%), a ponekad su kontakt ostvarivali osobno ili drugim načinima (14,3%). Prema sijelu tumora, najčešće se radilo o karcinomu dojke (51,3%), probavnim (23%) i urogenitalnim (11,5%) tumorima, zatim karcinomu pluća (5,3%) i melanomu (2,7%), dok su ostale neoplazme (npr. neuroendokrini karcinom nepoznatog sijela ili hematološki tumori) bile rijetke (6,2%).

Medijan vremena do dogovorenog postupka bio je tri dana (raspon 0 – 33), neovisno o tome je li se radilo o onkološkoj ili onkološki suspektnoj osobi (p = 0,489), vrsti primarnog tumora (p = 0,851) ili tipu dogovorenog postupka (p = 0,159). Bolesnici su najbrže dolazili do postupka ako su bili upućivani od multidisciplinarnih timova za tumore (medijan od jednog dana) u odnosu na one upućene od obiteljskog liječnika ili bolničkog specijalista (medijan od tri dana), dok je najduže čekanje zabilježeno kod onih koji su osobno ili na neki drugi način kontaktirali koordinatora (medijan od sedam dana; p = 0,003).

Prema prikazanom preliminarnom iskustvu iz Opće bolnice Šibensko-kninske županije bolničko koordiniranje onkoloških i onkološki suspektnih bolesnika predloženo od strane Ministarstva zdravstva RH pokazalo se vrlo učinkovitim, s medijanom vremena do dogovorenog postupka od tri dana, neovisno o tome ima li upućena osoba dokazanu zloćudnu bolest ili tek sumnju na istu, kao i o vrsti tumora i tipu dogovorenog postupka. Ovi nas podatci ohrabruju, s obzirom na to da je rana dijagnoza zloćudne bolesti jasno povezana s poboljšanim ishodima liječenja.[3] S druge strane, potrebno je dodatno praćenje na nacionalnoj razini

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Marija Valovičić Krečak, univ. mag. med. techn.,
Jedinica za osiguranje i unapređenje kvalitete zdravstvene skrbi,
Opća bolnica Šibensko-kninske županije, Stjepana Radića 83, 22000 Šibenik,
e-pošta: onkoloski.koordinator@bolnica-sibenik.hr

kako bi se razjasnio eventualno povoljan utjecaj onkoloških koordinatora na kliničke ishode onkoloških i onkološki suspektnih bolesnika. Isto tako treba naglasiti da je u našem slučaju dominirala unutarbolnička koordinacija, s obzirom na to da su bolesnici primarno upućivani od bolničkih specijalista, a tek iznimno od liječnika obiteljske medicine. Navedeno nam ukazuje na to da je možda potrebno poraditi na dodatnom informiranju obiteljskih liječnika o mogućnostima onkološkog koordinatora. S druge strane, bolnički onkološki koordinator odgovoran je i za optimiziranje termina prioritetnih specijalističkih pregleda onkoloških i onkološki suspektnih bolesnika, stoga je vrlo moguće da često usluga bolničkog koordinatora od strane obiteljskog liječnika nije bila potrebna, a time ni tražena. S tim je u skladu i opservacija kako su, inače vrlo česti, karcinomi pluća, prostate ili kože bili rjeđe uključeni u onkološko koordiniranje. Naime, moguće je da su te osobe prioritetnim načinom upućivanja već ostvarile traženu uslugu. Također, ovdje treba naglasiti da različite bolničke ustanove imaju svoje lokalne posebitosti i različite spektre medicinskih usluga, što se sasvim sigurno može odraziti na opseg i vrstu onkološkog koordiniranja.

Konačno, neka važna pitanja još uvijek ostaju otvorena. Primjerice, tko je optimalni onkološki koordinator (liječnik, medicinska sestra/tehničar ili administrator)? Koje su dodatne mogućnosti onkoloških koordinatora (npr. koordinacija s vanbolničkom palijativnom skrbi, zdravstvenom i socijalnom administracijom, pomoć pri navigaciji bolesnika kroz zdravstveni sustav ili podrška pri traženju aktivnih kliničkih ispitivanja)? Što je s drugim zloćudnim bolestima koje nisu obuhvaćene projektom Ministarstva zdravstva RH? Kako onkološki koordinator može osigurati da se prioritetni pregledi specijalista ne zloupotrebljavaju? Treba li onkološkim koordinatorima osigurati „virtualnu“ ambulantu kako bi se upućeni bolesnici ipak prvo istrijažirali i tek potom izdavale interne uputnice? Naime, potonje nije moguće ako je onkološki koordinator medicinska sestra/tehničar, budući da oni nisu nositelji medicinske usluge i samim time nisu u mogućnosti samostalno izdavati tražene interne uputnice. Je li potrebno da se usluga onkoloških koordinatora ipak dodatno obračuna od osiguravatelja?

