

Klinični center, Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja

Razpoka anevrizme abdominalne aorte v spodnjo veno kavo Rupture of abdominal aortic aneurysm with aortocaval fistula

Aleš Brecejl*, Mark Mušič**

Ključne besede: aortna ruptura – komplikacije, aortna anevrizma abdominalna, aortovenska fistula, vena kava inferior

Izvleček. Razpoka anevrizme abdominalne aorte je pri starejših moških z neurejeno arterijsko hipertenzijo v zadnjem času pogost pojav, ki se lahko tragično konča. Začetni znaki, kot so bolečine v trebuhu in križu, so neznačilni in predstavljajo diagnostični problem predvsem pri bolnikih, ki anevrizme še nimajo ugotovljene. Opisan je primer bolnika, pri katerem je prišlo do razpoke anevrizme abdominalne aorte z obsežnim retro- in paraaortnim hematonom ter do redkega zapleta, fistule v spodnjo veno kavo, ki je bila ugotovljena z aortografijo. Bolnik je bil v hemoragičnem šoku urgentno operiran, po šestnajst dnevem zdravljenju na oddelku pa odpuščen domov.

Key words: aortic rupture – complications, aortic aneurysm abdominal, arteriovenous fistula, vena cava inferior

Abstract. Rupture of abdominal aortic aneurysm is a potentially fatal event, occurring quite frequently in older men with uncontrolled hypertension. Because of nonspecific symptoms, such as abdominal and back pain, the diagnosis is difficult to make, particularly in patients with no previous history of aneurysm. We report on a patient with a ruptured abdominal aortic aneurysm and massive retro- and paraaortic haematoma, who developed a rare complication – fistula communicating with the inferior vena cava. The patient, who was in haemorrhagic shock, required an emergency operation. He was discharged from the hospital after 16 days of treatment.

Predstavitev bolnika

Anamneza

73-letni bolnik z arterijsko hipertenzijo (RR 170/100 mmHg) in kronično atrijsko fibrilacijo po prebolelem cerebrovaskularnem infarktu, brez nevroloških izpadov, ki je pred dvajsetimi leti prebolel nefrotični sindrom zaradi fokalne glomeruloskleroze, se je zdravil z zaviralcem angiotenzinske konvertaze z dodatkom diuretika, kardiotonikom (digoksin 5 dni v tednu) in vazodilatatorjem (gliceriltrinitrat v primeru tiščanja v prsih). Jemal je oralno antikoagulantno zaščito. Tri dni pred pregledom na internistični prvi pomoči je začutil močnejše bolečine v križu, zaradi katerih je pri svojem zdravniku dobil analgetik, po katerem so bolečine popustile. Bolečine v križu je imel občasno že več let. Na dan sprejema v bolnišnico je med obračanjem traktorja začutil ponovno nenadno ostro bolečino v trebuhu, s širjenjem v področje ledvene hrbtenice. Občutil je tiščanje za prsnico, bil je popolnoma brez moči, vrtelo se mu je v glavi, potil se je, nekajkrat je tudi bruhal.

*Mag. Aleš Brecejl, dr. med., Klinični center, Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja, 1525 Ljubljana.

**Mark Mušič, dr. med., Bolnišnica Novo mesto, Kirurški oddelek, 8000 Novo mesto.

Ob pregledu

Bolnik je bil v mirovanju evpnoičen, z nakazano cianozo ustnic. Nad pljuči so slišali poostreno dihanje z inspiratornimi poki obojestransko bazalno. Srčna akcija je bila absolutno aritmična, toni tišji, RR 90/55 mmHg. V elektrokardioogramu je bila vidna atrijska fibrilacija z odgovorom prekatov 85/min, horizontalna električna os in obremenitev levega prekata. Pod desnim rebrenom lokom je bil tipen rob jeter, občutljiv na palpacijo. Okončine so bile brez edemov.

Preiskave ob pregledu

Biokemične preiskave: glukoza 5,0 mmol/l, sečnina 28,4 mmol/l, kreatinin 256 μ mol/l, kalij 5,3 mmol/l, natrij 133 mmol/l, kreatin kinaza 5,38 μ kat/l, digoksin 1,91 μ mol/l.

Hematološke preiskave: levkociti 10,7 G/l, eritrociti 3,95 G/l, hemoglobin 119 g/l, hematokrit 0,35, trombociti 109 G/l.

Bolnika so z diagnozama dekompenzirano hipertonično srce in ledvična odpoved sprejeli v bolnišnici Petra Držaja na Klinični oddelek za hipertenzijo. Naslednje jutro je imel bolnik ponovno močne bolečine v trebuhu. Povedal je, da že nekaj dni ni odvajal blata, vodo pa le po kapljicah (sicer je odvajal redno). Napotili so ga na ultrazvočno preiskavo trebuha v Klinični center, kjer so ugotovili razpoko anevrizme abdominalne aorte (AAA) s para- in retroaortnim hematomom (slika 1), ter ga po dogovoru z dežurnim kardiovaskularnim kirurgom premestili na klinični oddelek za intenzivno interno medicino. V statusu so dodatno ugotovili ekspanzivno pulzirajočo rezistenco v epigastriju, simetrična femoralna pulza, periferni pulzi pa so bili slabše tipni na levi nogi.

