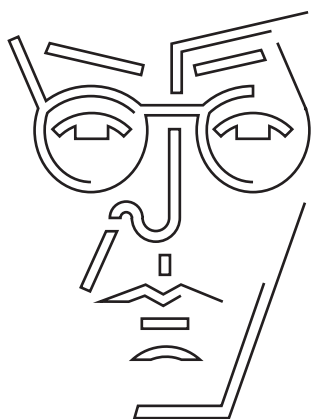


UNIVERZA V LJUBLJANI
Medicinska fakulteta
Katedra za interno
medicino



Izbrana poglavja iz interne medicine

Urednika
ZLATKO FRAS
in MITJA KOŠNIK



Izbrana poglavja iz interne medicine

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.1/.4(082)

IZBRANA poglavja iz interne medicine : [strokovna monografija] /
urednika Zlatko Fras in Mitja Košnik. - Ljubljana : Medicinska fakulteta,
Katedra za interno medicino : Slovensko zdravniško društvo, 2019

ISBN 978-961-267-166-2 (Medicinska fakulteta)

1. Fras, Zlatko

COBISS.SI-ID 302364928

ISBN 978-961-267-166-2



9 789612 671662

UNIVERZA V LJUBLJANI
Medicinska fakulteta
Katedra za interno
medicino



Izbrana poglavja iz interne medicine

Urednika
ZLATKO FRAS
in MITJA KOŠNIK

IZBRANA POGLAVJA IZ INTERNE MEDICINE

strokovna monografija

Urednika

Zlatko Fras
Mitja Košnik

Recenzenti

Borut Štabuc
Matija Tomšič
Samo Zver

Lektoriranje

Katarina Faganel

Založnika

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani – Katedra za interno medicino
Slovensko zdravniško društvo

Leto izdaje

2019

Naklada

500 izvodov

Oblikovanje

Bela design, Ljubljana

Priprava za tisk

Zdravko Topolnjak

Tisk

Nonparel, Škofja Loka

KAZALO

I. AKTUALNE TEME	13
EKSTAZI	
Miran Brvar	15
KAKO ZDRAV JE ŠPORT: ASTMA PRI PLAVALCIH	
Robert Marčun	23
ČLOVEK NI NOČNA ŽIVAL (KAKO PREŽIVETI DEŽURSTVO)	
Kristina Ziherl	31
PREOBČUTLJIVOST ZA RENTGENSKA KONTRASTNA SREDSTVA	
Mitja Košnik, Peter Kopač, Mihaela Zidarn	37
VOTLA VENA IN NADOMEŠČANJE TEKOČINE	
Hugon Možina	43
II. ENDOKRINOLOGIJA IN DIABETES	47
ENDOKRINOLOGIJA JEZIKA	
Mojca Jensterle Sever, Andrej Janež	49
AMIODARON IN ŠČITNICA	
Simona Gaberšček	55
ZDRAVLJENJE Z RADIOAKTIVNIM JODOM	
Katja Zaletel	61
PASTI SODOBNEGA ANTIHIPERGLIKEMIČNEGA ZDRAVLJENJA	
Draženka Pongrac Barlovič	67
UREJANJE GLIKEMIJE PRI HOSPITALIZIRANEM BOLNIKU	
Vilma Urbančič-Rovan	75
OBRAVNAVA BOLNIKA S HIPERGLIKEMIJO V URGENTNI AMBULANTI	
Nadan Gregorič	83
III. GASTROENTEROLOGIJA, ENDOKRINOLOGIJA IN DIABETES	89
NOVOSTI V ZDRAVLJENJU GASTROEZOFAGEALNE REFLUKSNE BOLEZNI	
Jan Drnovšek, Borut Štabuc	91
ŽOLČNI KAMNI	
Sanjo Finderle, Borut Štabuc, Samo Plut	97
FEKALNA INKONTINENCA IN UČENJE PRAVILNE UPORABE MIŠIČ	
MEDENIČNEGA DNA Z BALONOM	
Matjaž Koželj	105
KRVAVITVE IZ SPODNJIH PREBAVIL	
Tajda Košir Božič, Jan Drnovšek, Lojze Šmid	111

IV. HEMATOLOGIJA	115
NUJNA STANJA V ERITROCITNI CELIČNI VRSTI	
Matevž Škerget, Mojca Dreisinger	117
NUJNA STANJA V LEVKOCITNI CELIČNI VRSTI	
Barbara Skopec, Luka Čemažar	127
NUJNA STANJA V HEMOSTAZI	
Karla Rener, Gaja Cvejić Vidali	133
KDAJ V HEMATOLOŠKEM LABORATORIJU IZSLEDEK OPOZARJA NA NUJNO STANJE?	
Helena Podgornik	141
V. KARDIOLOGIJA IN VASKULARNA MEDICINA	147
SRČNO POPUŠČANJE PRI ODRASLIH BOLNIKI S PRIROJENIMI SRČNIMI NAPAKAMI	
Mirta Koželj	149
PRIPOROČILA ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV Z MIOKARDITISOM	
Andreja Černe Čerček	157
BOLNIK S TAHIKARDIJO V AMBULANTI DRUŽINSKEGA ZDRAVNIKA	
Matjaž Šinkovec	163
SODOBNI IZZIVI FARMAKOTERAPIJE PRI PREPREČEVANJU ZAPLETOV Z ATEROSKLEROZO	
POGOJENIH BOLEZNI SRCA IN ŽILJA	
Zlatko Fras	167
LEDVIČNA FUNKCIJA IN ARTERIJSKA HIPERTENZIJA	
Jana Brguljan Hitij, Teja Oblak	189
POMEN SRČNEGA UTRIPA PRI ZDRAVLJENJU ARTERIJSKE HIPERTENZIJE	
Primož Dolenc, Jana Brguljan Hitij	195
PRISTOP K BOLNIKU S SUMOM NA VENSKO TROMBOZO	
Jovana Nikolajević Starčević, Marko Miklič, Matija Kozak	201
BOLNIK Z VENSKO TROMBOZO – OD DIAGNOSTICIRANJA DO	
DOLGOTRAJNEGA ZDRAVLJENJA	
Tjaša Vižintin Cuderman	213
POSEBNOSTI ZDRAVLJENJA VENSKIH TROMBEMBOLIZMOV PRI BOLNIKI Z RAKOM	
Gregor Tratar	221
VI. NEFROLOGIJA	227
OPREDELITEV PROTEINURIJE IN VRSTE PROTEINURIJE	
Andreja Aleš Rigler	229
PRISTOP K BOLNIKU S PROTEINURIJO	
Nuša Avguštin Rotar	235
VII. PALIATIVNA MEDICINA	241
PRAVOČASNA PREPOZNAVA IN VKLJUČITEV BOLNIKA V PALIATIVNO OSKRBO	
STA TEMELJ KAKOVOSTNE OSKRBE V ZADNJEM OBDOBJU ŽIVLJENJA	
Jana Harej Figelj, Matjaž Figelj	243

NAČRTOVANJE MEDICINSKIH UKREPOV V ZADNJEM OBDOBJU ŽIVLJENJA:	
ALI JE BOLNIŠNICA PRIMERNO MESTO ZA UMIRANJE?	
Urška Lunder	249
VIII. PULMOLOGIJA	255
ELEKTRONSKE CIGARETE: ALI BO KONEC EPIDEMIJE S KAJENJEM	
POVEZANIH BOLEZNI?	
Mihaela Zidarn	257
PREDSTAVITEV NOVIH SLOVENSКИH STROKOVNIH PRIPOROČIL	
ZA ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA	
Martina Vrankar	265
PLJUČNA HIPERTENZIJA – NOVOSTI V DEFINICIJI, KLASIFIKACIJI IN ZDRAVLJENJU,	
POMEMBNE ZA ZDRAVSTVENE TIME OD PRIMARNE DO TERCJARNE RAVNI	
Polona Mlakar, Barbara Salobir	273
CEPLJENJE KRONIČNIH PLJUČNIH BOLNIKOV	
Katarina Osolnik	281
IX. REVMA TOLOGIJA	285
IgA-VASKULITIS	
Jaka Ostrovršnik, Alojzija Hočev ar	287
PROTIN	
Jelka Kramarič, Katja Perdan Pirkmajer	291

SEZNAM AVTORJEV

- Dr. Andreja Aleš Rigler, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Nuša Avguštin Rotar, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, SI-1525 Ljubljana, Slovenija
- Doc. dr. Jana Brguljan Hitij, dr. med., Klinični oddelek za hipertenzijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Miran Brvar, dr. med., Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Gaja Cvejić Vidali, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Luka Čemažar, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Dr. Andreja Černe Čerček, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Mag. Primož Dolenc, dr. med., Klinični oddelek za hipertenzijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana
- Mojca Dreisinger, dr. med., Oddelek za hematologijo in hematološko onkologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, SI-2000 Maribor
- Asist. Jan Drnovšek, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Sanjo Finderle, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana
- Mag. Matjaž Figelj, dr. med., Splošna bolnišnica "Dr. Franca Derganca" Nova Gorica, Ul. Padlih borcev 13a, SI-5290 Šempeter pri Gorici
- Prof. dr. Zlatko Fras, dr. med., Center za preventivno kardiologijo, Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

- Prof. dr. Simona Gaberšček, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Dr. Nadan Gregorič, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Jana Harej Figelj, dr. med., Zdravstveni dom Osnovno varstvo Nova Gorica, Rejčeva ulica 4, SI-5000 Nova Gorica
- Dr. Alojzija Hočevnar, dr. med., Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Andrej Janež, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Mojca Jensterle Sever, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Asist. Peter Kopač, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik
- Tajda Košir Božič, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana
- Prof. dr. Mitja Košnik, dr. med., višji zdravstveni svetnik, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Matija Kozak, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Prim. Matjaž Koželj, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana
- Prof. dr. Mirta Koželj, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Jelka Kramarič, dr. med., Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana

Urška Lunder, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik

Doc. dr. Robert Marčun, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik

Marko Miklič, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana

Asist. dr. Polona Mlakar, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana

Asist. dr. Hugon Možina, dr. med., Internistična prva pomoč, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana

Dr. Jovana Nikolajević Starčević, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana

Teja Oblak, dr. med., Klinični oddelek za hipertenzijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana

Prim. Katarina Osolnik, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik

Dr. Jaka Ostrovršnik, dr. med., Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana

Doc. dr. Katja Perdan Pirkmajer, dr. med., Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana

Samo Plut, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana

Prof. dr. Helena Podgornik, univ. dipl.inž. kem. inž., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana

Doc. dr. Draženka Pongrac Barlovič, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Karla Renner, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana

Doc. dr. Barbara Salobir, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana

Dr. Barbara Skopec, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana

- Prof. dr. Matjaž Šinkovec, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana;
Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Dr. Matevž Škerget, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Doc. dr. Sabina Škrget, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik
- Asist. dr. Lojze Šmid, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Dr. Tjaša Vižintin Cuderman, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Doc. dr. Martina Vrankar, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Borut Štabuc, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Vilma Urbančič, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Gregor Tratar, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Doc. dr. Katja Zaletel, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Doc. dr. Mihaela Zidarn, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Kristina Ziherl, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik



1/

AKTUALNE TEME

EKSTAZI

Ecstasy

MIRAN BRVAR

IZVLEČEK

Ekstazi so tabletki, ki vsebujejo 3,4-metilendioksimetamfetamin (MDMA). MDMA se vse pogosteje uporablja tudi v obliki kristalov. Ekstazi je ena izmed najpogosteje uporabljenih prepovedanih drog v Sloveniji in v Evropi. Ekstazi spodbuja evforijo in željo po druženju ter uživalcu da občutek energije. Znaki zastrupitve z MDMA so posledica prevelike spodbude simpatičnega živčevja in se kažejo z midriazo, anksioznostjo, agitiranostjo in tahikardijo. Bolniki lahko utrpijo tudi epileptične krče in serotoniniski sindrom. Pri rednih uporabnikih MDMA so potrdili okvaro serotoniniskih nevronov, ki so pomembni pri številnih kognitivnih funkcijah. Okvare možganov pri uživalcih MDMA so hujše ob hkratnem uživanju drugih sintetičnih stimulanov in konoplje.

Ključne besede: MDMA, ekstazi, zastrupitev, serotoniniski sindrom.

ABSTRACT

Ecstasy is a pill containing 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). MDMA is increasingly used in crystal form. Ecstasy is one of the most commonly used illicit drugs in Slovenia and Europe. Its desired effects include euphoria, empathy, pleasure and increased energy. Ecstasy overdose results in sympathomimetic syndrome, most commonly with dilated pupils, anxiety, agitation and tachycardia. Seizures and serotonin syndrome may develop. Serotonergic neuronal damage has been confirmed in regular ecstasy users. Brain damage in ecstasy users is more severe while simultaneously using other synthetic stimulants and cannabis.

Keywords: MDMA, ecstasy, poisoning, serotonin syndrome.

UVOD

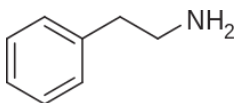
Ekstazi vsebuje 3,4-metilendioksimetamfetamin (MDMA). MDMA uvrščamo med entaktogene droge, ki spodbujajo evforijo in željo po druženju ter uživalcu dajo tudi občutek energije (1). S 30-letnim raziskovanjem uživanja ekstazija potrjujejo njegovo dolgoročno škodljivost, saj imajo uživalci ekstazija dokazane okvare možganov, medtem ko se razpravljanje o uživanju ekstazija in kronični nevrotoksičnosti MDMA nadaljujejo.