Zaključno, preliminarni podatci iz Opće bolnice Šibensko-kninske županije ukazuju na to da je bolničko koordiniranje onkoloških i onkološki suspektnih bolesnika vrlo učinkovito. Potrebno je dodatno praćenje kako bi se potpuno razjasnila potencijalna uloga onkoloških koordinatora u poboljšanju ishoda onkoloških i onkološki suspektnih bolesnika. Također, dodatno unaprjeđenje usluga i načina djelovanja onkoloških koordinatora potrebno je da se poboljša putovanje onkoloških i onkološki suspektnih bolesnika kroz zdravstveni sustav RH.

**Marija Valovičić Krečak[1]✉, Ivan Krečak[2,4,6], Lana Jajac Bručić[2,6], Marko Skelin[3,4,6], Ivana Skorić[5,6]**

[1] Jedinica za osiguranje i unapređenje kvalitete zdravstvene skrbi, Opća bolnica Šibensko-kninske županije
[2] Odjel hematologije, onkologije, alergologije i kliničke imunologije, Služba interne medicine, Opća bolnica Šibensko-kninske županije
[3] Odjel bolničke ljekarne, Opća bolnica Šibensko-kninske županije
[4] Medicinski fakultet Rijeka, Sveučilište u Rijeci
[5] Odjel transfuzijske medicine, Opća bolnica Šibensko-kninske županije
[6] Veleučilište u Šibeniku

## LITERATURA

1. *Acero MX, Minvielle E, Waelli M.* Understanding the activity of oncology nurse coordinators: An elaboration of a framework based on an abductive approach. Health Policy. 2023; 130:104737.
2. *Acero MX, Minvielle E, Waelli M.* Are Nurse Coordinators Really Performing Coordination Pathway Activities? A Comparative Analysis of Case Studies in Oncology. Healthcare (Basel). 2023;11(8):1090.
3. *Crosby D, Bhatia S, Brindle KM, Coussens LM, Dive C, Emberton M i sur.* Early detection of cancer. Science. 2022;375 (6586):eaay9040.

In memoriam | Obituaries



## Prof. prim. dr. sc. Rikard Stanić, dr. med.
## [21. 1. 1933. – 25. 4. 2025.]

Dana 25. travnja 2025. napustio nas je prof. dr. sc. Rikard Stanić, oftalmolog i bivši predstojnik Klinike za očne bolesti KBC-a Split i pročelnik Katedre za oftalmologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

Rođen je 21. siječnja 1933. u Lokvi Rogoznici kod Omiša. Maturirao je u sinjskoj gimnaziji šk. god. 1951./52. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu u Zagrebu 1959. godine. Specijalistički ispit iz opće medicine položio je 1967. godine, a specijalistički ispit iz oftalmologije položio je 1972. na Klinici za očne bolesti „Rebro" u Zagrebu kod prof. dr. sc. Zvonimira Pavišića. Radio je na Očnom odjelu u Banjoj Luci od 1969., a u Opću bolnicu Split prelazi 1974. godine. Od 1974. operira pomoću operacijskog mikroskopa, a od 1975. izvodi najsuvremenije antiglaukomske operacije po Cairnsu. U konvencionalnim operacijama ablacije retine uvodi korištenje episkleralnih plombi po metodi Custodis-Lincoff i silastičnih traka za serklažu (1978.). Godine 1976. primjenjuje moderne ekstrakapsularne operacije mrene, a 1987. ugrađuje intraokularne leće prilikom operacije katarakte. Godine 1978. stječe naziv magistra medicinskih znanosti obranom teme *Uloga liječnika opće medicine i pedijatara u prevenciji ambliopije upotrebom cover-uncover testa* na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Mentori su bili prof. dr. sc. Feodora Ferić-Seiwerth i prof. dr. sc. Želimir Jakšić. Postaje primarijus 1981. godine. Doktorat medicinskih znanosti stekao je 1982. na Medicinskom fakultetu u Rijeci pod naslovom *Ispitivanje odnosa dijabetesa i glaukoma*. Mentor mu je bio prof. dr. sc. Davor Gligo. Postao je docent 1986. godine na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Od 1986. do 1995. godine bio je predstojnik Klinike za očne bolesti KBC-a Split. Godine 1986. formirao je subspecijalističku ambulantu za glaukom i perimetriju. Dana 18. prosinca 1986. Očni odjel je postao Klinika za očne bolesti. Voditelj je nastave iz oftalmologije na Medicinskom fakultetu u Splitu od 1994. do 1998. godine. Imenovan je izvanrednim profesorom na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu 1999. godine.