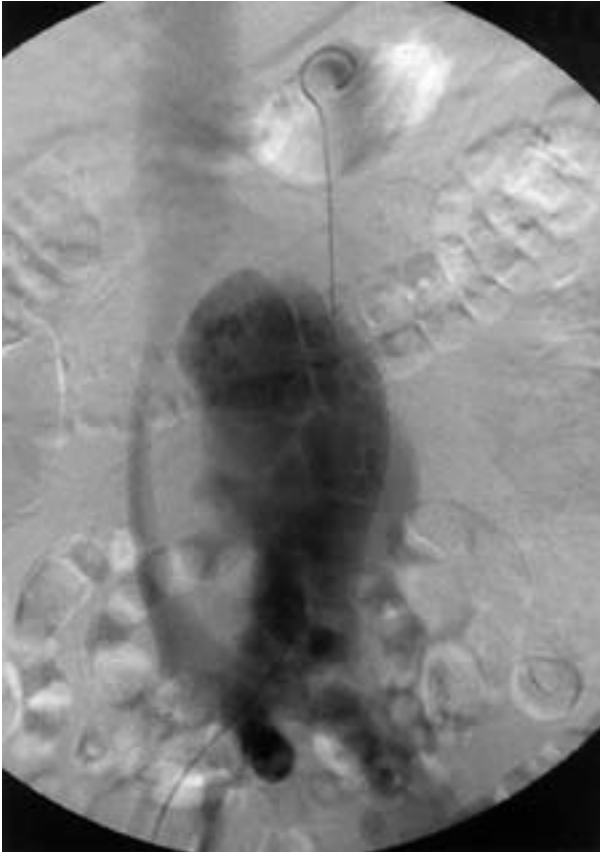


Slika 1. Ultrazvok slika trebuha. Anevrizma meri 85 × 60 mm, vidna je razpoka zadnje stene z retroperitonealno krvavitvijo.

Potek zdravljenja

Klinični oddelek za intenzivno interno medicino

Bolnika so pričeli intenzivno pripravljati za operacijo. Nizek protrombinski čas (PČ 0,33, INR 2,14) so popravljali s svežo zmrznjeno plazmo in vitaminom K. Krvni tlak so zniževali z vazodilatatorjem (gliceriltrinitrat), bolečine so lajšali z analgetikom v infuziji (tramadol). Uvedli so mu urinski kateter. Aortografija je potrdila veliko anevrizmo pod odcepiščem renalnih arterij (desna renalna arterija je bila zožena), z obsežnim hematoma retroperitonealno in komunikacijo s spodnjo veno kavo (SVK), ki jo je anevrizma močno vtiskala (slika 2). Naročili so 3 litre krvi in 4 vrečke sveže zmrznjene plazme ter ponovno preverili koagulacijske čase (PČ 0,46, INR 1,63). Kmalu po aortografiji je dobil bolnik močne bolečine v trebuhu, postal je hipotenziven, brez kontakta, zenici sta



Slika 2. Aortografija. Pod ledvičnimi arterijama je velika anevrizma s psevdonevrizmo in komunikacijo s spodnjo veno kavo.

bili široki in nereaktivni, zato so ga intubirali in umetno ventilirali, dobil je transfuzijo, po čemer je bil tlak ponovno merljiv.

Nemudoma so ga pripeljali v operacijsko dvorano.

Operacija

Splošni anesteziji je sledila medialna laparotomija, črevo smo odmaknili in zaščitili z vlažno krpo, retroperitonealno se je pokazala za otroško glavo velika pulzirajoča rezistenca in obsežen hematoma, ki je proseval skozi parietalni peritonej in prehajal obojestransko na trebušno steno. Vrat anevrizme je bil pod renalnima arterijama. AAA smo izpreparirali izpod renalnih arterij do skupnih iliakalnih arterij. Dodali smo Heparin^R ter s prijemalkami stisnili vrat in obe skupni iliakalni arteriji. Anevrizmo smo odprli ter očistili trombotične mase. Videli smo veliko razpoko zadnje aortne stene, skozi katero so prosevala telesa ledvenih vretenc in pleteži simpatičnega nitja. Po odstranitvi tromba se je vlila temna kri iz SVK, krvaveče mesto smo lokalno zatamponirali. V vrat anevrizme smo všili 18 mm Vascutek protezo s tekočim 5,0 Prolen šivom. Anastomoza je tesnila. Nato je sledil šiv SVK, s tekočim 5,0 Prolen šivom, nazadnje pa distalna anastomoza na aorto tik pred razcepiščem na skupni iliakalni arteriji. Zaradi slabega pretoka v levo nogo smo napravili še Goretex premostitev z Vascutek proteze na skupno arterijo femoralis. Med operacijo je bolnik izgubil približno 2 litra krvi. Diureza v prvi uri je bila 80 ml, po štirih urah operacije pa se je nateklo 1000 ml urina. Bolnik je prejel 600 ml sveže zmrznjene plazme, 1600 ml krvi, s pomočjo *Cell saverja* pa smo vrnili še 1000 ml. Tlak je bil vseskozi urejen (100/60 mmHg). Mesto razpoke in anastomoze smo prelepili z Beriplast lepilom. Prek grafta smo zašili ostanke anevrizmatske vreče. Sledili so šiv parietalne peritoneja ter šivi trebušne stene v plasteh.

Pooperativno zdravljenje

V kardiovaskularnem centru za intenzivno zdravljenje smo bolniku vzdrževali arterijski tlak (100/70 mmHg) in diureze (120 ml/h) s kirurško mešanico, inotropno podporo in diuretikom. Dobival je trotirno antibiotično zaščito (cefalosporin 1. generacije, gentamicin, metronidazol). Z nazogastrično cevko smo razbremenjevali zgornji prebavni trakt, želodčno sluznico smo ščitili z ranitidinom in hidrotalcitom, peristaltiko smo spodbujali z neostigminom in dihidroergotoksinom. Dobival je še antikoagulantno zaščito in analgetike. Prvi pooperativni dan se je tlak stabiliziral, z vazodilatatorjem (gliceriltrinitrat) smo ga vzdrževali okoli 120/80 mmHg. Bolnika smo ekstubirali, bil je brez nevroloških izpadov. Diureze so bile obilne (okoli 3 l/dan) tako, da so pričele vrednosti ledvičnih retentov upadati. Peristaltika je bila slišna, drugi dan je odvajal blato. Četrty dan smo bolnika premestili na oddelek, kjer je postopoma pričel s hojo. Ob tem smo opazili otekanje obeh goleni, levo več kot desno. Dopplerska ultrazvočna preiskava golenskih ven ni pokazala znakov za globoko flebotrombozo, prisotni pa so bili posredni znaki oviranega odtoka iz globokih ven spodnjih okončin, tako da je obstajala možnost zapore odtoka na ravni iliakalnih ven ali SVK. Bolnika smo napotili še na ultrazvok trebuha, ki pa SVK in s tem pretoka v njej ni uspel prikazati, prikazal pa je pretok po iliakalnih venah (desno več kot levo).