KAJ JE EKSTAZI

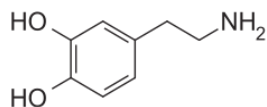
Ekstazi so tabletki, ki vsebujejo različne količine MDMA. MDMA je derivat fenetilamina in ga uvrščamo v veliko družino molekul z imenom fenetilamini. Fenetilamin je organska molekula-

la, ki temelji na aminokislini fenilalanin in nastane z njeno dekarboksilacijo. Sestavljena je iz aromatskega obroča, stranske verige iz dveh ogljikov in končne aminske skupine (Slika 1a).

a) fenetilamin



b) dopamin

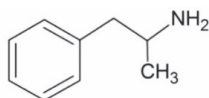


Slika 1. Kemijska struktura fenetilamina (a) in dopamina (b).

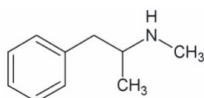
Fenetilamin je naravna spojina, ki je zelo podobna molekuli dopamina (Slika 1b) in se hitro presnovi z monoaminooksidazo v fenilocetno kislino. Zanimivo je, da zelo majhna strukturna sprememba molekule fenetilamina pomembno spremeni njeno delovanje na živčni sistem (2). Za večji stimulatorni učinek fenetilaminov je najbolj primerna amfetaminska struktura, sestavljena iz nespremenjenega aromatskega obroča in iz stranske verige z dodano metilno skupino na ogljikov atom na položaju alfa ter z nespremenjeno končno aaminsko skupino (Slika 2a). Metilna skupina na ogljikovem atomu na položaju alfa namreč takšne derivate fenetilamina zaščiti pred razgradnjo z encimom monoaminooksidazo. Z dodatkom še ene metilne skupine na končno aaminsko skupino amfetamina dobimo metamfetamin, ki je dvakrat učinkovitejši stimulans od amfetamina (Slika 2b) (2).

S substitucijami na aromatskem obroču fenetilamina dosežemo povečano sproščanje serotonina iz živčnih končičev ali neposredno spodbujanje serotoninских receptorjev, s čimer iz-
zovemo psihoaktivne učinke. Halucinogeni 3,4-metilendioksimetamfetamin (MDMA, ekstazi) dobimo z dodatkom metilendioksi skupine na ogljikova atoma, ki sta v aromatskem obroču na položajih 3 in 4 (Slika 2c) (2).

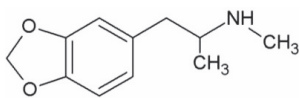
a) amfetamin



b) metamfetamin



c) 3,4-metilendioksimetamfetamin



Slika 2. Kemijska struktura amfetamina (a), metamfetamina (b) in 3,4-metilendioksimetamfetamina (MDMA) (c).

ZGODOVINA

MDMA so prvič sintetizirali leta 1914 in ga patentirali kot zdravilo za zmanjševanje teka. Ponovno so ga odkrili v 70. letih prejšnjega stoletja. S pridom so ga uporabljali v psihoterapiji, saj naj bi olajšal terapevtsko komunikacijo in bolnikovo »samozavedanje«. Kot rekreativna droga je postal popularen v 80. letih (3). Ekstazi uživajo v diskotekah, klubih in na plesih, t. i. rejvih, ker daje občutek izjemne energije, poveča budnost, povzroča privzdignjenost in boljše zaznavanje ter zmanjšuje utrujenost. V ZDA so ga sprva uživali zaradi povečanega občutka intimnosti, topline, bližine in povezanosti z drugimi. Ekstazi namreč odstrani zavore pri sporazumevanju, zato postanemo bolj odkriti, samozavestni in brez strahu. V 90. letih se je plesna uporaba ekstazija razširila tudi v ZDA.

Ob začetku novega tisočletja se je popularnost rejvov sicer nekoliko zmanjšala, a so se hkrati pojavila poročila o smrtnih primerih in poznih posledicah uživanja ekstazija ter številne nove psihoaktivne snovi, ki so bile neredko primešane oz. dodane tabletkam ekstazija, zato se je priljubljenost ekstazija postopno zmanjšala. V zadnji letih v Sloveniji in drugih državah EU opažamo ponoven porast uživanja ekstazija in s tem tudi števila zastrupitev (4). V tujini in v Sloveniji poročajo tudi o vse bolj popularnem uživanju MDMA v obliki kristalov, ki jih imenujejo Molly (ZDA) in Mandy (Velika Britanija), ter o razlikovanju med uživalci MDMA v obliki kristalov in uživalci tablet ekstazija, čeprav gre kemijsko za enako snov (4). Uživalci MDMA v kristalih se želijo izogniti stigmi uživanja ekstazija, menijo, da je kristalni MDMA bolj varen in prijeten, in močno podcenjujejo njegove neugodne učinke (4). Kristali MDMA naj bi bili bolj »čisti« in naj bi vsebovali večji delež MDMA kot tablete ekstazija, ki vsebujejo vsaj še polnila, verjetno nečistoče in morda tudi druge droge (5). Uporabniki odmerke MDMA v obliki kristalov pripravijo običajno doma. Odmerek zavijejo v cigaretni papir (t. i. rizlo) in ga nato zaužijejo na zabavi (t. i. bombice) (5). MDMA v obliki kristalov oz. prahu lahko tudi njuhajo (5).

V mesečnih poročilih Sistema za zgodnje opozarjanje na pojav NPS (Nacionalni inštitut za javno zdravje) so od decembra 2018 do marca 2019 poročali o 45 analiziranih vzorcih drog z MDMA, ki so jih uporabniki prinesli na njihove »info točke«. V 15 analiziranih primerih je bil MDMA v obliki kristalov (30 % prinesenih vzorcev MDMA), ki so v povprečju vsebovali 90 % MDMA (mediana koncentracije MDMA je bila 95 %, najmanjša koncentracija MDMA 43 % in največja koncentracija MDMA 99 %). Kar 30 analiziranih vzorcev so bile tablete ekstazija, ki so v povprečju vsebovale 188 mg MDMA (mediana vsebnosti MDMA je bila 177 mg, najmanjša vsebnost 126 mg MDMA in najvišja 285 mg MDMA) (Vir: Sistem za zgodnje opozarjanje na pojav NPS, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, DrogArt).

MDMA uživajo tudi umetniki, športniki in »psihoterapevti«.

DELOVANJE EKSTAZIJA

MDMA povzroči sproščanje dopamina, noradrenalina in serotonina iz živčnih končičev v možganih ter v manjši meri zavira njihov ponovni privzem v živčne končiče preko njihovih prenašalcev (1). MDMA povzroči sproščanje serotonina v možganih pri desetkrat nižji koncentraciji kot sproščanje dopamina ali noradrenalina (1), zato je stimulativni učinek MDMA desetkrat manjši od učinka amfetamina. Simpatikomimetični učinek nizkih odmerkov MDMA je blag, a lahko pri uporabi velikih odmerkov MDMA postane podoben učinku amfetamina in povzroči smrt uživalca (1).

OBLIKE IN UŽIVANJE EKSTAZIJA

MDMA uporabljajo v obliki tablet (ekstazi), na voljo pa je tudi v prahu in v kristalni obliki. Na trgu se nenehno pojavljajo nove tablete ekstazija, ki so različnih barv, oblik in logotipov ter z različno vsebnostjo MDMA. Tablete ekstazija vsebujejo različne količine MDMA. Običajno ena tabletko vsebuje 50–200 mg MDMA (1), a se v zadnjih letih količina MDMA v tabletkah ekstazija povečuje (6). V Ljubljani je leta 2019 tabletko ekstazija vsebovala že 265 mg MDMA (Vir: Sistem za zgodnje opozarjanje na pojav NPS, Nacionalni inštitut za javno zdravje).

Uživalci MDMA običajno zaužijejo, lahko pa ga uporabijo tudi rektalno ali ga njuhajo. Vodotopnost MDMA omogoča tudi intravensko vbrizganje. Želeni učinek se navadno pojavi po zaužitju vsaj 75 mg MDMA, priporočeni odmerek pa je 1–1,5 mg/kg telesne teže. Tako je običajni

odmerek 50–150 mg MDMA. Ko začne želeni učinek popuščati, uporabniki zaužijejo nov odmerek. Smrtne primere opisujejo ob zaužitju 300 mg MDMA, a na kritično velikost odmerka vplivajo številni dejavniki, kot sta individualna občutljivost in telesna dejavnost.

MDMA začne delovati 30–60 minut po zaužitju in doseže vrh po 1–2 urah (ob zaužitju 1,5 mg/kg). Deluje 3–4 ure, tudi do 8 ur (7).

EPIDEMIOLOGIJA

MDMA je ena najpogostejše uporabljanih prepovedanih drog. Evropski center za spremljanje drog in zasvojenosti z drogami (EMCDA) v poročilu za leto 2018 navaja, da je v Evropski uniji v zadnjem letu MDMA zaužilo 2,6 milijona odraslih v starosti 15–64 let (0,8 %), kadar koli v življenju pa 13,5 milijona oz. 4,1 % prebivalcev EU. V raziskavi NIJZ iz leta 2012 so ugotovili, da je v Sloveniji ekstazi kadar koli v življenju uporabilo 2,1 % odraslih v starosti 15–64 let (moški 2,7 %, ženske 1,4 %).

V poročilu EMCDA za leto 2018 navajajo, da naj bi v EU MDMA v zadnjem letu zaužilo 1,8 % mladih v starosti 15–34 let. Raziskava Kliničnega inštituta za medicino dela, prometa in športa UKC Ljubljana v sklopu raziskave ESPAD (angl. European School Survey Project on Alcohol and Other Drug) je leta 2015 pokazala, da je ekstazi kadar koli v življenju uporabilo 2,2 % 15-letnikov in 16-letnikov. Na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje so leta 2018 v sklopu raziskave HBSC (angl. Health Behavior in School-Aged Children) ugotovili, da je ekstazi poskusilo (kadar koli v življenju) kar 4,6 % 17 let starih mladostnikov (fantje 6,0 %, dekleta 3,2 %). Udeleženci nočnega klubskega življenja so v raziskavi nevladne organizacije DrugArt leta 2017 navedli, da jih je v zadnjem mesecu ekstazi uporabilo kar 54 % (Vir: Nacionalno poročilo 2018 o stanju na področju prepovedanih drog v RS, Nacionalni inštitut za javno zdravje).

Na Inštitutu za sodno medicino Medicinske fakultete v Ljubljani so s toksikološko analizo v letih 2017 in 2018 potrdili uživanje MDMA v 24 oz. 32 primerih. V sklopu projekta SONDA smo v letih 2017 in 2018 s toksikološko analizo zbranih vzorcev krvi 78 odraslih bolnikov, ki smo jih v urgentnih centrih zdravili zaradi suma na zastrupitev z novimi psihoaktivnimi snovmi, zastrupitev z MDMA potrdili pri 13 bolnikih (13 %) (11 moških je bilo starih povprečno 28 let, ženski sta bili stari 16 let in 25 let).

KLINIČNA SLIKA ZASTRUPITVE Z EKSTAZIJEM

Znaki zastrupitve oziroma neželeni učinki ekstazija (MDMA) so v večini posledica prevelike spodbude simpatičnega živčevja ter se kažejo predvsem s simptomi in znaki prizadetosti možganov in srčno-žilnega sistema (1). Pri zastrupitvah z ekstazijem se lahko razvije tudi serotoninski sindrom.

Simptomi in znaki delovanja ekstazija na osrednji živčni sistem so midriaza, nistagmus, aksioznost, agitiranost, halucinacije, glavobol in hipertermija (1). Akutno psihozo po zaužitju MDMA so imeli 4 % bolnikov, ki so se v evropskih urgentnih centrih zdravili zaradi zastrupitve z MDMA (8). Mioklonus in epileptični krči so lahko posledica neposrednega delovanja ekstazija, epileptični krči pa tudi hiponatremije (1). Hiponatremija lahko nastane zaradi prekomernega uživanja vode ob neustreznem izločanju vazopresina (9). Pri uživalcih ekstazija lahko pride tudi do možganskega infarkta ali krvavitve, predvsem ob porastu vrednosti krvnega tlaka (1).

Simptomi in znaki toksičnega delovanja ekstazija na srčno-žilni sistem vključujejo neprijetne občutke ob hitrem ali močnem utripanju srca, bolečino v prsnem košu, povišane vrednosti krvnega tlaka, pospešen srčni utrip in motnje srčnega ritma, od prezgodnjih nadprekatnih utripov do prekatne fibrilacije. Pri zastrupitvah z ekstazijem lahko pride tudi do ishemije miokarda in miokardnega infarkta ter disekcije aorte. Zaradi vazokonstrikcije lahko ekstazi povzroči tudi ishemijo črevesa in udov (1).