Prof. Stanić bio je vrstan oftalmolog, vješt operater, suvremenih nazora i širokoga medicinskog obrazovanja. U kirurškom dijelu oftalmologije posebno se bavio operacijama prednjega očnog segmenta, tj. operacijama katarakti i glaukoma. Bio je mentor mnogih diplomskih radova i nekoliko magisterija i doktorata. Objavio je 40 znanstvenih i stručnih radova u časopisima i sedam tekstova u knjigama. Imao je preko 50 referata na međunarodnim i domaćim oftalmološkim kongresima i sastancima. Poslije umirovljenja 1998. nastavio je raditi u privatnoj ordinaciji i još nekoliko godina na Medicinskom fakultetu u Splitu.

Educirao je mnoge kolege na Očnoj klinici, koji su poslije postali vrsni očni kirurzi. U radu je bio perfekcionist. Uvijek je praktično, kirurški razmišljao u rješavanju i najkompliciranijih oftalmoloških problema. Imao je empatičan pristup prema svakom bolesniku. Imao je odlične kontakte s oftalmolozima iz drugih očnih ustanova. Njegovi referati na očnim kongresima i skupovima bili su zanimljivi i uvijek su bili popraćeni bogatom diskusijom. Bio je mentor brojnim generacijama studenata i oftalmologa. Spremno je i nesebično pomagao i asistirao mlađim kolegama pri kirurškim zahvatima te ih poticao na napredak u struci i znanosti. Njegov sin također je išao očevim stopama i vrhunski je očni operater za prednji očni segment.

Velika mu hvala za sve što je učinio za splitsku i hrvatsku oftalmologiju. Svima nama ostat će u lijepoj i trajnoj uspomeni.

*Prof. emer. dr. sc. Milan Ivanišević*
oftalmolog



## Doc. dr. sc. Antoanela Čarija
## [8. 4. 1970. – 28. 5. 2025.]

Dana 28. svibnja 2025. zauvijek nas je napustila naša cijenjena kolegica doc. dr. sc. Antoanela Čarija, specijalistica dermatovenerologije, uža specijalistica dermatološke onkologije Klinike za kožne i spolne bolesti Kliničkoga bolničkog centra Split.

Rođena 1970. u Trogiru, vezala je svoje školovanje, život i rad za grad Split. Specijalizaciju je započela nakon rada u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, da bi nakon položenoga specijalističkog ispita iz dermatovenerologije 2005. godine započela s radom u Klinici za kožne i spolne bolesti KBC-a Split. Iznimna nadarenost za analitičnost i lakoća implementacije naučenog u svakodnevnu praksu i načine liječenja oboljelih učinili su je vrlo cijenjenom dijagnostičarkom i terapeutkinjom. Nakon položenog ispita iz uže specijalizacije dermatološke onkologije, 2016. godine prihvaća se liječenja vrlo kompleksnih dermatoonkoloških bolesnika. Veliko stručno znanje, poniranje u najsitnije detalje bolesti s kojima se susretala, nevjerojatna hrabrost u terapijskom izboru davali su pečat njezinu svakodnevnom radu u vidu uspješnih dijagnostičkih i terapijskih ishoda. Hvatala se hrabro i nesebično u koštac s teškim i izazovnim dijagnozama kako upalnih tako i dermatoonkoloških bolesti i ustrajala do kraja u svojoj težnji da izliječi bolesnika.