Vidna je bila proteza znotraj anevrizmatske vreče, po kateri je bil pretok dober, levo retroperitonealno je še bil hematoma. Bolnik je bil vseskozi afebrilen, z nizkimi vnetnimi parametri, zato smo antibiotike do desetega dne postopoma ukinili. Tlak je bil urejen (140/80 mmHg), srčna akcija aritmična s frekvenco okoli 80/min, nad pljuči smo slišali normalno dihanje, trebuh je bil mehak, brez tipnih patoloških rezistenc. Nakazani so bili pretibialni edemi, periferni pulzi so bili tipni (levo slabše).

Po šestnajstdnevem zdravljenju smo ga odpustili domov. Ob odpustu je bila sečnina 12,9 mmol/l, kreatinin 137 μ mol/l in urat 515 μ mol/l. Priporočili smo mu, naj jemlje še naprej zaviralec angiotenzinske konvertaze z dodatkom diuretika ter oralno antikoagulantno zaščito po shemi. Po dveh mesecih je bil bolnik na kontroli v dobri fizični kondiciji, pomičen, z neurejenim arterijskim tlakom (180/100 mmHg), brez perifernih edemov. Rane so bile zaceljene. Tipni so bili simetrični femoralni pulzi. Vodo in blato je odvajal redno. Zaradi že pred operacijo z aortografijo dokazane zožitve desne ledvične arterije in še vedno neurejene arterijske hipertenzije, smo bolnika napotili k nefrologu.

Razpoka anevrizme abdominalne aorte in aortovenska fistula

Približno 2 % moških med 55. in 75. letom starosti ima AAA. Glavni vzrok smrti teh bolnikov je razpoka (verjetno počí vsaka tretja), do katere najpogosteje pride, ko AAA preseže velikost 8 cm (1). Pri starejših bolnikih in tistih z neurejeno arterijsko hipertenzijo pa počíjo že manjše. Indikacija za operacijo je AAA večja kot 5,5 cm, ali ponavljajoče se bolečine v trebuhu ali križu. AAA najpogosteje počí v retroperitoneji, kar za nekaj ur do enega dne zadrži takojšnjo izkrvavitev. Bolnik ima bolečine v trebuhu ali križu, tipna je ekspanzivna pulzirajoča rezistenca v epigastriju. Sinkopa, hipotenzija ali hipovolemični šok pa so znaki krvavitve. Razpoki v intraperitonealni prostor ponavadi sledi hitra smrt. V bolnišnico dospe le polovica bolnikov. Operacijska smrtnost pri hemodinamsko stabilnih je manj kot 20 %, pri bolnikih v šoku pa dosega 50 % (2). AAA, ki so v 95 % pod odcepom renalnih arterij, imajo še redek, a nevaren zaplet, to so fistule. Po podatkih v literaturi pride v 1–10 % (3, 4) do komunikacije z venskim sistemom (SVK, leva ledvična vena), opisani pa so tudi redki primeri aortoenteričnih fistul (s hematemezo in meleno). Aortokavalna fistula je najpogostejša in povzroči hemodinamske spremembe, ki so neposredno odvisne od velikosti in hitrosti nastanka le-te. Nad trebuhom je slišen neprekinjen šum, tipno je brnenje. Zniža se sistemski arterijski tlak, poviša se osrednji venski tlak, pojavi se portalna hipertenzija, edem spodnjih udov, razširjene trebušne vene, nastopi hiperdinamično kongestivno srčno popuščanje z oligurijo in ledvično odpovedjo (5). Diagnoza je težavna, ugotovimo jo lahko z ultrazvočno preiskavo, potrdimo pa z aortografijo ali računalniškotomografskim slikanjem s kontrastom (6, 7). Pri bolnikih, ki anamnestično povedo, da imajo že od prej ultrazvočno dokazano AAA, ob znakih nenadne hude bolečine v trebuhu, z morebitnim pridruženim kolapsom in morebitnimi spremljajočimi znaki hemoragičnega šoka, k urgentni operaciji pristopimo takoj, brez dodatne aortografije. Razlog za tako odločitev je čim manjša izguba časa in pa invazivnost same preiskave, ki lahko delno razpoko spremeni v popolno.

Razprava

V našem primeru je prišlo do razpoke AAA pri starejšem bolniku. Prve bolečine v križu so bile verjetno posledica razslojevanja aortne stene ob neurejeni hipertenziji. AAA od prej ni bila znana, vendar je bila večja kot 8 cm. Spontana aortokavalna fistula je nastopila kot zaplet, vendar so bili pri bolniku v ospredju znaki razpoke in retroperitonealne krvavitve. Ker je bil bolnik stabilen, smo opravili tudi aortografijo, ki je odkrila fistulo in zožitev desne renalne arterije ter točno prikazala mesto anevrizme.

Pri pripravi na operacijo ima pomembno vlogo anesteziolog – reanimator, ki pri sumu na razpoko AAA in šoku ves čas nadomešča volumen izgubljene krvi s čim bolj svežo krvjo. Bolnikov ob začetku operacije ne relaksira, da ne popusti napetost trebušnega mišičja, ki zadržuje popolno izkrvavitvev. To je kritični trenutek, v katerem lahko bolnika izgubimo. Posebno mesto ima tudi *Cell saver*, saj so to operacije, pri katerih prihaja do velikih izgub krvi. Povprečna izguba znaša 4 litre. Avtorji se strinjajo, da uporaba izboljša preživetje, najbolj pa je indicirana pri bolnikih, ki so operirani v šoku, saj so takrat izgube krvi največje (8).