Ostali pomembni simptomi in zapleti zastrupitve z ekstazijem so škrtanje z zobmi, trizmus, slabost, bruhanje, občutek dušenja, tahipneja/hiperventilacija, sindrom akutne dihalne stiske (angl. acute respiratory distress syndrome, ARDS), presnovna acidoza, rhabdomioliza in akutna ledvična odpoved (akutna tubulna nekroza). Akutna odpoved jeter lahko nastane v sklopu večorganske odpovedi ali je posledica idiosinkratične imunske reakcije (1,10). Hipertermija je običajno posledica povečane tvorbe toplote v telesu zaradi velike telesne dejavnosti uporabnikov ekstazija in pretirane spodbude simpatičnega živčevja s sproščanjem kateholaminov, ki povzročijo povečano presnovo v mitohondrijih in krčenje mišic, ter zmanjšanega oddajanja toplote ob periferni vazokonstrikciji in zmanjšanemu znojenju. Pri serotoninemskem sindromu se lahko razvije hipertermija tudi v odsotnosti telesne dejavnosti zastrupljenca (npr. plesa) (1).

V dneh po uživanju ekstazija se lahko razvije depresija, ki lahko traja precej dolgo. V nekaterih raziskavah ugotavljajo, da pogosto uživanje ekstazija povečuje tveganje depresije in anksioznosti tudi po prenehanju uživanja ekstazija (11).

Najpogostejši vzroki smrti pri zastrupitvah z ekstazijem so serotoniniski sindrom, hipertermija, epileptični krči, motnje srčnega ritma in možganski edem ob hiponatremiji. Število smrti, povezanih z MDMA, se v zadnjih letih ponovno povečuje, morda zaradi večje količine MDMA v tabletkah ekstazija (6).

KRONIČNE POSLEDICE UŽIVANJA EKSTAZIJA

Dolgotrajni učinki MDMA na možgane so zaskrbljujoči, saj so jih potrdili pri poskusnih živalih in pri pogostih uporabnikih ekstazija.

V številnih poskusih z živalmi je akutna izpostavljenost MDMA povzročila manjše delovanje in znižanje števila serotoninских prenašalcev, ki so transportne beljakovine v presinaptični membrani za ponovni privzem serotonina v sinaptični končič (angl. serotonin reuptake transporter, SERT) (1).

Obnova delovanja prenašalca za ponovni privzem serotonina po enkratni akutni izpostavitvi MDMA lahko poteka nekaj tednov (1). Ponavljajoče se uživanje MDMA je pri poskusnih živalih povzročilo trajno okvaro serotoninских nevronov z značilno okvaro dolgih aksonov in živčnih končičev ter ohranjenim telesom celic (1). Po prekinitvi dolgotrajne izpostavljenosti MDMA se pri živalih lahko živčni končiči delno obnovijo, a je okrevanje nevronov funkcijsko nepopolno (1).

Poskusi na živalih nakazujejo, da sta glavna nevrotoksina MDMA njegova presnovka 3-metildopamin in N-metil-alfa-metildopamin, ki v serotoninских nevronih povzročita nastanek hidroksilnih prostih radikalov in znižata aktivnost antioksidantov (1). Zanimivo je, da pojav nevrotoksičnosti MDMA pri živalih zahteva neokrnjeno delovanje serotoninских prenašalcev. Snovi, ki zavrejo ponovni privzem serotonina v živčne končiče, so pri poskusnih živalih celo preprečile nevrotoksične učinke MDMA (1).

Raziskave o uživanju MDMA pri ljudeh imajo številne omejitve, predvsem nezanesljivo poročanje udeležencev raziskav o resničnem uživanju MDMA (kako pogosto ter koliko in kako dolgo so uživali ekstazi) in morebitnem hkratnem uživanju drugih psihoaktivnih snovi, kot so alkohol, nikotin, konoplja in druge droge (npr. kokain). Pri razlagi rezultatov raziskav kroničnih učinkov MDMA na možgane moramo pri uporabnikih drog upoštevati tudi morebitne že prisotne možganske spremembe oz. bolezni (12).

V nadaljevanju predstavljamo izsledke najnovejših kliničnih in slikovnih raziskav o kroničnih posledicah uživanja MDMA, v katerih so skušali v največji možni meri izločiti navedene omejitve.

V letu 2016 so objavili izsledke metaanalize 39 raziskav izvršitvenih (eksekutivnih) sposobnosti uživalcev ekstazija (npr. predvidevanje, načrtovanje, iniciativnost, izvajanje in uporaba povratne informacije), ki so pokazali, da imajo uživalci ekstazija blago okvaro izvršitvenih sposobnosti, pri čemer je bil obseg okvar posameznih izvršitvenih sposobnosti različen (13).

V nadaljnji raziskavi, objavljeni leta 2017, so z nevropsihološkim testiranjem preverjali spomin in druge kognitivne funkcije pri rednih uživalcih izključno MDMA, uživalcih MDMA in drugih stimulansov ter pri ljudeh, ki niso nikoli uživali MDMA. Uživanje različnih drog v zadnjih šestih mesecih pred raziskavo so preverili tudi s toksikološko analizo las (12). V raziskavi so potrdili, da uživanje MDMA povzroča spominske okvare, predvsem dolgoročnega deklarativnega spomina, ki hrani informacije o stvareh (»vedeti kaj«). Pri hkratnih uživalcih MDMA in drugih stimulansov (npr. amfetamina in kokaina) ugotavljajo še širšo in bolj nespecifično kognitivno okvaro glede na uživalce MDMA, saj so imeli najbolj okvarjen delovni spomin in izvršitvene sposobnosti (12). V metaanalizi, objavljeni leta 2017, so pri uživalcih MDMA in tudi pri uživalcih več različnih drog ugotovili povečano impulzivnost, hkrati pa se je pri dolgotrajnih uživalcih MDMA nakazala tudi nagnjenost k sprejemanju tveganih odločitev (11).

V metaanalizi raziskav možganov uživalcev MDMA s funkcijskim magnetnoresonančnim slikanjem (fMR), funkcijsko infrardečo spektrometrijo (fNIRS) in elektroencefalografijo (EEG), objavljeni leta 2018, so ugotovili, da uživanje MDMA zmanjša funkcijo serotoninskih prenašalcev (SERT) v kar 11 od 14 pregledanih možganskih področij (14,15).

V nedavni metaanalizi 16 raziskav o kroničnih učinkih MDMA na osrednji živčni sistem, vidnih tudi z drugimi slikovnimi tehnikami, npr. z magnetnoresonančnim slikanjem (MRI), magnetnoresonančno spektroskopijo (MRS), enofotonsko izsevno računalniško tomografijo (SPECT) in pozitronsko izsevno tomografijo (PET) ter njihovimi kombinacijami, objavljeni leta 2019, so prav tako ugotovili pomembno znižanje gostote serotoninskih prenašalcev v osmih možganskih področjih, in sicer v parietalnem režnju, temporalnem režnju, okcipitalnem režnju, sprednjem in zadnjem delu cingulatnega girusa ter talamusu in hipokampusu (15). Obseg znižanja gostote serotoninskih prenašalcev v teh možganskih regijah je sovpadal z abstinenco MDMA, kar nakazuje možnost reverzibilnosti opaženih sprememb gostote serotoninskih prenašalcev. Zanimivo je, da razsežnost znižanja gostote serotoninskih prenašalcev ni bila povezana s številom epizod oziroma pogostostjo uživanja MDMA (angl. life time episodes), zato je pomemben dejavnik okvare možganov morda količina oz. odmerek uporabljenega MDMA na epizodo (15). To je lahko zelo pomembno, saj se vsebnost MDMA v tabletkah ekstazija v zadnjih letih povečuje, vse bolj popularno pa je tudi uživanje zelo čistih kristalov MDMA. Zato se morda povečuje tudi tveganje okvare možganov, neodvisno od pogostosti uživanja ekstazija (npr. pri le občasnem udeleževanju klubskih zabav z uživanjem velikih odmerkov MDMA).

Zavedati se moramo tudi, da uživanje MDMA škodljivo vpliva na spanje in prehranjevanje, poslabšuje vid, zmanjšuje imunsko odpornost, povzroča hormonsko neravnovesje, škoduje nosečnosti in deluje teratogeno na plod (4,6).

Obseg opisanih negativnih učinkov MDMA se med posamezniki razlikuje, zato moramo pri razlagi neželenih učinkov MDMA upoštevati tudi druge dejavnike, predvsem hkratno uživanje drugih drog.

V prihodnje bo potrebno raziskave opraviti tudi pri občasnih in le zmernih uživalcih MDMA, saj so dosedanje raziskave vključevale večinoma »hude« oziroma pogoste uživalce velikih odmerkov MDMA (angl. heavy users), ki pogosto uživajo tudi druge droge (6). Dodatne raziskave potrebujemo tudi pri uživalcih MDMA, ki so redno uživanje MDMA popolnoma opustili (15). Kljub 30-letnemu raziskovanju učinkov MDMA moramo natančneje raziskati tudi vzroke zmanjšanja gostote serotoninskih prenašalcev (npr. ali gre res za nevrotoksičnost MDMA ali le za znižanje števila serotoninskih prenašalcev od preveliki spodbudi z MDMA (angl. down regulation) (15).

V dosedanjih kliničnih raziskavah o toksičnosti MDMA tudi niso razlikovali med uživanjem MDMA v obliki tablet in MDMA v obliki kristalov, zato bi morali v prihodnje preveriti tudi morebitne razlike v toksičnosti tablet in toksičnosti kristalov (5).

ZAKLJUČEK

Zaužitje MDMA (ekstazija, Molly ali Mandy) lahko pri uživalcu povzroči akutno zastrupitev in smrt. Izsledki nevropsiholoških raziskav pri ljudeh potrjujejo, da redno uživanje MDMA poslabšuje kognitivne funkcije, predvsem spomin. V možganih rednih uživalcev MDMA so s slikovnimi diagnostičnimi metodami potrdili okvaro serotoninskih nevronov, ki so pomembni pri številnih kognitivnih funkcijah. Okvare možganov pri uživalcih MDMA so potrjeno hujše ob hkratnem uživanju drugih stimulansov in konoplje.

Glede na najnovejše podatke o vse večjih odmerkih MDMA v tabletkah ekstazija in uživanju zelo čistih kristalov MDMA bi nas poleg nevarnosti akutnih zastrupitev morale še bolj skrbeti dolgotrajne posledice uživanja MDMA pri mladih, saj izsledki novejših raziskav kažejo, da so okvare možganov zaradi MDMA ob večjih odmerkih MDMA najverjetneje trajne in hujše.

Ne glede na znane dolgotrajne neugodne posledice uživanja ekstazi ostaja priljubljena prepovedana droga, kar je ob vse večji vsebnosti MDMA v tabletkah in uporabi kristalov MDMA nadvse zaskrbljujoče.

LITERATURA

1. Jang DH. Amphetamines. In: Robert S. Hoffman, Mary Ann Howland, Neal A. Lewin, Lewis S. Nelson, Lewis R. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. New York: McGraw-Hill Education; 2015. p. 1030–41.
2. Hill SL, Thomas SH. Clinical toxicology of newer recreational drugs. *Clin Toxicol* 2011;49: 705–19.
3. Walubo A, Seger D. Fatal multi-organ failure after suicidal overdose with MDMA, 'Ekstazi': case report and review of the literature. *Hum Exp Toxicol* 1999;18: 119–25.
4. Edland-Gryt M, Sandberg S, Pedersen W. From ecstasy to MDMA: Recreational drug use, symbolic boundaries, and drug trends. *Int J Drug Policy* 2017;50:1–8.
5. Vidal Giné C, Ventura Vilamala M, Fornís Espinosa I, Gil Lladanosa C, Calzada Álvarez N, Fitó Fruitós A, et al. Crystals and tablets in the Spanish ecstasy market 2000–2014: Are they the same or different in terms of purity and adulteration? *Forensic Sci Int* 2016;263:164–8.
6. Parrott AC, Downey LA, Roberts CA, Montgomery C, Bruno R, Fox HC. Recreational 3,4-methylenedioxymethamphetamine or 'ecstasy': Current perspective and future research prospects. *J Psychopharmacol* 2017;31:959–66.
7. Schwartz RH, Miller NS. MDMA (Ekstazi) and the rave: A review. *Pediatrics* 1997; 4: 705–8.
8. Vallersnes OM, Dines AM, Wood DM, Yates C, Heyerdahl F, Hovda KE, Giraudon I; Euro-DEN Research Group, Dargan PI. Psychosis associated with acute recreational drug toxicity: a European case series. *BMC Psychiatry* 2016;16:293.
9. Brvar M, Koželj G, Osredkar J, Pezdir T, Možina M, Bunc M. Polydipsia as another mechanism of hyponatremia after 'ecstasy' (3,4 methyldioxymethamphetamine) ingestion. *Eur J Emerg Med* 2004;11:302–4.
10. Wong GT, Irwin MG. Poisoning with illicit substances: toxicology for the anaesthetist. *Anaesthesia* 2013;68 Suppl 1:117–24.
11. Betzler F, Viohl L, Romanczuk-Seiferth N. Decision-making in chronic ecstasy users: a systematic review. *Eur J Neurosci* 2017; 45: 34–44.
12. Wunderli MD, Vonmoos M, Fürst M, Schädelin K, Kraemer T, Baumgartner MR, et al. Discrete memory impairments in largely pure chronic users of MDMA. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017;27:987–99.
13. Roberts CA, Jones A, Montgomery C. Meta-analysis of executive functioning in ecstasy/polydrug users. *Psychol Med* 2016;46:1581–96.
14. Roberts CA, Quednow BB, Montgomery C, Parrott AC. MDMA and brain activity during neurocognitive performance: An overview of neuroimaging studies with abstinent 'Ecstasy' users. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;84:470–82.
15. Müller F, Brändle R, Liechti ME, Borgwardt S. Neuroimaging of chronic MDMA ("ecstasy") effects: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;96:10–20.