U rujnu 2020. godine izabrana je u znanstveno-nastavno zvanje naslovne docentice. Mnogi mlađi kolege koje je mentorirala, pa i drugi učili su od doc. dr. sc. Antoanele Čarije dermatovenerologiju koja se posljednjih godina ubrzano mijenjala zahvaljujući novim terapijskim pristupima. Trebalo se u toj mijeni brzo snalaziti, razumijevati patogenezu do molekularne razine, a ona je svojom lucidnošću i upornošću sve lako savladavala i nesebično predavala znanje i iskustvo drugima.

Pored dermatološke onkologije, izvrsno je vladala različitim dijagnostičkim i terapijskim metodama kao što su dermatokirurgija, ultrazvučne tehnike u dijagnostici venske insuficijencije i gnojnog hidradenitisa i fizikalnim metodama u korektivnoj dermatologiji. Nesebično je predavala znanje mlađim naraštajima kolega. Cijeli naš KBC, kao i Katedra za dermatovenerologiju na čijem je čelu bila do kraja, izgubio je izuzetno vrijednu, predanu i požrtvovnu kolegicu. Premda je rad s bolesnicima ono što je najviše voljela i najviše ju je ispunjavalo, za njom će ostati respektabilan broj radova, poglavlja u knjigama, mentorstava, aktivnih sudjelovanja na domaćim i inozemnim kongresima, tečajevima, savjetodavnim sastancima…

Teško nam je bilo suočiti se s činjenicom da je Antoanela uistinu bolesna. Lakoća s kojom je nosila to teško breme bolesti budila je u svima nama nadu da će smetnje proći i lijek izliječiti opaku bolest. No, nažalost protok vremena donosi neminovno i postupno suočavanje s našom konačnošću na koju je bila spremna, no to nam nije umanjilo tugu, niti nam može nadoknaditi prerani gubitak vrijedne kolegice. Niti nama, niti njezinoj dragoj obitelji s kojom u ovim trenutcima preranog gubitka najdublje suosjećamo. Svojom prisutnošću obogatila nam je živote.

Draga naša Antoanela, počivaj u miru. Neka ti je laka zemlja.

*Prof. prim. dr. sc. Neira Puizina Ivić*



## Mr. sc. Silvana Pleština, dr. med.
## [15. 2. 1971. – 14. 4. 2024.]

*Poštovane kolegice i kolege, dragi prijatelji!*

Ovime Vas s tugom obavještavamo da je naša draga kolegica mr. sc. Silvana Pleština, dr. med., dana 14. travnja 2024. blago preminula nakon teške bolesti. Sprovod je bio dana 18. travnja 2024. u Zagrebu. Već je prošla i godišnjica njezine smrti, koju smo skromno obilježili.

Pišem ove retke u ime nas kolega i prijatelja s Klinike za dječju i adolescentnu psihijatriju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb, s Klinike za psihijatriju i psihološku medicinu te iz Hrvatskoga društva za dječju i adolescentnu psihijatriju i psihoterapiju pri Hrvatskome liječničkom zboru, kojega je bila članica. Baš smo se svi lijepo družili i nadopunjavali! Surađivali smo izvrsno. Mogli bismo reći: ono što smo mogli dobiti od Silvane, to je bila vizija, pojednostavljenje kompliciranih ideja, požrtvovnost u svojem kliničkom radu s maloljetnim pacijentima te okušavanje u strateškom razmišljanju. Hvala puno na njezinom doprinosu našem zajedničkom timu! Što je tiče biografije, Silvana Pleština je imala impresivnu karijeru kao liječnica i zaista visokoeducirani kadar. Gotovo je trideset godina radila pri KBC-u Zagreb, na početku u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku kao znanstvena novakinja te je na temu iz toga područja i znanstveno magistrirala, a poslije kao specijalizantica psihijatrije pri Klinici za psihološku medicinu. Uspješno je završila specijalizaciju iz psihijatrije i vrlo se rano nakon specijalizacije usmjerila u rad u području dječje psihijatrije iz kojega je položila subspecijalistički ispit. Također je stekla titulu subspecijalistice iz psihoterapije. Istovremeno je sudjelovala u različitim osobnim edukacijama iz grupne analize, kao i psihoanalitičke individualne psihoterapije, te u supervizijama. Tijekom cijeloga radnog vijeka, a posebno u zadnjih petnaestak godina konstruktivno i inovativno sudjeluje uz starije učitelje i kolege u konstruiranju dnevne bolnice za adolescentne pri KBC-u Zagreb, što je započeto negdje oko godine 2006. kao kvalitativni iskorak u to vrijeme, a kasnije sudjeluje i u njezinoj reorganizaciji, kao i u pionirskom timskom pristupu djevojkama s poremećajima jedenja pri KBC-u Zagreb, što je također započeto prije petnaestak godina u okvirima dnevnih bolnica ili stacionarnog liječenja. Uz njezin klinički rad bilježi se i znanstvena aktivnost. Aktivno sudjeluje u kreiranju nove Klinike za dječju i adolescentnu psihijatriju pri KBC-u Zagreb, koja je započela s radom godine 2024., prve takve vrste u Hrvatskoj.