S prispevkom smo želeli prikazati primer bolnika z razpoko AAA, pri katerem smo med pripravami na nujno operacijo odkrili še fistulo v SVK. Po navedbah avtorjev se operacijska smrtnost pri razpoki AAA in razpoki s fistulo v SVK bistveno ne razlikujeta (34,9 in 36,4 %) (8). Ob pregledu literature smo našli več kot 20 opisov konkretnih primerov in dva pregledna članka, ki za obdobje 30 let opisujeta prvi 17 in drugi 22 primerov v posameznem kirurškem centru. Obe stanji skupaj se lahko pokažeta z raznoliko klinično sliko, kar povzroča težave v diagnostiki, hkrati pa zmanjšuje možnost preživetja.

Na razpoko moramo vedno pomisliti pri starejših bolnikih z močno bolečino v trebuhu, neurejeno arterijsko hipertenzijo in hemodinamsko prizadetostjo. Ob ultrazvočno dokazani razpoki AAA je potrebno takojšnje operativno zdravljenje.

Literatura

1. Pirc B. Kirurgija srca in ožilja. In: Smrkolj V. *Kirurgija*. 1st ed. Ljubljana: Sledi, 1995: 332–38.
2. Kirklin JW. Thoracic aortic disease. In: Kirklin John W. *Cardiac Surgery*. 2nd ed. Vol 2. New York: Churchill Livingstone Inc., 1993: 1749–75.
3. Schmidt R, Bruns C, Walter M, Erasmi H. Aorto-caval fistula-an uncommon complication of infrarenal aortic aneurysms. *Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 42 (4): 208–11.
4. Davidovič L, Petrovič P, Lotina S, Čolič M, Vukotič A, Neskovič AN. Aortokavalne fistule usled rupture anevrizme abdominalne aorte. *Srbski arhiv za celokupno lekarstvo*. 1997; 125 (11–12): 370–4.
5. Sadraoui A, Philip I, Debauchez M, Ibrahim H, Desmots JM. Diagnostic hemodynamique d'anevrisme de l'aorte abdominale. *Ann Fr Anesth et Reanim* 1994; 13 (3): 403–6.
6. Hoballah JJ, Chalmers RT, Sharp WJ, Kresowik TF, Corson JD. Aortic aneurysm into a retroaortic left renal vein. *Ann Vasc Surg* 1993; 7 (4): 363–7.
7. Potyk DK, Guthrie CR. Spontaneous aortocaval fistula. *Ann Emerg Med* 1995; 25 (3): 424–7.
8. Ghilardi G, Scorza R, Bortolani E, de Mont M, Longhi F, Ruberti U. Primary aortocaval fistula. *Cardio-vasc Surg* 1994; 2 (4): 495–7.

Etika biomedicinske raziskave na ljudeh: nasveti načrtovalcem raziskav in navodilo predlagateljem vlog za etično oceno

Uvod

Mnoge biomedicinske raziskave na zdravih ali bolnih ljudeh so povezane s pomembnimi etičnimi vprašanji in utegnejo biti z etičnega vidika problematične ali celo nesprejemljive, ko kršijo njihove pravice in dostojanstvo, so v nasprotju z njihovimi legitimnimi koristmi ali ogrožajo njihovo zdravje ali celo življenje. Zato je že dolgo predpisano, da mora vsako biomedicinsko raziskavo na ljudeh pred začetkom odobriti neodvisna komisija za medicinsko etiko. Slovenija ima po zaslugi pokojnega akademika prof. dr. Janeza Milčinskega, pa tudi vrste drugih zdravnikov velikega moralnega ugleda, ki so že od petdesetih let dalje skrbeli za etičnost slovenskih medicinskih raziskav, vsega spoštovanja vredno tradicijo (1). Manj je znano, da je naša država kot prva v Evropi (in morda na svetu) imela stalno državno komisijo za medicinsko etiko že od konca sedemdesetih let (2, 3).

Ob vse hitrejšem razvoju biologije in medicine so se začela zastavljati – sicer že od prej znana – etična vprašanja z novo ostrino. K temu je še posebno prispeval nürnberški zdravniški proces, ki je svetovni javnosti razkril hudodelske raziskave nacističnih zdravnikov v nemških koncentracijskih taboriščih. V zadnjih desetletjih so se začela pojavljati tudi nova etična vprašanja, ki jih je sprožila vse večja zavest o tem, da je treba dosledno uveljavljati človekove pravice. Odgovore na ta vprašanja je iskalo več mednarodnih forumov; nastala je vrsta smernic raziskovalcem, pa tudi komisijam za etično ocenjevanje predlogov raziskav. Med temi dokumenti izstopata predvsem dva: Helsinška deklaracija in Oviedska konvencija.

Komisije za medicinsko etiko morajo poskrbeti, da sta načrt in izpeljava raziskave usklajena z načeli *Helsinške deklaracije o biomedicinskih raziskavah* Svetovnega zdravniškega združenja (zadnja revizija iz leta 1996, Somerset West, JAR (4)), od lanskega leta dalje pa še z določili *Konvencije Sveta Evrope za varstvo človekovih pravic in dostojanstva človeškega bitja v zvezi z uporabo biologije in medicine*, sprejete v Oviedu leta 1997 (5), ki jo je podpisala tudi naša država (uporabljata se tudi krajši imeni: Konvencija o človekovih pravicah v zvezi z biomedicino in Oviedska konvencija). Ta dva dokumenta sicer ne spreminjata doslej veljavnih etičnih načel, uveljavljata pa nekaj novih, podrobnejših opredelitev. Zato raziskovalci potrebujejo nove praktične napotke za pripravo vloge za mnenje o etični neoporečnosti predloga raziskave. Ker so raziskave zelo različne, bi bilo nesmiselno uveljavljati enotno, za vse obvezno navodilo. Smernice so zato lahko le okvirne; nekateri elementi vloge pa so vendarle obvezni za vse. V naslednjem besedilu je navedeno vse bistveno, kar naj vsebuje vloga, naslovljena na Državno komisijo za medicinsko etiko; omenjena pa so tudi nekatera na novo definirana etična načela in pravila.