KAKO ZDRAV JE ŠPORT: ASTMA PRI PLAVALCIH

How healthy sports are: asthma in elite swimmers

ROBERT MARČUN

IZVLEČEK

Med telesno vadbo ali po njej se lahko pojavi prehodno zoženje dihalnih poti, ki ga imenujemo s telesnim naporom sprožena bronhokonstrikcija (EIB). Glavni mehanizem EIB je dehidracija dihalnih poti, ki je posledica povečanega dihanja med vadbo. Pri astmi izguba vode povzroči povečanje osmolarnosti tekočine dihalnih poti, kar zaradi sproščanja mediatorjev iz vnetnih celic povzroči krčenje gladkih mišic dihalnih poti. Bolniki z astmo imajo pogostejše EIB, sicer pa se lahko EIB pojavi tudi pri športnikih, ki nimajo astme, zlasti pri vzdržljivostnih športih. Bolezni dihalnih poti so pogostejše tudi pri vrhunskih plavalcih. Toplo okolje v bazenu je specifično, ker vsebuje klor in klorove spojine, ki jih verjetno vdihavamo iz zraka tik nad vodo. Hipoteza o kloru nakazuje na interakcijo med klorom in spojinami z epitelom dihalnih poti, kar povzroča oksidativni stres in vnetje dihalnih poti. Bolniki z astmo se pogosto vzdržijo telesne vadbe, ker se bojijo motečih dihalnih simptomov, a se je poleg znanih koristi za srce, ožilje in presnovo pokazalo, da je telesni trening koristen tudi za odrasle in za otroke z astmo, ker izboljša nadzor nad astmo in kakovost življenja. Telesna vadba prav tako zmanjšuje tveganje poslabšanj astme, izboljšuje sposobnost vadbe ter zmanjšuje pogostost in resnost EIB. Da bi zmanjšali tveganje za EIB, moramo astmo dobro nadzorovati ter izvajati farmakološke in nefarmakološke preventivne ukrepe. Tako kot vsi astmatiki morajo imeti tudi športniki dober nadzor nad astmo in EIB ter izvajati preventivne ukrepe ob upoštevanju protidopinških predpisov za zdravila proti astmi.

Ključne besede: astma, z naporom sprožena bronhokonstrikcija, športniki, plavanje, antidoping.

ABSTRACT

Transient airway narrowing can occur during or following exercise, a phenomenon called exercise-induced bronchoconstriction (EIB). The main mechanism of EIB is considered to be airway dehydration, resulting from increased ventilation during exercise. In asthma, such water loss causes an increase in airway fluid osmolality, inducing airway smooth muscle contraction following the release of mediators from airway inflammatory cells. Asthmatics frequently experience EIB, but it may also be observed in others not reporting asthma symptoms, particularly elite endurance athletes. Airway disorders are also common among elite swimmers. Warm environment in the swimming pool is specific, because it contains

chlorine and its by products which are probably inhaled from the air just above the water. The chlorine hypothesis suggest the interaction between chlorine by products with airway epithelium resulting in oxidative stress and airway inflammation. Individuals with asthma often refrain from performing physical exercise because they fear troublesome respiratory symptoms. However, in addition to its wellknown cardiovascular and metabolic benefits, physical training has been shown to be beneficial for asthmatic adults and children in improving asthma control and asthma-related quality of life. Exercise training also reduces the risk of asthma exacerbations, improves exercise capacity, and decreases frequency and severity of EIB. To minimize the risk of EIB, asthma must be well controlled, and specific pharmacological and nonpharmacological preventative measures can be taken. As for nonathletes, athletes must have optimal asthma control and apply preventative measures against EIB, taking into account antidoping regulations for asthma medications.

Keywords: asthma, exercise-induced bronchoconstriction, athletes, swimming, antidoping.

UVOD

Astma je kronična vnetna bolezen dihalnih poti, za katero so značilni dihalni simptomi, variabilna zopora dihalnih poti, bronhialna preodzivnost (BHR) in vnetje dihalnih poti (1). S telesnim naporom sprožena bronhokonstrikcija (EIB) je manifestacija BHR, pri kateri pride do prehodne zopore dihalnih poti, ki jo izmerimo z znižanjem vrednosti forsiranega ekspiracijskega pretoka zraka v eni sekundi (FEV1) za vsaj 10 % od izhodiščne vrednosti (2). Zgodi se v prisotnosti ali odsotnosti klinično prepoznane astme. Termina »z naporom sprožena astma« (angl. exercise induced asthma) ne uporabljamo več, saj telesna aktivnost ne povzroča astme, ampak sproži bronhokonstrikcijo. Z naporom sprožena bronhokonstrikcija je pogosto prvi znak astme in je tudi znak, ki po poslabšanju astme izzveni zadnji. Z naporom sprožena bronhokonstrikcija se lahko pojavi celo pri 90 % bolnikov z astmo in pri 40 % oseb z alergijskim rinitisom. Posamezniki s težjim potekom in neurejeno astmo imajo z naporom povzročeno bronhokonstrikcijo pogostejše kot bolniki z urejeno astmo ali lažjim potekom bolezni. V splošni populaciji je razširjenost z naporom sprožene bronhokonstrikcije 7–20 %. Pri športnikih je ta delež višji (približno 50 %), razširjenost pa je odvisna od vrste športa, okoliščin, kjer se šport izvaja, in od ravni maksimalne obremenitve (1).

PATOFIZIOLOGIJA Z NAPOROM SPROŽENE BRONHOKONSTRIKCIJE

Z naporom sprožena bronhokonstrikcija se pojavi zaradi izgube vode iz dihalnih poti, ki je posledica gretja in vlaženja velikih volumnov zraka v kratkem času. Glavni določljivki resnosti odgovora dihalnih poti sta vsebnost vode v vdihanem zraku in raven ventilacije med telesnim naporom.

Preden vdihani zrak doseže spodnje dihalne poti, se mora v fizioloških pogojih ogreti in navlažiti (37 °C in 44 mg H₂O/l). Do kakšne mere se bo vdihani zrak ogrel in navlažil, je odvisno od temperature in vlažnosti vdihanega zraka ter od minutne ventilacije pri posamezniku. Toplota in vlaga prehajata iz sluznice v vdihani zrak zaradi temperaturnih in tlačnih gradientov. Med tem procesom poteka ohlajanje dihalnih poti. Pri mirnem dihanju se zrak ogreje in navlaži že v zgornjih dihalnih poteh, torej ko prehaja mimo nosne sluznice. Pri telesnem naporu

se minutna ventilacija poveča tudi preko 30 l/min, način dihanja pa se spremeni iz dihanja preko nosu v dihanje preko odprtih ust. Na ta način pri povečani ventilaciji prehaja v spodnja dihalna pota premalo vlažen in topel zrak, zato potrebni vlaženje in gretje prevzamejo spodnje dihalne poti.

Na epitel spodnje dihalne poti se prilega tanka plast vode, ki je takojšnji vir vlaženja vdihanega zraka. Epitel ima med mirnim dihanjem vlogo absorpcije, med povečanjem ventilacije pa prevzame funkcijo sekretorne površine, da nadomesti primanjkljaj v vodni plasti. Osmolarnost vodne plasti je 290–320 mOsm ter vsebuje natrij, klorid, kalij in kalcijeve ione. Med povečanjem minutne ventilacije preko 40 l/min grozita dehidracija in povečanje osmolarnosti vodne plasti epitela. Hitro nadomeščanje vode se zgodi s kondenzacijo vode iz izdihanega zraka, ki prihaja iz alveolov in je zato toplejši kot sluznica dihalnih poti. Drugi mehanizem nadomeščanja vode poteka preko osmotskega gradienta iz bronhialne cirkulacije do površine epitela dihalne poti zaradi vzpostavitve normalne osmolarnosti. Kljub homeostatskim mehanizmom pa v matematičnih modelih ocenjujejo, da se iz spodnjih dihalnih poti v temperaturnih pogojih 22–26 °C, 40-odstotni vlažnosti in ventilaciji 60 l/min izgubi približno 40 % vode v minuti.

Opisana izguba vode na ravni dihalne poti kot odgovor na povečano ventilacijo je ključni začetni stimulus za nastanek z naporom sprožene bronhokonstrikcije (3,4).

Pri razlagi mehanizma z naporom sprožene bronhokonstrikcije obstajata dve teoriji – termalna teorija in osmotska teorija.

Termalna teorija temelji na razlagi, da ohlajanje dihalnih poti ob izparevanju vode povzroča vazokonstrikcijo bronhialnega žilja, pri ponovnem segrevanju pa pride do zoženja dihalnih poti zaradi mehanskih razlogov, tj. ponovne polnitve žilja, povečane prepustnosti žilja in edema stene dihalne poti. Teorija torej temelji na žilnem dogodku, ki naj ne bi bil vezan na sproščanje mediatorjev ali krčenje gladkih mišic.

Nasprotno pa osmotska teorija temelji na ideji, da je primarna motnja povečana osmolarnost v tekočinski plasti epitela, ki pa zajame tudi epitelne celice in submukozo. Hiperosmolarno okolje aktivira in spodbuja celične mehanizme k sproščanju različnih mediatorjev. Mediatorji, vključno z levkotrieni in prostanglandini, nato sodelujejo pri vnetju dihalne poti in okvari dihalnega epitela. Dodatni mediatorji, ki prispevajo k bronhokonstrikciji, sproženi z naporom, izhajajo iz senzornih živčnih končičev dihalnih poti. Slednje aktivirajo levkotrieni in po aktivaciji sproščajo nevrokinine, ki končno povzročajo bronhokonstrikcijo.

Poškodba dihalne poti je naslednji mehanizem, ki igra pomembno vlogo pri razvoju z naporom sprožene bronhokonstrikcije pri vrhunskih atletih. Med intenzivno vadbo, ki se ponavlja in je dolgotrajna, morajo vlogo vlaženja in gretja zraka prevzeti male dihalne poti. Zaradi dehidracijske okvare dihalnega epitela se vklopijo mehanizmi popravljanja – povečana prepustnost drobnega žilja in eksudacija plazme. Poleg tega se verjetno spremenijo krčljivostne lastnosti gladkega mišičja, ki zaradi ponavljajočega se izpostavljanja produktom plazme postane bolj občutljivo za stimulse. S tem tipom okvare lahko pojasnimo preodzivnost dihalnih poti za metaholin pri atletih, ki trenirajo v hladnem okolju. Tovrstna bronhialna preodzivnost lahko izzveni po prenehanju intenzivnih treningov. Pri tem tipu okvare tako verjetno ne prihaja do preoblikovanja dihalnih poti, zato stanje – kot kaže – ni predispozicija za nastanek kronične bolezni (4).

VPLIV VODE V BAZENU NA DIHALA

S plavanjem začno otroci relativno zgodaj, nekateri že kot dojenčki. Večinoma poteka v zaprtih vodah, kjer je zaradi zagotavljanja mikrobiološke neoporečnosti potrebno kloriranje vode (5). Kloriranje je namenjeno uničevanju in preprečevanju razmnoževanja povzročiteljev okužb. Pri kloriranju bazenske vode nastanejo dezinfekcijski produkti. Najpomembnejši so kloramini (npr. trikloramin) in trihalogenmetani (npr. kloroform). Kloramini nastanejo, ko klor v vodi reagira z urinom in znojem, in povzročajo tipičen bazenski vonj. Povzročajo draženje očne veznice in konjunktivitis. Trihalogenmetani ali haloformi so stranski produkt kloriranja vode. Najbolj znan predstavnik je kloroform, ki je netopen v vodi in prehaja v bazenski zrak. Zato je koncentracija kloroforma v pokritih bazenih višja kot v odprtih bazenih. Kloramini in triklorhalogenmetani lahko dražijo dihalne poti in povzročijo vnetno reakcijo. Izsledki raziskav kažejo, da vsakodnevna večurna izpostavljenost bazenu poveča tveganje bronhitisa, astme in alergije, kar ima lahko pomembne implikacije pri plavalcih, predvsem pri mlajših osebah. Po drugi strani v nekaterih raziskavah pri bolnikih z astmo spodbujajo redno telesno dejavnost, vključno s plavanjem. V večini raziskav ugotavljajo, da plavanje nikakor ne vpliva neugodno na astmo. V nekaterih raziskavah celo dokazujejo, da redno plavanje zmanjša pojavnost astme pri otrocih (6–9).

Pri tekmovalnem plavanju lahko bronhokonstrikcijo povzročata dva možna mehanizma – napor in klorove spojine v bazenski vodi in zraku. To področje patogenetsko ni raziskano. Podatki v literaturi si glede pomembnosti enega in drugega mehanizma še vedno nasprotujejo.

Na Kliniki Golnik smo opravili raziskavo na vzorcu 41 zdravih vrhunskih plavalcev, brez astme, srednje starosti 16 let in v obdobju visoko intenzivnih treningov pred državnim prvenstvom. Izmerili smo pljučno funkcijo (metaholininski test, FEV1 in VC), določili diferencialno krvno sliko (eozinofilce in nevtrofilce) in parametre vnetja (FeNo, IL-5, IL-6, IL-8 in TNF- α), opredelili mediatorje oksidativnega stresa (8-izoprostani) in angiogeneze ter dejavnike (VEGF) v induciranem izmečku in periferni krvi. Drugo meritev so opravili čez sedem mesecev v obdobju, ko niso trenirali in je sledilo enemu mesecu počitka. Dokazali smo, da visokointenzivni treningi pri zdravih plavalcih brez astme povzročajo bronhialno hiperreaktivnost in izrazit oksidativni stres v dihalnih poteh in na sistemski ravni, medtem ko vnetja dihalnih poti ne povzročijo. Kljub bronhialni hiperreaktivnosti in oksidativnemu stresu so bili dihalni simptomi blagi in popravljivi (10).