Ako bismo izdvojili ono što je bila nekako najvažnija aktivnost dr. Silvane Pleštine, to je bio njezin klinički rad s pacijentima, posvećenost i briga o njima, kao i istovremeni rad s roditeljima. Pacijenti su voljeli dolaziti k njoj, rado su joj se obraćali, jer su osjećali njezinu genuinu zainteresiranost i veliku brigu. To su bili vrlo kompliciranI adolescentni pacijenti, kod kojih nikada ne znaš ideš li baš posve ispravnim razvojnim putem. Često se tu radilo o dugotrajnim zahtjevnim psihoterapijama, koje su trajale i mjesecima i godinama, a što je također iscrpljivalo nas terapeute, kao i dr. Silvanu. U takvim situacijama terapeut se i sam osjeća nesigurno, bespomoćno, konfuzno, u nemogućnosti da se nekako izrazi. U zajedničkim trenutcima često bismo jednostavno razgovarali, požalili se jedni drugima, slično supervizijskim i intervizijskim aktivnostima, pa je nekada teret rada bio barem malo olakšan. Kakva je bila Silvanina posvećenost govori i podatak da je negdje prije godinu dana, prije dijagnosticiranja njezine teške bolesti, u ponedjeljak s nejasnim bolovima radila kao terapeutkinja sa svojim pacijentima, da bi se istoga tjedna u četvrtak saznalo da ima tešku bolest. Pacijenti su zapitkivali tijekom bolesti kada će se dr. Silvana vratiti, a ona je i dalje pitala za neke svoje pacijente pa smo se opet zajednički nekako međusobno nadopunjavali.

Dr. Silvana Pleština također je bila omiljena među različitim članovima tima, a tu su osim liječnika i medicinske sestre bili defektolozi, psiholozi, učitelji u bolnici, socijalni radnici, administratori, kao i drugi djelatnici. Nije se ustručavala sudjelovati u našim zajedničkim druženjima i izvan bolnice. Također se istaknula kao važan sugovornik specijalizantima dječje i adolescentne psihijatrije, odnosno aktivno je sudjelovala u edukaciji specijalizanata, kao i edukaciji putem vježbi kod studenata medicine. Bila je primjer kliničkog liječnika koji u tišini i konstantno radi za boljitak svojih pacijenata, uz dobru suradnju s kolegama.

Osim kliničkoga liječničkog rada, bila je vrlo posvećena svojoj obitelji, a posebno svojem sinu. Uvijek smo na poslu dijelili svoje male i velike obiteljske brige i međusobno se podupirali.

Što ćemo mi sada? Nama ostaje praznina, tuga i nevjerica. Međutim, Silvana je bila i borac, fajter, nije se ona tako lako dala, niti u stručnom radu, niti u svojim zadnjim danima. Mi ćemo te zapamtiti kao takvu, hvala ti, Silvana!

Neka joj je laka hrvatska zemlja.

U travnju 2025.