Navodilo je začasno. V dveh letih pričakujemo sprejetje *Dodatnega protokola o biomedicinskih raziskavah* k Oviedski konvenciji, ki bo pravila na tem področju uredil še podrobneje (6). Navodilo izhaja iz dosedanje prakse etičnega ocenjevanja medicinskih

raziskav na človeku v naši državi (3), upošteva pa tudi priporočila (7), sprejeta v delovni skupini za Protokol o biomedicinskih raziskavah k Oviedski konvenciji (ta je komisija Usmerjevalnega odbora za bioetiko pri Svetu Evrope). Obenem je navodilo bolj ali manj skladno tudi z nekaterimi drugimi splošno priznanimi priporočili, npr. s smernicami Royal College of Physicians iz Londona (8), CIOMS in Svetovne zdravstvene organizacije (9, 10), deloma tudi s smernicami Evropskega foruma za dobro klinično prakso (11) in britanskega Sveta za medicinske raziskave (12). Raziskovalci bodo opazili, da so zahteve navodila glede vsebine in oblike vloge nekoliko večje kot v dosedANJI praksi; vendar je to spričo naraščajoče zapletenosti etičnih vprašanj potrebno. Ne glede na to nas k temu zavezujejo navedeni dokumenti, zlasti Oviedska konvencija. Poleg tega je prav, da se pri etičnem ocenjevanju raziskav tudi v formalnem pogledu približamo praksi v deželah z dobro razvito medicinsko etiko (13, 14). Po vstopu v Evropsko zvezo se bomo morali držati tudi nastajajoče podrobne odredbe o dobri klinični praksi pri kliničnem preizkušanju zdravil (15).

Predlagatelj biomedicinske raziskave na ljudeh mora upoštevati naslednja pravila oz. predložiti naslednje podatke:

Odgovorne osebe

Ime vodje raziskave oz. odgovornega raziskovalca in podatek o njegovi strokovni izobrazbi. Priloženi naj bodo njegovi *življenjepisni podatki*, iz katerih naj bo razvidna njegova usposobljenost za predlagano raziskavo. Biomedicinsko raziskavo, v kateri gre za posege na ljudeh, lahko vodi oz. izvaja le zdravnik (ali stomatolog, če gre za stomatološko raziskavo, ali klinični psiholog v primeru raziskave z njegovega področja) z veljavno licenco za opravljanje poklica. To pravilo ne velja za raziskavo na podatkih ali vzorcih tkiv, odvzetih za druge namene, in ne vedno, kadar gre le za besedni stik z vključenimi ljudmi, kot so raziskave na podlagi vprašalnikov ali intervjujev. Vendar je tudi za takšne raziskave potrebno soglasje komisije za medicinsko etiko.

Ime zdravnika, odgovornega za varnost oseb v raziskavi. Ta mora biti usposobljen, da bo ustrezno ukrepal ob medicinskih zapletih, ki se utegnejo pojaviti v zvezi z raziskavo.

Opis raziskave, znanstvena in etična neoporečnost

Popoln *načrt raziskave*, vključno s podrobnim *protokolom*. Če si je predlagatelj že pridobil pozitivno mnenje Komisije o morebitni prejšnji raziskavi, ki se od sedanje po etičnih vidikih le nepomembno razlikuje, naj ga priloži. Navede naj *namen raziskave*; utemeljiti mora, zakaj je potrebna in upravičena raziskava na človeku. *Utemeljitev* mora podpreti s pregledom dovolj sveže znanstvene literature. Priloži naj *recenzijo znanstvene veljavnosti in kvalitete predloga raziskave*, če je bila pridobljena. Priloži naj tudi *povzetek načrta raziskave* v jeziku, ki bo razumljiv članom komisije za medicinsko etiko, ki niso zdravniki. Podrobno naj opiše predvidene *metode in postopke*. Predlagatelj naj oceni tudi *etični vidik raziskave*. Navede naj, kakšne koristi pričakuje od raziskave – za ljudi, vključene v raziskavo, ali samo za znanost – in kakšne so te koristi v primerjavi z neprijetnostmi, ki jih bodo morali pretrpeti vključeni zdravi prostovoljci ali bolniki, še

zlasti v primerjavi s tveganjem škode za svoje zdravje. Razmerje med prvim in drugim je eno od bistvenih meril za etično sprejemljivost raziskave. Posebno vestno in nepristransko je treba opisati nevarnosti in obremenitve takrat, ko ljudje, na katerih se bo opravljala raziskava, *niso sposobni dati veljavne zavestne in svobodne privolitve* (mladoletni otroci, duševno nesposobni, bolniki v urgentnem stanju).

Osebe, povabljene v raziskavo

Predlagatelj mora navesti, od kod in kako bo vabil *ljudi (zdrave ali bolnike) v raziskavo*, in preveriti podatke o tem, po kakšnih merilih bodo izbrani. Povabila ne sme spremljati niti pritisk (kar posebno velja za osebe v odvisnem položaju) niti nepošteno napeljevanje (kot npr. obljubljanje neupravičenih ali nerealnih koristi ali plačila, ki bistveno presega nadomestilo za porabljeni čas ali izgubljeni zaslužek). Navesti je treba predvideno *število* teh oseb (to mora biti zadostno za potrditev znanstvene veljavnosti rezultatov in ne večje, kot je za ta namen potrebno), merila za vključitev, ne vključitev in morebitno izključitev.