DIAGNOSTICIRANJE ASTME IN Z NAPOROM SPROŽENE BRONHOKONSTRIKCIJE

Zdravniki bi se morali zavedati povečanega tveganja za astmo pri športniki, ki trenirajo vzdržljivost in vodne športe. Zato naj ocenijo simptome astme in opravijo teste za prepoznavanje astme že zgodaj v športni karieri. Za potrditev diagnoze in/ali prepoznavanje drugih stanj, kot sta EIB in z naporom sprožena laringealna obstrukcija (EILO), je ob sumu na astmo potrebno opraviti ustrezne preiskave, s čimer se izognemo napačnim diagnozam in nepravilnemu zdravljenju, ki lahko povzročijo zdravstveno škodo. Kar 80 % družinskih zdravnikov in 50 % pulmologov začne empirično zdravljenje z β_2 -agonisti, ki temelji izključno na simptomih (1,2).

Pri športnikih simptomi, povezani s treningom, niso zanesljivi za postavitev diagnoze astma ali EIB in tudi ne korelirajo dobro s pljučno funkcijo ali BHR. Mednarodni olimpijski komite (MOK) in Svetovna protidopinška agencija (WADA) za postavitev diagnoze astma ali EIB zah-

tevata prisotnost simptomov in pozitiven rezultat enega od testov (Tabela 1). Če so ob preiskavi pljučne funkcije ekspiratorni pretoki normalni ali supranormalni ali če ni bronhodilatatorne reverzibilnosti, moramo astmo ali EIB potrditi z bronhoprovokacijskimi testi. Indirektni testi bronhoprovokacije so testi evkapnične hiperventilacije, hiperpneje, napora in manitola, neposredni test pa je metaholinski test. Športniki imajo lahko pozitiven rezultat le enega od testov, zato moramo opraviti vse možne teste. Če so testi negativni in simptomi sumljivi za astmo ali EIB, moramo izvajati teste bronhoprovokacije med treningom, saj se lahko pljučni volumni hitro normalizirajo, če športniki ne trenirajo intenzivno oz. zunaj tekmovalnih obdobj. Pri diagnosticiranju si pomagamo tudi s komplementarnimi testi, s katerimi posredno ocenjujemo vnetje dihalnih poti iz inducirane izmečka ali izdihanega dušikovega oksida. Za prilagoditev zdravljenja in oceno soobolevnosti opravimo alergijske kožne teste in rentgensko slikanje pljuč. Podatkov o označevalcih vnetja dihalnih poti pri športnikih je malo in tudi njihov klinični pomen ni dobro raziskan. Ker je pri številnih športnikih z astmo ali EIB pojavnost sorodnih bolezni, kot sta rinitis in EILO, visoka, jih moramo prepoznati in ustrezno zdraviti (1).

Tabela 1. Testiranja, ki jih je sprejela svetovna antidopinška agencija (WADA) za diagnosticiranje astme pri športnikih (11).

DIAGNOSTIČNA METODA	MERILO
bronhodilatatorni test	porast FEV1 $\geq 12\%$
bronhoprovokacijski test	
• direktni	
- metaholinski test	znižanje FEV1 $\geq 20\%$
• indirektni	
- sprememba ob obremenitvi (laboratorij ali na terenu)	znižanje FEV1 $\geq 10\%$
- evkapnična hiperventilacija	znižanje FEV1 $\geq 10\%$
- manitol v prahu	znižanje FEV1 $\geq 15\%$
- hipertonična raztopina (4,5 % NaCl)	znižanje FEV1 $\geq 15\%$

Legenda: FEV1 – forsiran ekspiracijski pretok zraka v prvi sekundi.

PREPREČEVANJE Z NAPOROM SPROŽENE BRONHOKONSTRIKCIJE

Za doseganje koristi treninga je zelo pomembno izogibanje EIB, kar dosežemo z nadzorom astme z zdravili in z nefarmakološkimi preventivnimi ukrepi (Tabela 2). Ob poslabšanju astme ali med okužbo dihalnih poti odsvetujemo intenzivne treninge, ker so dihalne poti preodzivne.

FARMAKOLOŠKI UKREPI

Z vsakodnevno uporabo inhalacijskih glukokortikoidov (IGK) in/ali občasno uporabo hitro-delujočega bronhodilatatorja β_2 -agonista 10–15 minut pred vadbo lahko preprečimo ali zmanjšamo EIB. Kratkotrajne inhalacijske β_2 -agonista uporabljamo redko, manj kot trikrat na teden, saj se ob redni uporabi zmanjša števila receptorjev β_2 , ki postanejo tudi neučinkoviti. Uporabo inhalacijskih β_2 -agonistov lahko zmanjšamo z uporabo protivnetnih IGK. Cilj zdravljenja je dober nadzor nad astmo. IGK so osnova zdravljenja astme, vnetja dihalnih poti in BHR, zmanjšajo pa tudi EIB. Če ne dosežemo nadzora z majhnim odmerkom IGK, lahko

dodamo inhalacijski dolgodelujoči β_2 -agonist ali antagonist levkotrienskih receptorjev. Preveriti moramo tudi prisotnost pridruženih bolezni, tehniko vdihovanja in izpostavljenost alergenom. Poudariti moramo, da pri astmi dolgodelujočih bronhodilatatorjev nikoli ne smemo uporabljati brez IGK, tako za vzdrževalno zdravljenje kot tudi za preprečevanje EIB (1,2). Pri zdravljenju moramo upoštevati protidopinške predpise za zdravila proti astmi. Športnik je osebno odgovoren za zdravljenje, če je za zdravljenje potrebno zdravilo, ki je na listi prepovedanih snovi (Tabela 3) pa moramo izpolniti OBRAZEC ZA VLOŽITEV PROŠNJE ZA PODELITEV TERAPEVTSKE IZJEME (TI) (11).

Tabela 2. Preprečevanje z naporom sprožene bronhokonstrikcije (EIB) (1).

NEFARMAKOLOŠKI UKREPI	ZDRAVLJENJE
izogibanje sprožilcem okolja	ustrezen nadzor nad astmo, vključno z akcijskim načrtom obvladovanja poslabšanja astme
redna telesna vadba	redno vzdrževalno zdravljenje
ogrevanje pred vadbo	uporaba hitrododelujočega bronhodilatatorja 10 – 15 minut pred vadbo (ni vedno potreben)
izogibanje vadbi v zelo onesnaženem okolju, v obdobju visokih ravni alergenov in ekstremnih temperaturah	dobra tehnika vdihovanja
uporaba mehanske ovire med vadbo pri nizki temperaturi (šal, maska)	ocena in spodbuda rednega zdravljenja
izogibanje vadbi med okužbo dihal	zdravljenje pridruženih bolezni (rinitis, gastroezofagealni refluks)
izobraževanje o samozdravljenju astme	

NEFARMAKOLOŠKI UKREPI

Najpomembnejši element obvladovanja astme je izobraževanje. Osredotočiti se moramo na prepoznavanje simptomov astme in vplive okolja (npr. izogibanje izpostavljenosti alergenom) ter poskrbeti za dobro tehniko pri uporabi inhalatorjev. Poznati moramo tudi ukrepe za samozdravljenje poslabšanja in načrtovati redna spremljanja.

Za preprečevanje EIB priporočamo izvajanje dodatnih ukrepov. Z ogrevanjem pred intenzivnim treningom skušamo doseči refraktarno obdobje pri približno polovici športnikov, ki so doživeli bronhospazem. Refrakarno obdobje lahko traja 1–4 ure, navadno 2 uri. Temeljnega mehanizma ne poznamo, a je verjetno posledica sproščanja kateholaminov in nekaterih prostaglandinov ter zmanjšanja sproščanja mediatorjev iz mastocitov, ki povzročijo bronhokonstrikcijo.

Izogibati se moramo ekstremnim okoljskim razmeram, kot so temperature, nižje od 20 °C, vročina, vlaga in hitre temperaturne spremembe. Pozimi nosimo masko ali šal, ki pokriva nos in usta, ker pomaga pri segrevanju in vlaženju vdihanega zraka. Odsvetujemo vadbo v onesnaženem okolju, npr. v bližini avtomobilskega prometa ali v mestih z onesnaženim zrakom (1,2).

V plavalnih bazenih priporočamo reden nadzor nad onesnaženostjo vode, zlasti vrednostmi trihalometanov v vodi in zraku. Priporočamo tudi redno zračenje bazenov, zlasti energijsko varčnih, saj so v zaprtih bazenih vrednosti trihalometanov v zraku tik nad vodo najvišje.

Tabela 3. Zdravljenje astme in seznam prepovedanih snovi 2019 (11).

ZDRAVLJENJE ASTME	STATUS PREPOVEDANIH SNOVI
β2-agonisti	
• kratkodelujoči β2-agonisti	
○ salbutamol (razen inhalacijski)	prepovedan
○ reproterol	prepovedan
○ terbutlin	prepovedan
• dolgodelujoči β2-agonisti	
○ salmeterol (razen inhalacijski)	prepovedan
○ formoterol (razen inhalacijski)	prepovedan
○ indacaterol	prepovedan
olodaterol	prepovedan
tulobuterol	prepovedan
vilanterol	prepovedan
ostali	
• fenoterol	prepovedan
• higenamin	prepovedan
• prokaterol	prepovedan
inhalacijski salbutamol	dovoljen, največ 1600 µg/dan, v deljenem odmerku največ 800 µg/12 ur
inhalacijski formoterol	dovoljen največ 54 µg/24 ur
inhalacijski salmeterol	dovoljen največ 200 µg/24 ur
kortikosteroidi	
betametazon, budezonid kortizon deflazakort	prepovedani za sistemsko uporabo tj. oralno, intravensko, intramuskularno in rektalno
deksametazon flutikazon hidrokortizon metilprednizolon prednizolon prednizon triamcinolon	dovoljena inhalacijska uporaba kortikosteroidov

ZAKLJUČEK

Redna telesna vadba je koristna tudi za bolnike z astmo, zato jo svetujemo vsem z že diagnosticirano boleznijo. Hkrati moramo zagotoviti tudi ustrezen nadzor nad astmo in spodbujati preventivne ukrepe. Z ugodnimi učinki vadbe pri astmatičnih bolnikih, zlasti pri astmatičnih otrocih, moramo seznaniti splošno prebivalstvo. Ker je pri vrhunskih športnikih verjetnost tveganja astme večja, bodo potrebne nadaljnje raziskave, kako bolje zaščititi dihalne poti športnikov. Da bi čim bolj zmanjšali učinke astme in EIB na športne rezultate, moramo razmisliti o preventivnih ukrepih, zgodnjem diagnosticiranju in prilagojenem zdravljenju.

LITERATURA

1. Côté A, Turmel J, Boulet LP. Exercise and Asthma. *Semin Respir Crit Care Med* 2018;39:19–28.
2. Boulet LP, O'Byrne PM. Asthma and Exercise-Induced Bronchoconstriction in Athletes. *N Engl J Med* 2015;372:641–8.
3. Anderson SD, Kippelen P. Stimulus and mechanisms of exercise-induced bronchoconstriction. *Breathe* 2010;7:25e33.
4. Škrgat S. Astma in šport pri odraslih. *Med Razgl* 2014;53:527–36.
5. Clearie KL, Vaidyanathan PA, Williamson PA, Goudue A, Short P, Schembri S, Lipworth BJ. Effect of chlorine and Exercise on the unified airway in adolescent elite swimmers. *Allergy* 2010;65:269–73.
6. Uyan ZS, Carraro S, Piacentini G, Baraldi E. Swimming Pool, Respiratory health, and Childhood Asthma: Should We Change Our Beliefs? *Pediatr Pulmonol* 2009;44:31–7.
7. Mountjoy M, Fitch K, Boulet LP, et al. Prevalence and characteristics of asthma in the aquatic disciplines. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:588–94.
8. Bougault V, Boulet LP. Airways Disorders and the Swimming Pool. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013;33:395–408.
9. Font-Ribera L, Villanueva CM, Nieuwenhuijsen MJ, Zock JP, Kogevinas M, Henderson J. Swimming Pool Attendance, Asthma, Allergies, and Lung Function in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:582–8.
10. Škrgat S, Marčun R, Kern I, Šilar M, Šelb J, Fležar M, Korošec P. Systemic and airway oxidative stress in competitive swimmers. *Resp Med* 2018;137:129–33.
11. Allen H, Backhouse SH, Hull JH, Price OJ. Anti-doping Policy, Therapeutic Use Exemption and Medication Use in Athletes with Asthma: A Narrative Review and Critical Appraisal of Current Regulations. *Sports Med* 2019;49:659–68.