*Prof. dr. sc. Ivan Begovac*

70 godina djelujemo srcem i mozgom
—
70 years of heartwork & brainwork

# MEDRI 2025

## SECOND INTERNATIONAL CONFERENCE ON TEACHING AND LEARNING IN MEDICAL EDUCATION

FIRST ANNOUNCEMENT

# FUTUREMED

## Transformative Era of Higher Education

with

**Second International Student Symposium on Future Doctors Educating the World**

**Poštovane kolegice i kolege,**

MEDRI 2025 održat će se od 27. do 29. studenoga 2025. u hotelu Ambasador u Opatiji, čiji je domaćin Medicinski fakultet u Rijeci. Nakon niza uspješnih inicijativa u unapređenju medicinskog obrazovanja unutar visokog obrazovanja, ovogodišnja konferencija održat će se pod temom FUTUREMED: Transformativno doba visokog obrazovanja. Konferencija će okupiti ključne dionike u medicinskom obrazovanju diljem Republike Hrvatske. Ove godine opseg će se proširiti i uključiti sudionike iz susjednih zemalja i Sjedinjenih Američkih Država, čime će se dodatno obogatiti regionalna i međunarodna razmjena znanja i najboljih praksi. MEDRI 2025 otvoren je za edukatore, studente, zdravstvene djelatnike, akademske voditelje i administrativno osoblje uključeno u obrazovanje medicinskih i zdravstvenih struka. Program će istaknuti suvremene trendove i izazove u medicinskom obrazovanju, ove godine s naglaskom na preddiplomskoj i diplomskoj razini, kao i na obrazovanju nastavnika u obliku cjeloživotnog učenja, posebno s obzirom na tekuću digitalnu transformaciju koja mijenja krajolik visokog obrazovanja. Konferencija će sadržavati kratka predavanja, panel rasprave, interaktivne radionice i posterske prezentacije, predstavljajući primjere prakse iz institucija diljem Hrvatske i drugih zemalja.
Sve dodatne relevantne informacije o konferenciji možete pronaći na:
– službene mrežne stranice konferencije (MEDRI / Vivid Original),
– društvene mreže Centra za unaprjeđenje nastavničkih kompetencija i komunikacijskih vještina (Facebook / Instagram)

Izv. prof. dr. sc. **Nina Pereza**, dr. med.
Voditeljica Centra za unaprjeđenje nastavničkih kompetencija i komunikacijskih vještina / Zavod za medicinsku biologiju i genetiku Medicinski fakultet u Rijeci

27 – 29 NOVEMBER 2025 / Hotel Ambasador, Opatija

# 27. GODIŠNJI KONGRES HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA

## s međunarodnim sudjelovanjem

## *5. – 8. studenoga 2025.*



**HIBRIDNI KONGRES,**
**HOTEL „LACROMA" VALAMAR, DUBROVNIK**

Od 5. do 8. studenoga 2025. u Dubrovniku, u hotelu Lacroma, održat će se 27. godišnji kongres Hrvatskoga reumatološkog društva s međunarodnim sudjelovanjem. Ovogodišnja glavna tema je: „Kardiovaskularni sustav u reumatskim bolestima". Program uključuje predavanja uglednih domaćih i stranih stručnjaka, sekciju o edukaciji reumatologa u suradnji s UEMS-om i EULAR-om, kao i predkongresne radionice te pozvana predavanja. Bit će održana i zajednička sekcija s predstavnicima udruga bolesnika, medicinskog osoblja i fizioterapeuta, s naglaskom na temu „Bol u reumatskim bolestima". Sudionike očekuju i prikazi izazovnih kliničkih slučajeva te rasprave o dijagnostičkim i terapijskim dilemama. Očekuje se više od 350 sudionika uživo.

*Format:* Hibridni kongres, u obliku plenarnih predavanja, panel rasprava, satelitskih simpozija, radionica i e-postera. Znanstveni program se prenosi uživo.

*Organizator:* Hrvatsko reumatološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora

*Predsjednik kongresa:* prof. dr. sc. Srđan Novak, predsjednik HRD/HLZ

*Jezik:* Službeni jezici kongresa su hrvatski i engleski

*Bodovi:* Kongres će biti bodovan sukladno pravilniku Hrvatske liječničke komore.

**Tehnički organizator:**

globtour event

Globtour Event d. o. o., Radnička cesta 1a, Zagreb
MICE odjel, tel. +385 1 482 01 22, +385 1 488 11 09
e-mail: hrd@globtour.hr, mice@globtour.hr