Zavestna in svobodna privolitev

Ljudje, ki so povabljeni v raziskavo, morajo biti *primerno in na razumljiv način poučeni o namenu, načrtu in metodah* raziskave. Povedati jim je treba tudi o oceni komisije, ki presoja etično upravičenost raziskave. Posebej pa morajo biti *poučeni o predvidljivih nevarnostih in neprijetnostih*, ki jim jih prinaša raziskava, pa tudi o tem, kako bodo *odškodovani* v primeru, da bi raziskava okvarila njihovo zdravje. Vedeti morajo, da svojo privolitev lahko kadarkoli umaknejo. Zagotoviti jim je treba, da bo varovana *zaupnost* njihovih osebnih podatkov. Vedeti morajo, da je odgovorni nosilec oz. vodja raziskave dolžan, da jih takoj obvesti o morebitni novi nevarnosti, ki se je pokazala med potekom raziskave.

Raziskave, pri katerih bodo opravljeni kakršni koli medicinski posegi na ljudeh, vključno s tistimi, kjer gre le za besedni stik (izpraševanje, ankete), se ne smejo začeti brez *dokumentirane zavestne in svobodne privolitve prizadetih, dane izrecno in posebej za predvideni poseg*. Osebam, povabljenim v raziskavo, je treba povedati, da zaradi zavrnitve ali poznejšega preklica svoje privolitve ne bodo prikrajšane za primerno in pravočasno medicinsko pomoč. Dati jim je treba dovolj časa za premislek.

Na ljudeh, ki *niso sposobni veljavne zavestne in svobodne privolitve* (mladoletni otroci, duševno nesposobni, bolniki v urgentnem stanju), je praviloma mogoče opravljati le takšne raziskave, ki so lahko neposredno koristne za njihovo zdravje. Na takih osebah so dovoljene le raziskave, ki jih ni mogoče opraviti na ljudeh, sposobnih privolitve. Če od vključitve v raziskavo ni mogoče pričakovati neposredne koristi za zdravje takšne osebe, mora raziskava obetati vsaj rezultate, pomembne za znanstveno razumevanje njene bolezni ali zdravstvenega stanja, in potencialno koristne za druge ljudi z enako boleznijo ali zdravstvenim stanjem. Tudi tedaj pa smejo biti obremenitve in nevarnosti, ki jih prinaša raziskava, le minimalne. Nevarnost šteje za minimalno, kadar je poseg na posamezniku lahko povezan samo z zelo blago in prehodno neugodno posledico za zdravje prizadetega. Obremenitev šteje za minimalno, kadar je mogoče pričakovati samo takšne težave ali neprijetnosti, ki jih bo prizadeti občutil kvečjemu kot zelo blage in

kratkotrajne. V teh primerih tudi na račun velike pričakovane koristi tveganja in obremenitve ni dopustno povečati.

Pogoj za vključitev osebe, nesposobne privolitve, je soglasje njenega zakonitega varuha. Prizadeto osebo pa je treba v največji meri, ki jo dopušča njeno razumevanje, seznaniti s predvidenim posegom in ji dati priložnost, da ga zavrne. Zavrnitev je treba spoštovati.

Bolnika v urgentnem medicinskem stanju, ki zaradi narave svojega stanja ni sposoben privoliti, je praviloma mogoče vključiti v raziskavo šele potem, ko so bili po verjetni opredelitvi bolnika vprašani njegovi bližnji. Če se zdi, da bi bolnik vključitvi nasprotoval, je treba od tega odstopiti. Tudi raziskave na bolnikih v urgentnih stanjih so upravičene samo pod pogojem, da obetajo vsaj rezultate, pomembne za znanstveno razumevanje njihove bolezni ali zdravstvenega stanja in potencialno koristne za druge ljudi z enako boleznijo ali zdravstvenim stanjem. Pogoj je tudi pisno soglasje zakonito določenega bolnikovega zastopnika k posegu, ki mora biti podrobno opredeljen.

Skrb za varnost in koristi oseb v raziskavi

Opis *narave in verjetnosti predvidljivega tveganja za zdravje* udeležениh oseb in opis ukrepov za preprečevanje oz. ublažitev posledic neugodnih dogodkov. Predlagatelj mora opisati tudi ukrepe za nadzor nad potekom raziskave, za ugotavljanje nepredvidenih dogodkov in za reagiranje nanje. Če narava raziskave in nevarnost neugodnih pojavov narekujeta posebno pozorno spremljanje poteka, naj navede tudi merila za spremembo protokola oz. prekinitev raziskave. Zavezati se mora, da bo o resnih neugodnih dogodkih med raziskavo brez odlašanja obvestil komisijo za medicinsko etiko, ki je protokol odobrila.

Glede vključevanja *žensk v rodni dobi* – zdravih ali bolnih prostovoljk – v raziskave, kjer gre za *nevarnost mutacij oz. teratogenosti*, veljajo naslednja načelna stališča: če je mogoče, naj se ženske v rodni dobi ne vključujejo v raziskave, ki so povezane s tveganjem mutagenih oz. teratogenih okvar. To ne velja za primere, ko bi z izključitvijo prizadeli pravice in koristi žensk (npr. bolnic, ki bi jim raziskava lahko koristila). Neposredno pred vstopom v raziskavo je treba uporabiti dovolj občutljivo in zgodnjo metodo ugotavljanja oz. izključevanja morebitne nosečnosti, razen če le-ta po izjavi prostovoljke ne prihaja v poštev. Zdrave ali bolne prostovoljke morajo v času tveganja uporabljati eno od zanesljivih kontracepcijskih metod ali se zateči k spolni vzdržnosti.

Če je predvidena *primerjalna skupina bolnikov* na placebo ali zdravljena drugače oz. nezdravljena, je treba potrebnost take skupine utemeljiti. Poskrbeti je treba, da se zaradi odtegnitve aktivnega zdravljenja ne prizadene škoda zdravju bolnikov v taki skupini. Če naj bi bila primerjalna skupina zdravljena na drug način, je treba zagotoviti, da bo to zdravljenje glede na priznana pravila medicinske stroke in razpoložljivost metod in sredstev najustreznejše. Interesi bolnikov v primerjalni skupini ne smejo biti prizadeti bolj, kot utegne biti sprejemljivo glede na pričakovano korist raziskave tudi za to skupino.