ČLOVEK NI NOČNA ŽIVAL (KAKO PREŽIVETI DEŽURSTVO)

Human being is not a night animal (how to survive on duty overnight)

KRISTINA ZIHERL

IZVLEČEK

Vsi živi organizmi imamo cirkadiano uro, ki je namenjena prilagoditvi vedenja, presnove in fiziologije predvidljivim spremembam okolja. Ritem spanja in budnosti je uravnavan cirkadiano. Nanj vpliva tudi t. i. spalni pritisk, ki je odvisen od časa budnosti. Motnje v normalnem ciklu spanja in budnosti lahko povzročijo upočasnjene reakcijske čase, manjšo sposobnost odločanja in procesiranja informacij ter nezmožnost ohranjanja pozornosti, s čimer se poveča verjetnost napak, poškodb in nesreč. Dolgoročno lahko pride do kognitivnega upada, kronične utrujenosti, neplodnosti, srčno-žilnih bolezni, bolezni prebavil, debelosti, depresije in povečanega tveganja raka. Temu smo zlasti izpostavljeni vsi, ki delamo v izmeni. Nočno delo vodi predvsem v prekomerno dnevno zaspanost, ki je posledica motenega cirkadianega ritma, pomanjkanja spanja in pogostih prebujanj med dežurstvi. Z izkušnjami smo zdravniki sicer manj dojemljivi za neugodne učinke dežuranja, a nekaterih posledic nočnega dela tudi izkušnje ne zmorejo zaobiti. Zaradi vse manj spanja ponoči smo bolj razdražljivi in manj skrbni do bolnikov, bolnike slabše ocenjujemo in delamo več napak ter smo tudi bolj konfliktni. Za obvladovanje posledic nočnega dela je ključna ustrezna organiziranost dežurstev. Pred dežurstvom in po njem namreč potrebujemo počitek, najboljše spanec. Med dežurstvom lahko ohranjamo zbranost z dremanjem, uživanjem kofeina in izpostavljanjem svetlobi. Zelo pomembno je, da prepoznamo opozorilne znake zaspanosti, saj pomembno vplivajo na varnost bolnikov.

Ključne besede: cirkadiana ura, ritem spanja in budnosti, dežurstvo, ohranjanje budnosti, zaspanost.

ABSTRACT

All organisms have circadian clock to adapt behaviours, metabolism and physiology to predictable changes in environment. Sleep-wake rhythm is regulated by circadian clock and sleep pressure, later is influenced by time being awake. When our normal sleep-wake rhythm is disturbed, it can lead to slower reaction times, lesser capability of making decisions, processing of information, and incapability of focusing. This leads to higher probability of errors, injuries, and accidents. In long term it can cause cognitive impairment, chronic fatigue, infertility, cardiovascular and gastrointestinal comorbidity, obesity, depression, higher risk for cancer. Shift-workers are especially vulnerable. Night work primarily causes excessive daytime sleepiness. Later is a consequence of disturbed circadian rhythm, sleep deficit, and frequent night awake-

nings. With experience we are less receptive to negative influences of night shifts, but some of the consequences do not improve with experience. When we are sleep deprived, we are moodier, less caring for patients, more prone to misjudge patients' problems, make more errors, and are more conflicting. Appropriate organisation of night shifts is crucial in controlling the consequences. Before and after night shift we need rest (the best is sleep). During night shift we can maintain attention with naps, caffeine, and exposition to light. It is very important that we are aware of warning signs of sleepiness as safety of our patients depends on it.

Keywords: circadian clock, sleep - wake rhythm, night shift, staying awake, sleepiness.

UVOD

Spanje je stanje relativne disociacije in neodzivnosti na okolico z značilno hitro reverzibilnostjo, kar pomeni, da so prehodi med spanjem in budnostjo zelo hitri. Spanje je namenjeno okrevanju telesa in možganov, učenju in utrjevanju spomina ter krepitvi duševnega zdravja. Odrasli potrebujemo 7–9 ur spanja na dan, da lahko normalno delujemo ter da se nam povrnejo ustrezna budnost in kognitivne funkcije (1). Nikakor pa ni pomembna samo količina spanja. Enako pomembna je kakovost spanja z ustreznim ritmom spanja in budnosti. Izmensko delo, tudi dežuranje, lahko preko različnih mehanizmov vodi v okvaro zdravja. Za preprečevanje neugodnih vplivov na zdravje so pomembne prilagoditve delovnih procesov, seznanjanje dežurajočih s prilagoditvijo dela in življenja na dežurstvo ter prepoznavanje tistih izmenskih delavcev, ki razvijejo motnjo spanja zaradi izmenskega dela.

URAVNAVANJE SPANJA IN BUDNOSTI

Zaradi vrtenja Zemlje okrog svoje osi so vsa živa bitja izpostavljena 24-urnim svetlobno-temnim in temperaturnim ciklom. Da organizmi lahko prilagodijo vedenje, presnovo in fiziologijo na predvidljive spremembe okolja (menjava dneva in noči), so razvili notranjo uro, ki oscilira v približno 24-urnem ritmu, kar imenujemo cirkadiana ura. Številni procesi v našem telesu sledijo cirkadiani uri, najbolj očiten pa je ritem spanja in budnosti. Cirkadiane ure v našem telesu so hierarhično urejene. Glavni cirkadiani ritmovnik se nahaja v suprakiazmatskem jedru (SCN) (2). Cirkadiane ure se morajo sinhronizirati z zunanjim svetom. Sinhronizatorji so zunanji dejavniki, ki lahko spremenijo notranji cirkadiani ritem, ter so fotični (svetloba) in nefotični (socialne dejavnosti, telovadba, melatonin, obroki, temperatura). Najpomembnejši sinhronizator je svetloba. SCN se preko mrežnice sinhronizira s svetlobo (dnevom) ter preko adrenergičnih nevronov vpliva na izločanje melatonina in hormonov iz hipofize. Preko avtonomnega živčnega sistema vpliva na cirkadiano uro v perifernih tkivih (3).

Večina naših organov in tkiv vsebuje molekularne mehanizme, ki jih imenujemo periferna ura. Ti molekularni mehanizmi so t. i. clock geni in predstavljajo transkripcijsko-translacijsko povratno zanko, ki omogoča cirkadiano oscilacijo izražanja različnih genov. Clock geni v SCN so uravnavani s svetlobo, v perifernih tkivih pa pretežno z obroki (2). Zaradi njihovega polimorfizma poznamo pri ljudeh različne kronotipe (npr. jutranji kronotip in večerni kronotip).

Pri odraslem človeku je glede na cirkadiano uro optimalen čas za spanje med 22. in 6. uro. Naša cirkadiana ura določa tudi čas in količino spanja REM (angl. rapid eye movement) (1). Na cikel spanje-budnost vpliva tudi t. i. spalni pritisk, ki je posledica nabiranja hipnogenih snovi v možganih med budnostjo (adenozin, NO, oksidativni produkti, citokini, interleukini). Ta

proces je ključen za intenzivnost spanca in določa tudi količino globokega spanca (angl. slow wave sleep). Ko je naš cirkadiani »drive« za budnost na najnižji točki in ko je spalni pritisk najvišji, smo najbolj zaspani in je spanec tudi najbolj učinkovit (1).

VPLIVI BUDNOSTI PONOČI NA ZDRAVJE

Vsi kdaj prebedimo noč, uro uspavanja zamaknemo na kasnejši čas ali uro prebujanja na zgodnejšega. Tedaj je naša cirkadiana ura v disinhroniji z zunanjo uro. Akutne posledice neujemanja se kažejo z zaspanostjo, nespočitostjo, slabšima koncentracijo in spominom, večjo razdražljivostjo, mišično šibkostjo in večjim tveganjem nesreč. Praviloma za ponovno sinhroniziranje enournega zamika cirkadiane ure potrebujemo en dan. Pomembna je tudi smer premika ure – če uro premikamo naprej (prehod z zimskega na poletni čas ali let z zahoda proti vzhodu), se cirkadiani ritem pospešuje, v nasprotnem primeru se upočasnjuje. Lažje se prilagajamo na upočasnjevanje. Občasni premiki cirkadianega ritma (premiki ure, jet lag, socialne okoliščine) ne pomenijo tveganja za zdravje, ampak povzročajo samo prej omenjene akutne posledice. Ponavljajoča se budnost ponoči (izmensko delo in socialni jet lag) predstavlja tveganje številnih bolezni. Vpogled v učinke motenj v običajnem ritmu spanja in budnosti izvira predvsem iz raziskav o vplivu ritma spanja na življenje in zdravje pri nočnih delavcih.

Nočno delo vpliva na zdravje preko treh mehanizmov: zaradi motnje v ritmu spanje-budnost, zaradi spremenjenega vedenja (prehranjevalne navade, razvade itd.) in zaradi okrnjenosti socialne interakcije, saj večji del prostega časa namenjamo regeneraciji (4).

Neposredne posledice na zdravje se izražajo z zmanjšano budnostjo izmenskih delavcev, ki vodi v večje tveganje nesreč. Velike katastrofe, npr. jedrska nesreč The Three Mile Island in Černobil, so bile vezane na človeško napako zaradi izmenskega dela (5). Večje je tudi tveganje prometnih nesreč (OR 2–4) (6) in medicinskih napak (7).

Medicinske sestre, ki delajo izmensko več kot 6 let, imajo večje tveganje srčno-žilnih bolezni (8). Izmensko delo je tudi dejavnik tveganja debelosti (9) in je delno vezano na vedenje, tj. uživanje sladkih pijač ponoči (10). Ob tem povečuje tudi tveganje sladkorne bolezni (11). Pogostejše prihaja do sindroma razdražljivega črevesa in do bolečin v trebuhu (12). Pojavnost pljučnega raka je večja pri medicinskih sestrah, ki več kot 15 let delajo izmensko, kar velja le za kadilke (13). Povezanost med pojavnostjo raka dojke in izmenskim delom je dokaj tesna, zelo verjetna pa je tudi pri raku endometrija (14). Pri zdravstvenih delavcih, ki delajo izmensko, je pogostejši tudi sindrom izgorevanja (15).

Nočni delavci popijejo več kave, zaužijejo več kilokalorij, pogostejše kadijo in manj spi (16). Težje kot splošna populacija organizirajo socialne dejavnosti in usklajujejo družinsko življenje, kar vpliva na družino in njeno organiziranost (17).

MOTNJA SPANJA ZARADI IZMENSKEGA DELA

Nočno delo lahko vodi v motnjo spanja zaradi izmenskega dela. Gre za neujemanje med cirkadianim ritmom in delovnim ritmom, ki nam je vsiljen. Učinek izmenskega dela dodatno poslabša prikrajšanost spanja, saj delavec čez dan v celoti ne nadoknadi primanjkljaja spanja in pogosto spi manj kot 4 ure. O motnji spanja zaradi izmenskega dela govorimo, če človek navaja prekomerno dnevno zaspanost ali nespečnost, vezano na delo, ki sovpada z običajnim časom za spanje. Ob tem morajo biti simptomi prisotni vsaj tri mesece, dokazati pa moramo motnjo cirkadianega ritma, pri čemer motnje spanja ne moremo razložiti z drugo boleznijo.

(18). Ljudje smo različno dovzetni za razvoj tovrstne motnje spanja. Mlajši, moški, večerni kronotip in bolj fleksibilni ljudje, manj nevrotični in bolj ekstrovertirani ljudje ter ljudje z določenimi genetskimi nagnjenostmi manj verjetno razvijejo motnjo spanja zaradi izmenskega dela (19). Težave so bolj pogoste pri delavcih, ki delajo v nočnih ali jutranjih izmenah, in pri delavcih, ki opravljajo dolge izmene (več kot 24 ur). Motnja spanja zaradi izmenskega dela lahko vztraja še več let po tem, ko ne delamo več izmensko (18).

NEPOSREDNI UČINKI DEŽURANJA NA ZDRAVNIKA IN NJEGOVO DELO

Kljub večdesetletnim raziskavam s področja izmenskega dela pri medicinskih sestrah in jasnih neugodnih učinkih zdravniki o posledicah izmenskega dela v povprečju vemo malo. Najbolj očiten neugoden učinek nočnega dela je prekomerna dnevna zaspanost, ki je posledica motnje cirkadianega ritma zaradi nočnega dela, pomanjkanja spanja (praviloma na dan dežuranja spimo manj) in razdrobljenega spanca zaradi nočnih klicev oz. oskrbe bolnikov, pri čemer smo zdravniki enako kot ostali ljudje dovzetni za primarne motnje spanja (spalna apneja, nespečnost, itd.). Ljudje se sicer različno uspešno prilagajamo, vendar se nikoli ne prilagodimo na manj spanja, kot ga potrebujemo glede na našo genetsko zasnovo. Tako kot pri jet lagu tudi pri nočnem delu potrebujemo čas, da cirkadiano uro ponovno uskladimo z zunanjim svetom. Za to praviloma potrebujemo vsaj dve noči podaljšanega spanja. S starostjo potrebujemo vse manj spanja, zato je učinek pomanjkanja spanja manj izrazit kot v času »zorenja«. Zaradi izkušenj se s starostjo tudi hitreje odločamo, hitreje po prebujanju zaspi-
mo nazaj in med dežurstvom več spimo. Kljub temu bolj izkušeni zdravniki v nočnih izmenah ne izkazujejo manjšega kognitivnega upada (delovni spomin, hitrost procesiranja informacij, kognitivna fleksibilnost). Zdravniki tudi slabo ocenjujemo utrujenost in zbranost (20). Kompleksne naloge praviloma opravljamo lažje, dolgočasne pa težje. Z zmanjševanjem količine spanja ponoči smo bolj razdražljivi, manj skrbni do bolnikov, bolnike slabše ocenjujemo in delamo več napak ter se večkrat vpletamo v medsebojne konflikte (21). Zdravniki praviloma opravljamo hitro rotirajoče se izmene, kar je s stališča prilagajanja našega cirkadianega ritma sicer dobro, a so izmene pogosto dolge (več kot 24 ur) in praviloma vodijo v večji kognitivni upad kot npr. krajše izmene (12–14 ur) (22). Večje je tudi tveganje prometnih nesreč (23).