Zaupnost osebnih podatkov in upravičenost do vpogleda v rezultate

Predlagatelj se mora zavezati, da bo poskrbel za *varovanje zaupnosti osebnih medicinskih podatkov* ljudi v raziskavi, kakor tudi drugih njihovih osebnih podatkov, ki jih bodo on sam in sodelavci dobili med raziskavo. Kadarkoli je mogoče, je treba osebne podatke v čim zgodnejši fazi raziskave anonimizirati (zabrisati njihovo identiteto). Če to ni mogoče, je uporaba neanonimnih podatkov mogoča le s privolitvijo lastnika podatkov in za namen, ki ga je lastnik odobril.

Raziskava na *osebnih medicinskih podatkih* (npr. iz zdravstvene dokumentacije ali na shranjenih vzorcih krvi ali tkiv) je *brez privolitve* njihovih lastnikov dopustna le izjemoma, in to pod naslednjimi pogoji: da prizadeti niso izrecno nasprotovali; da kljub velikemu trudu ne bi bilo mogoče poiskati lastnikov in si pridobiti njihove privolitve; da gre za znanstveni projekt, ki ga je odobrilo Ministrstvo za zdravstvo ali njegov pooblaščen organ in ki je potreben zaradi varovanja javnega zdravja. Tudi v teh primerih se podatki ne smejo uporabiti na način, ki bi omogočil prepoznavo njihovih lastnikov v javnosti.

Osebe, ki sodelujejo v raziskavi, so upravičene do *vpogleda v podatke o svojem zdravju*, pridobljene med raziskavo. Izjemoma je mogoče zahtevani vpogled zavrniti, kadar je to v interesu preiskovane osebe (npr. kadar gre za nepričakovano odkritje resne bolezni, ki se bo razvila v prihodnosti in za katero ni uspešnega zdravljenja). Prostovoljci, ki so sodelovali v raziskavi, imajo pravico, da izvedo za *glavne rezultate* te raziskave.

Finančni vidiki raziskave in odškodninsko zavarovanje

Vloga naj vsebuje podatek o *naročniku in plačniku* raziskave. Navesti je treba višino morebitnega *denarnega nadomestila*, ki bo ponujeno sodelujočim osebam. Skromno denarno nadomestilo za izgubljeni čas in za neprijetnosti, povezane s sodelovanjem v raziskavi, etično ni sporno; denarna izplačila ali druge ugodnosti pa nikakor ne smejo biti tolikšne, da bi vplivale na svobodo privolitve. Dovoljeno je poravnati tudi dejanske stroške ali izgubo zaslužka zaradi sodelovanja v raziskavi. Če pa gre za opravilno nesposobno osebo, niso dovoljena nikakršna denarna nadomestila njenemu zakonitemu varuhu.

Odgovornost raziskovalca mora biti odškodninsko zavarovana za primer škode na zdravju ali smrti zaradi postopkov v raziskavi. Vloga mora vsebovati *dokazilo o odškodninskem zavarovanju* (kopijo zavarovalne police), pa tudi *zagotovilo o poravnavi stroškov zdravljenja*, razen če gre za bolnike, ki so že sicer ustrezno zavarovani (kot za primer nezgod pri zdravljenju). Pri raziskavah, ki ne prinašajo več kot le minimalno tveganje škode za zdravje, posebno zavarovanje ni potrebno.

Etično ocenjevanje pri drugih komisijah

Predlagatelj naj navede, ali je raziskava že bila predložena kakšni *drugi komisiji za medicinsko etiko* in kakšno odločitev je komisija sprejela. Če gre za večcentrično raziskavo, ki je zasnovana v drugi državi in od tam tudi vodena, mora predlagatelj podati

dokumentirano izjavo, da je bila raziskava etično ocenjena kot sprejemljiva *tudi v tisti državi*.

Po uveljavljeni praksi vse predloge raziskav na ljudeh, ki jih financira Ministrstvo za znanost in tehnologijo, ocenjuje Državna komisija za medicinsko etiko. Enako velja za raziskave, ki so del magistrske ali doktorske naloge, in za vse raziskave, ki naj bi potekale v več centrih in več državah. Državna komisija je pristojna tudi za vse raziskave, ki prinašajo posebno občutljiva etična vprašanja ali vprašanja, ki so pomembna za vso državo, in za raziskave, glede katerih člani področnih komisij ne dosežejo soglasne opredelitve. Državni komisiji je mogoče nasloviti morebitne pritožbe na odločitve področnih komisij.

Izjave odgovornih in sodelujočih

Predstojnik ustanove ali oddelka, na katerem bo tekla raziskava, ali strokovni predstojnik ali mentor odgovornega raziskovalca mora podati izjavo, da so vključeni raziskovalci usposobljeni za delo v zvezi z raziskavo, in posebej, da so zmožni pravočasno *prepoznati* morebitne *zaplete*, ki bi lahko ogrožali zdravje ali življenje oseb v poskusu, in da so zmožni pravilno ukrepati; da je na ustanovi poskrbljeno za strokovnost dela in varnost oseb v raziskavi; da bo nadziral raziskovalce, da se bodo držali načel Helsinške deklaracije o biomedicinskih raziskavah na človeku, Konvencije Sveta Evrope o varstvu človekovih pravic in dostojanstva človeškega bitja v zvezi z uporabo biologije in medicine (Oviedske konvencije) in načel slovenskega Kodeksa medicinske deontologije.

Odgovorni raziskovalec mora dati izjavo, da se bo držal načel Helsinške deklaracije o biomedicinskih raziskavah na človeku, določil Oviedske konvencije in načel slovenskega Kodeksa medicinske deontologije. Navede naj možne konflikte interesov (npr. finančni interes za določen izid raziskave).

Vloga mora vsebovati *obrazec izjave o zavestni in svobodni privolitvi sodelujočih* zdravih oseb ali bolnikov v raziskavi, ki jo bodo podpisovali preiskovanci (ali njihovi zakoniti zastopniki, če gre za osebe, ki niso sposobne samostojne privolitve) po *primerni in razumljivi ustni in pisni poučitvi* o morebitnih koristih, neprijetnostih in tveganjih (navedenih na istem obrazcu ali na posebnem pojasnilu za sodelujoče prostovoljce). Ta izjava (ki jo sopodpiše raziskovalec) ima lastnosti pogodbe med raziskovalcem in osebo (bolnikom) v raziskavi. V njej mora biti zapisano, da oseba v raziskavi *lahko katerikoli trenutek odstopi*, ne da bi to imelo zanj kakršnekoli neugodne posledice. Zapisano mora biti tudi, kje lahko oseba v raziskavi dobi nujno medicinsko pomoč v primeru resnega neugodnega pojava.

Prostovoljke v rodni dobi (zdrave ali bolne) v raziskavah, kjer obstaja nevarnost mutagenosti ali teratogenosti, morajo biti o tveganosti zanositve dovolj skrbno poučene; podati morajo izjavo o tem, da se bodo zavarovale pred zanositvijo, vse dokler ne mine nevarnost učinkov te vrste na plod. Vloga naj v tem primeru vsebuje obrazec take izjave.

Vlogo podpiše predlagatelj, ki je odgovoren za raziskavo. Vloga naj bo tudi datirana z dnem, ko bo oddana na pošto oz. izročena osebno na sedež komisije. Dokumenti naj bodo predloženi v dveh izvodih.

Spremembe protokola, neugodni dogodki, končno poročilo

Odgovorni raziskovalec si mora za vsako spremembo protokola, ki utegne vplivati na etični vidik (že odobrene) raziskave, pridobiti soglasje Komisije. Brez odlašanja mora Komisijo obvestiti o vseh resnih neugodnih dogodkih (poslabšanje zdravja ali smrt oseb v raziskavi), ki utegnejo biti povezani s postopki v raziskavi. Komisijo mora obvestiti tudi o predčasni prekinitvi raziskave in razlogih zanjo, enako tudi, če se je raziskava končala z negativnim rezultatom (ni potrdila delovne hipoteze). Pri raziskavah, ki so povezane z večjimi tveganji, lahko komisija zahteva tudi končno poročilo.

Državna komisija za medicinsko etiko zaseda enkrat na mesec (razen v juliju in avgustu). Vloge, ki prispejo vsaj teden pred sejo, so navadno obravnavane še isti mesec. Predlagatelji praviloma niso vabljeni na sejo. Podatki o vlogi in podrobnosti iz razprave o njej so zaupni. Vloga se shrani v arhiv. Kadar ni potrebna zunanja recenzija, predlagatelj lahko pričakuje odgovor Komisije v 3–5 tednih. Na negativno mnenje se lahko Komisiji pritoži. Druga zavrnitev (če predlagatelj ne upošteva nasvetov Komisije) je dokončna. Poštni naslov za vloge je: Državna komisija za medicinsko etiko, Inštitut za klinično nevrofiziologijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana. Vlagatelji lahko dobijo opomnik za sestavljanje vloge po elektronski pošti na naslovu: tone.zakelj@uikn.mf.uni-lj.si

Za Državno komisijo za medicinsko etiko
akad. prof. dr. Jože Trontelj, predsednik

Literatura

1. Milčinski J. *Medicinska etika in deontologija. Razprave in članki*. Ljubljana: Dopisna delavska univerza Univerzum, 1982: 195–202.
2. Rainer S. Slovenska bioetika skozi čas. *Unesco glasnik* 1995; 48: 2.
3. Milčinski J. Deklaracija iz Helsinkov. Priporočila za zdravnike pri biomedicinskem raziskovanju na ljudeh. *Zdrav Vestn* 1978; 47: 1–4.
4. World Medical Association Declaration of Helsinki: *Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects*. Adopted by the 18th WMA Assembly, Helsinki, Finland, June 1964. Amended by the 29th WMA Assembly, Tokyo, Japan, October 1975; 35th WMA Assembly, Venice, Italy, October 1983; 41st WMA Assembly, Hong Kong; and the 48th WMA Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996.
5. *Konvencija za varstvo človekovih pravic in dostojanstva človeškega bitja v zvezi z uporabo biologije in medicine: Konvencija o človekovih pravicah v zvezi z biomedicino*. Svet Evrope, Strasbourg, Francija, december 1996, Oviedo, Španija, april 1997.
6. *Draft Protocol on biomedical research, to the Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine*. CDBI-CO-GT2 (98) 4 Revised 2. Strasbourg: Council of Europe, Steering Committee on Bioethics, 1998: 1–12.
7. Povi Riis. *Ethical review of biomedical research in Europe: Suggestions for best national practices*. Council of Europe, CDBI-CO-GT2 (98) 3 Revised 1, Strasbourg: Council of Europe, Steering Committee on Bioethics, 1998: 1–21.
8. *Guidelines on the practice of ethics committees in medical research involving human subjects*. Third edition. London: Royal College of Physicians, 1996.
9. *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects*. Geneva: Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS), in collaboration with the World Health Organization (WHO), 1993.

10. *International guidelines for ethical review of epidemiological studies*. Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS), Geneva 1991.
11. Guidelines and recommendations for European ethics committees. European Forum for Good Clinical Practice (Associate Member, CIOMS). Revised edition, 1997: 1–20.
12. *MRC guidelines for good practice in clinical trials*. London: Medical Research Council, 1998: 1–47.
13. Venables S. *Survey of the procedures for ethical review in the Council of Europe member states*. CDBI-CO-GT2 (98) 1. Strasbourg: Council of Europe, Steering Committee on Bioethics, 1998: 1–34.
14. International conference on harmonisation of technical requirements for the registration of pharmaceuticals for human use (ICH). *Guideline for guidance on good clinical practice* (CPMP/ICH/135/95), 1 May 1996.
15. *Proposal for a European Parliament and Council Directive on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use* (COM(97) 369 final – 97/0197 COD).