PRILAGODITEV NA NOČNO DELO

Pri obvladovanju težav s spanjem in budnostjo pri izmenskih delavcih je ključno, da ohranjamo budnost med delovnim časom in socialnimi dejavnostmi ter da omogočimo obnovitveni spanec, ko je to zaželeno. V sklopu obnovitvenega spanca moramo najprej izbrati najbolj primerno obliko izmenskega dela. Fiziološko je bolj naravno prehajanje iz jutranje izmene v popoldansko izmeno ter nato v nočno izmeno. Hitrorotirajoče izmene (največ dva dni zapored v nočni izmeni) so bolj ugodne kot dolgorotirajoče (tj. tedenske). Krajše izmene (manj kot 12 ur) so manj naporne od dolgih (več kot 24 ur). Idealno bi bilo, da bi prepoznali tiste ljudi, ki so bolj dovzetni za razvoj motnje spanja zaradi izmenskega dela, in jih z izmenskim delom manj obremenjevali. Pomembno je tudi zgodnje prepoznavanje pridruženih motenj spanja (OSAS, nespečnost) in motenj razpoloženja (24). Nujno je seznanjanje z opozorilnimi znaki prekomerne zaspanosti in nočnega dela ter s priporočili glede optimalne prilagoditve na izmensko delo (25).

Prilagoditev na nočno delo se prične s prilagoditvijo dneva pred nočno izmeno. Pomembno je, da nočnega dela ne začnemo po 12 urah budnosti. Ključno je, da si neposredno pred nočno

izmeno privoščimo krajši spanec (vsaj preventivno dremanje) (26). Enako pomembno je, da noč pred nočno izmeno spimo dovolj dolgo in kakovostno ter da imamo po nočnem delu zagotovljeno priložnost za obnovitveni spanec (24).

Budnost lahko ohranjamo z različnimi strategijami, med katerimi je najpomembnejše dremanje ali spanje med dežurstvom. Z dremanjem lahko občutno zmanjšamo zaspanost in izboljšamo storilnost, a ga moramo dobro načrtovati – od tega, kdaj dremamo in koliko dremamo, je odvisno, koliko z dremanjem pridobimo. Optimalen čas za dremanje ponoči je med 2. in 5. uro zjutraj ter med 14. in 17. uro popoldan. Manj kot 30-minutni dremež je okrepljen, daljši pa lahko povzroči t. i. spalno inercijo z občutkom, da smo še bolj zaspani. Kljub omenjeni težavi se zdi, da je zaradi dremanja nočno delo bolj varno in bi ga bilo smiselno uvesti v nočno oz. izmensko delo (27). Načrtovano dremanje je bolj koristno kot priložnostno, zato bi bilo smiselno, da si dežurajoči sodelavci noč ustrezno »razdelimo«. Budnost lahko ohranjamo z uživanjem kofeinskih napitkov, pri čemer je ključna primerna strategija uporabe kofeina s poznavanjem razpolovnega časa (3–7ur) in neželenih učinkov (fragmentacija spanca in diuretiko delovanje). Modafinil je zaenkrat edino zdravilo, registrirano za ohranjanje budnosti pri izmenskih delavcih (28). V prilagoditvi na nočno delo je pomembna tudi primerna izpostavljenost svetlobi, ki najbolj vpliva na naš cirkadiani ritmovnik. Načrt izpostavljanja svetlobi moramo prilagoditi načinu izmenskega dela. Praviloma naj bo izpostavljenost svetlobi čim večja zvečer ob začetku izmene, po koncu izmene pa naj bo čim bolj temno (26).

Zaradi varnosti bolnikov in preprečevanja napak je nujno, da prepoznamo opozorilne znake zaspanosti, tj. občutek nemira in razdražljivost, pogosto potrebo po nadzorovanju svojega dela, težavno osredotočanje na delo z bolniki in občutek, da nam ni mar. V takšnih okoliščinah je počitek bolj pomemben od manjših oz. nenujnih obveznosti (zdravniki pogosto med dežurstvi opravljamo nenujna administrativna dela), smiselno pa je tudi, da v ustreznih okoliščinah za pomoč poprosimo kolega. Ker so dežurstva nepredvidljiva in izčrpavajoča, je pomembno, da varčujemo z močmi in počivamo vselej, ko se nam ponudi priložnost.

LITERATURA

1. Đogaš Z, Pecotič R, Valič M. Physioogical basis of sleep. In: Bassetti CL, Đogaš Z, Peigneux P, eds. *ESRS European Sleep Medicine Textbook*; 2014. p. 3–83.
2. Bollinger T, Schibler U. Circadian rhythms - from genes to physiology and disease. *Swiss Med Wkly* 2014;144:w13984.
3. Potter GDM, Skene DJ, Arendt J, Cade JE, Grant PJ, Hardie LJ. Circadian Rhythm and Sleep Disruption: Causes, Metabolic Consequences, and Countermeasures. *Endocr Rev* 2016;37:584–608.
4. Rajaratnam SM, Arendt J. Health in a 24-h society. *Lancet* 2001;358:999–1005.
5. Rajaratnam SM, Howard ME, Grunstein RR. Sleep loss and circadian disruption in shift work: health burden and management. *Med J Aust* 2013;199: 11–5.
6. Barger LK, Cade BE, Ayas NT, Cronin JW, Rosner B, Speizer FE, Czeisler CA; Harvard Work Hours, Health, and Safety Group. Extended work shifts and the risk of motor vehicle crashes among interns. *N Engl J Med* 2005;352:125–34.
7. Landrigan CP, Rothschild JM, Cronin JW, Kaushal R, Burdick E, Katz JT, et al. Effect of reducing interns' work hours on serious medical errors in intensive care units. *N Engl J Med* 2004;351:1838–48.

8. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Speizer FE, et al. Prospective study of shift work and risk of coronary heart disease in women. *Circulation* 1995;92:3178–82.
9. Karlsson B, Knutsson A, Lindahl B. Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27,485 people. *Occup Environ Med* 2001;58:747–52.
10. Tada Y, Kawano Y, Maeda I, Yoshizaki T, Sunami A, Yokoyama Y, et al. Association of Body Mass Index with Lifestyle and Rotating Shift Work in Japanese Female Nurses. *Obesity* 2014;22:2489–93.
11. Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, Hu FB Rotating Night Shift Work and Risk of Type 2 Diabetes: Two Prospective Cohort Studies in Women. *PLoS Med* 2011;8: e1001141. doi:10.1371/journal.pmed.1001141.
12. Nojkov B, Rubenstein JH, Chey WD, Hoogerwerf WA. The Impact of Rotating Shift Work on the Prevalence of Irritable Bowel Syndrome in Nurses. *Am J Gastroent* 2010;105:842–7.
13. Schernhammer ES, Feskanich D, Liang G, Han J. Rotating Night-Shift Work and Lung Cancer Risk Among Female Nurses in the United States. *Am J Epidemiol* 2013;178:1434–41.
14. Viswanathan AN, Schernhammer ES. Circulating Melatonin And The Risk Of Breast And Endometrial Cancer In Women. *Cancer Letters* 2009;281:1–7.
15. Wisetborisut A, Angkurawaranon C, Jiraporncharoen W, Uaphanthasath R, Wiwatanadate P. Shift work and burnout among health care workers. *Occup Med* 2014;64:279–86.
16. Ramin C, Devore EE, Wang W, Pierre-Paul J, Wegrzyn LR, Schernhammer ES. Night shift work at specific age ranges and chronic disease risk factors. *Occup Environ Med* 2015;72:100–7.
17. Costa G. Shift work and occupational medicine: an overview. *Occup Med* 2003;53:83–8.
18. Shift work disorder. In: *The international classification of sleep disorders*. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014. p.215–19.
19. Saksvik IB, Bjorvatn B, Hetland H, Sandal GM, Pallesen S. Individual differences in tolerance to shift work—a systematic review. *Sleep Med Rev* 2011;15:221–35.
20. Maltese F, Adda M, Bablon A, Hraeich S, Guervilly C, Lehingue S, et al. Night shift decreases cognitive performance of ICU physicians. *Intensive Care Med* 2016;42:393–400.
21. Baldwin DC Jr, Daugherty SR. Sleep deprivation and fatigue in residency training: results of a national survey of first- and second-year residents. *Sleep* 2004;27:217–23.
22. Persico N, Maltese F, Ferrigno C, Bablon A, Marmillot C, Papazian L, et al. Influence of Shift Duration on Cognitive Performance of Emergency Physicians: A Prospective Cross-Sectional Study. *Ann Emerg Med* 2018;72:171–80.
23. Barger LK, Cade BE, Ayas NT, Cronin JW, Rosner B, Speizer FE, Czeisler CA; Harvard Work Hours, Health, and Safety Group. Extended work shifts and the risk of motor vehicle crashes among interns. *N Engl J Med* 2005;352:125–34.
24. Rajaratnam SM, Howard ME, Grunstein RR. Sleep loss and circadian disruption in shift work: health burden and management. *Med J Aust* 2013;199:11–5.
25. Petrov ME, Clark CB, Molzof HE, Johnson RL, Cropsey KL, Gamble KL. Sleep Strategies of Night-Shift Nurses on Days Off: Which Ones are Most Adaptive? *Front Neurol* 2014; 5:277.
26. Chinoy ED, Harris MP, Kim MJ, Wang W, Duffy JF. Scheduled Evening Sleep and Enhanced Lighting Improve Adaptation to Night Shift Work in Older Adults. *Occup Environ Med* 2016;73:869–76.
27. Ruggiero JS, Redeker NS. Effects of Napping on Sleepiness and Sleep-Related Performance Deficits in Night-Shift Workers: A Systematic Review. *Biol Res Nurs* 2014;16:134–42.
28. Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, et al. Practice Parameters for the Clinical Evaluation and Treatment of Circadian Rhythm Sleep Disorders: An American Academy of Sleep Medicine Report. *Sleep* 2007;30:1445–59.

PREOBČUTLJIVOST ZA RENTGENSKA KONTRASTNA SREDSTVA

X-ray contrast media hypersensitivity

MITJA KOŠNIK^{1,2}, PETER KOPAČ², MIHAELA ZIDARN^{1,2}

IZVLEČEK

Takojšne preobčutljivostne reakcije (tj. v eni uri po preiskavi) po vbrizganju rentgenskega kontrastnega sredstva (RKS) nastanejo zaradi sproščanja histamina iz bazofilcev in mastocitov. Kasne preobčutljivostne reakcije naj bi nastale zaradi specifičnih limfocitov T. Pogostost takojšnih reakcij pri uporabi neionskih RKS je 0,2–1 %, težkih reakcij 0,02–0,04 %, smrtnih pa 0,00001%. Pogostost kasnih reakcij je 0,5–3%. Če je bolnik že imel težjo preobčutljivostno reakcijo po uporabi RKS, ga pred naslednjo preiskavo napotimo na diagnostično testiranje. Večina bolnikov ima negativen rezultat kožnega testa z osumljenim RKS. V tem primeru pri preiskavi uporabimo strukturno nesorodno nizkoosmolarno RKS in premedikacijo. S premedikacijo zmanjšamo pogostost blagih takojšnih reakcij, ne pa pogostosti težkih in kasnih reakcij. Kožni testi kot skrining za bolnike, ki še nikoli niso imeli preobčutljivostne reakcije, niso primerni.

Ključne besede: rentgenska kontrastna sredstva, preobčutljivost, anafilaksija, kožni izpuščaj, testi alergije, premedikacija.

ABSTRACT

Immediate hypersensitivity reactions (within one hour after examination) following X-ray contrast media (RCM) result from the release of histamine from basophils and mast cells. Late hypersensitivity reactions are thought to be mediated by specific T lymphocytes. The frequency of immediate reactions when using non-ionic RCM is 0.2-1%, the incidence of severe reactions is 0.02-0.04%, and of deaths, 0.00001%. The frequency of late reactions is 0.5-3%. If the patient has already had a severe hypersensitivity reaction after administration of RKS, it is appropriate to refer him for diagnostic tests before the next examination. Most patients have a negative skin test with suspected RCM. In this case, structurally non-related low-osmolar RCM and premedication are used for the investigation. Premedication reduces the incidence of mild immediate reactions but does not reduce the incidence of severe and delayed reactions. Skin tests are not suitable as screening for patients who have never had a hypersensitivity reaction.

Keywords: X-ray contrast media, hypersensitivity, anaphylaxis, skin rash, allergy tests, premedication.

UVOD

Neugodne učinke, ki jih ugotavljamo ob uporabi rentgenskih kontrastnih sredstev (RKS), lahko razdelimo v tri kategorije (1):

1. preobčutljivostne reakcije (alergijske in nealergijske);
2. toksične reakcije (nefrotoksičnost, nevrotoksičnost, aritmije);
3. dogodki, ki niso povezani z RKS (npr. poslabšanje kronične urtikarije, vazovagalna sinkopa, panične epizode, anksioznost).

Preobčutljivostne reakcije delimo v takojšne, ki se pojavijo znotraj ene ure po uporabi RKS, in kasne (Tabela 1). Večina takojšnih reakcij se pojavi do 5 minut po uporabi RKS in se odraža s srbenjem ali urtikarijo. Med kasnimi reakcijami prevladuje makulopapulozen izpuščaj (2).

Tabela 1. Klinična slika preobčutljivostnih reakcij po jodnih RKS (2).

Takojšne reakcije (začnejo se med posegom do 1 ure po posegu)	Kasne reakcije (začnejo se nekaj ur ali dni po posegu)
srbenje	srbenje
urtikarija	urtikarija
angioedem	angioedem
zardevanje	izpuščaj (makule, papule)
slabost, bruhanje, krči	eksudativni multiformni eritem
rinitis	fiksen medikamentni eksantem
hripavost, kašelj	Stevens-Johnsonov sindrom
dispneja (bronhospazem, edem grla)	toksična epidermalna nekroliza
hipotenzija, tahikardija	vaskulitis
srčno-žilni šok	
srčni zastoj	

Najpomembnejši dejavnik tveganja preobčutljivostne reakcije po RKS je podatek, da je bolnik utrpel reakcijo ob predhodnih uporabah RKS. Takojšne preobčutljivostne reakcije so težje pri bolnikih z mastocitozo, astmo, srčnimi boleznimi in ob prejemanju blokatorjev receptorjev beta. Anamneza pozne reakcije po RKS ni napovedni dejavnik takojšne reakcije (velja tudi obratno). Preobčutljivostne reakcije so pri intraarterijski uporabi RKS pogostejše kot pri intravenski uporabi. Opisujejo jih tudi pri peroralni oz. rektalni uporabi (Gastrografin®). Pogostejše so pri uporabi visokoosmolarnih, ionskih in dimernih kontrastnih sredstev kot pri nizkoosmolarnih, neionskih in monomernih kontrastnih sredstvih.

PATOGENEZA

Takojšne preobčutljivostne reakcije nastanejo zaradi sproščanja histamina iz bazofilcev in mastocitov preko številnih mehanizmov. Hiperosmolarna RKS neposredno aktivirajo te celice. RKS so sposobna aktiviranja komplementa in preko tega mehanizma tudi aktiviranja mastocitov. Redki bolniki imajo sIgE proti RKS. Na ta način nastanejo najtežje takojšne preobčutljivostne reakcije. Pozne preobčutljivostne reakcije naj bi nastale zaradi specifičnih limfocitov T.

Reakcije po RKS so blage, če minejo spontano, zmerne, če se hitro umirijo po jemanju anti-histaminikov ali glukokortikoidov, in težke, če simptomi ogrožajo življenje ali zahtevajo bolnišnično zdravljenje.

EPIDEMIOLOGIJA

Razširjenost preobčutljivostnih reakcij je odvisna od vrste uporabljenega RKS. Pri viskoosmolarnih ionskih RKS, ki jih ne uporabljamo več, je veliko večja kot pri uporabi sodobnih nizkoosmolarnih neionskih RKS (3).

Pogostost takojšnih reakcij pri uporabi neionskih RKS je 0,2–1 %, pogostost težkih reakcij 0,02–0,04 %, smrtnih pa 0,00001 % (4). Pogostost poznih reakcij je 0,5–3 %.

OBRAVNAVA AKUTNE REAKCIJE

Po vsaki preiskavi z RKS moramo bolnika zaradi morebitnih zapletov opazovati vsaj 20 minut. Vsi smrtni zapleti po uporabi RKS so se namreč zgodili v 20 minutah po posegu. Če se pojavi srbenje ali urtike, bolniku damo dve tableti antihistaminika. Pri simptomih, ki kažejo na anafilaksijo (ovirano dihanje, hipotenzija), vbrizgamo v mišico 0,5 mg adrenalina (5).

PREPREČEVANJE PREOBČUTLJIVOSTNIH REAKCIJ PO RKS

Kožni testi kot presejanje za bolnike, ki še nikoli niso imeli preobčutljivostne reakcije, niso primerni. V prospektivni raziskavi so 2843 bolnikom naredili kožni test z rentgenskim kontrastnim sredstvom in kontrast ne glede na izid uporabili pri rentgenski preiskavi (6). Pri 15 bolnikih je bil rezultat kožnega testa pozitiven, a nihče od njih ni imel preobčutljivostne reakcije. Vseh 19 bolnikov z zapletom pri preiskavi je imelo negativen izvid kožnega testa.

Če je bolnik po uporabi RKS že imel težjo preobčutljivostno reakcijo, ga moramo pred naslednjo preiskavo napotiti na diagnostično testiranje. Če je rezultat kožnega testa z osumljenim RKS pozitiven, uporabimo RKS, ki je glede na rezultat kožnega testa negativno. Pri večini bolnikov je rezultat kožnega testa z osumljenim RKS negativen, zato za preiskavo uporabimo strukturno nesorodno nizkoosmolarno RKS. Pri teh bolnikih največkrat uporabimo premedikacijo z glukokortikoidom (peroralni metilprednizolon v odmerku 32 mg, 12 ur in 1 uro pred preiskavo) in dvema tabletama antihistaminika (7). Učinkovitost takšne premedikacije je kontroverzna, saj se kljub premedikaciji pogosto pojavijo preobčutljivostne reakcije. Premedikacija zmanjša pogostost blagih takojšnih reakcij, ne zmanjša pa pogostosti težkih in poznih reakcij.

V prospektivni raziskavi na vzorcu bolnikov z anamnezo blage takojšnje reakcije po RKS so ugotovili, da se ob uporabi enakega RKS reakcija ponovi pri 31 % bolnikov, ob uporabi drugega RKS pri 12 % bolnikov in ob uporabi drugega RKS in premedikaciji z antihistaminikom pri 7,6 % bolnikov (8).

S segrevanjem nizkoosmolarnih kontrastnih sredstev na 37 °C zmanjšamo verjetnost preobčutljivostnih reakcij (9).

Obstajajo tudi razlike v pogostosti anafilaksije med posameznimi kontrastnimi sredstvi. V veliki raziskavi na vzorcu 142.099 bolnikov so ugotovili, da je najbolj pogosta preobčutljivost za iopromide (0,041 %), ki jim sledijo iopamidol (0,023 %), ioheksanol (0,018 %) in iobitridol (0,012 %) (10). Pri bolnikih s hudimi alergijskimi reakcijami je možna tudi desenzibilizacija (11).

KOŽNI TESTI ALERGIJE

Kožne teste izvajamo z intradermalno metodo, pri kateri RKS razredčimo v razmerju 1:10. Občutljivost intradermalnih kožnih testov pri bolnikih s takojšnjimi reakcijami je 4–70 %, specifičnost več kot 90 %, negativna napovedna vrednost pa samo 60 % (12). Tudi pri poznih re-

akcijah je negativna napovedna vrednost majhna, saj kar 35 % bolnikov z negativnimi kožnimi testi naslednjič nanje ponovno reagira (13).

PROVOKACIJSKI TESTI

Provokacijski testi so smiselni pri bolnikih z anamnezo zelo težke reakcije, da preverimo toleranco RKC, ki ga nameravamo uporabiti (14).

ZMOTE O PREOBČUTLJIVOSTI ZA RKS

Preobčutljivost za morsko hrano ali jodna razkužila ni dejavnik tveganja za preobčutljivostne reakcije po uporabi RKS. Bolnikov z anamnezo preobčutljivosti za ribe, mehkužce ali jodna razkužila zato ne napotimo na diagnosticiranje glede morebitne alergije za RKS (15).

PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE PO GADOLINIJU

Pogostost preobčutljivostnih reakcij po gadolinijevih RKS je približno 0,07 %, kar 75 % je blagih. Skoraj vse reakcije so takojšne. Bolnika z reakcijo po gadolinijevem RKS napotimo na teste alergije. Če je rezultat testa z osumljenim kontrastom pozitiven, za preiskavo uporabimo RKS z negativnim rezultatom. Če so testi alergije z osumljenim RKS negativni, uporabimo strukturno različen kontrast. Vloge premedikacije ne poznamo. Vedeti moramo, da med jodnimi RKS in gadolinijem ni navzkrižne preobčutljivosti, zato bolnika z reakcijo po jodnem RKS ne napotimo na testiranje morebitne alergije za gadolinij; velja tudi obratno.

V prospektivni francoski raziskavi so preučevali 245 bolnikov s takojšno reakcijo, 219 po jodnih RKS in 26 po gadoliniju. Od tega je imelo 19,6 % bolnikov pozitiven izvid testov alergije z jodnimi RKS in 27,8 % pozitiven izvid z gadolinijem. Alergija je bila pogosta pri bolnikih s težkimi reakcijami in s srčno-žilnimi simptomi, redka pa pri bolnikih z izolirano urtikarijo (16).

PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE PO ULTRAZVOČNIH KONTRASTNIH SREDSTVIH

V literaturi opisujejo tudi primere anafilaksije ob uporabi žveplovega heksafluorida, ki ga uporabljamo kot kontrastno sredstvo pri ultrazvočnih preiskavah. Pripravek vsebuje makrogol, ki je znan razlog anafilaksije (17).

NAŠE IZKUŠNJE

Analizirali smo 100 zaporednih bolnikov, napotenih na testiranje zaradi suma preobčutljivosti za RKS, ki smo jih obravnavali v 15 mesecih. Devet bolnikov je bilo napotenih zaradi anamneze zapleta, povezanega z uporabo joda (dezinficiensa), en bolnik se je bal preiskave s kontrastom, en bolnik pa je utrpel anafilaksijo po piku čebele. Ena bolnica z anamnezo težke reakcije med urografijo pred 40 leti je bila napotena zato, ker ji niso upali predpisati jodovih kapljic za oko. Med 89 bolniki z zapletom pri preiskavi z RKS so imeli trije zaplet med MRI, ostali pri preiskavi z jodnim kontrastnim sredstvom (le pri 18 bolnikih smo imeli podatek, katero jodno kontrastno sredstvo so dobili). Takojšno reakcijo je utrpelo 51 bolnikov, 36 bolnikov pa kasno. Pri 14 % zapletov je bila verjetnost preobčutljivosti majhna. Kar 53 % zapletov je bilo blagih, 13 % pa težkih. Četrtnina zapletov se je zgodila pred več kot 10 leti; pri teh bolnikih so prevladovali zapleti pri intravenski angiografiji. Za nobenega bolnika nimamo podatkov o vrsti uporabljene RKS. Med temi bolniki nihče ni imel pozitivnega kožnega testa s sodobnimi jodnimi rentgenskimi kontrastnimi sredstvi.

Med bolniki z zapletom v zadnjih 5 letih je šlo v večini za zaplet med koronarografijo (31 %) in med CT-angiografijo (51 %). Pet bolnikov je imelo pozitiven rezultat testa alergije z jodnimi RKS. Vsi bolniki s pozitivnimi testi so imeli zaplet največ šest mesecev pred testiranjem. Trije bolniki so imeli pri kožnem testu z jodnim kontrastnim sredstvom takojšno pozitivno reakcijo, dva pa kasno (vsak bolnik s pozitivnimi kožnimi testi je imel negativen kožni test z vsaj enim od testiranih RKS).

Dva bolnika s težko reakcijo pri MRI sta imela pozitiven rezultat takojšnjega kožnega testa z gadolinijem.

NEUGODNI UČINKI NA LEDVIČNO DELOVANJE

Okvaro ledvic zaradi kontrastnega sredstva opredelimo s porastom vrednosti kreatinina za več kot 25 % v treh dneh po preiskavi z RKS (18,19). Nastane zaradi prehodne vazokonstrikcije ledvičnih žil po vbrizganju RKS in upočasnitve pretoka krvi zaradi velike viskoznosti RKS. K zapletu so nagnjeni bolnik z okvarjenim ledvičnim delovanjem, najbolj bolniki z diabetično nefropatijo. Zaplet je bolj verjeten pri uporabi večjih odmerkov RKS. Tveganje zapleta zmanjšamo z dobro hidriranostjo, uporabo nizkomolarnih neionskih RKS v čim manjšem odmerku in z uporabo gadolinija namesto jodnih kontrastnih sredstev.

ZAKLJUČEK

Z uvedbo neionskih nizkomolarnih RKS se je pogostost preobčutljivostnih reakcij močno zmanjšala. Kar 90 % preobčutljivostnih reakcij po RKS namreč ni alergijskega izvora, ampak so posledica velike osmolarnosti RKS. Te reakcije so navadno blage in jih delno lahko preprečimo ali ublažimo s premedikacijo. V teh primerih je rezultat testiranja alergije po preboleli epizodi negativen.

Pri bolniku z anamnezo blage preobčutljivostne reakcije po RKS, ki nujno potrebuje ponovno preiskavo z RKS, testiranje alergije ni smiselno, ker ne spremeni terapevtske odločitve. V vsakem primeru pri preiskavi uporabimo drugo kontrastno sredstvo in premedikacijo. Verjetnost ponovitve preobčutljivostne reakcije je precejšnja, ne pričakujemo pa težkih reakcij.

Alergijske reakcije zaradi prisotnost slgE proti rentgenskim kontrastnim sredstvom so redke, a pogosto težke (anafilaksija) in jih s premedikacijo ne preprečimo. V teh primerih je rezultat testiranja alergije po preboleli epizodi večinoma pozitiven. K alergologu napotimo bolnike s težjimi reakcijami po uporabi RKS, saj je med njimi veliko alergijskih in se odzovejo samo na eno RKS ali na manjše število RKS.

POMNI

- Če pri bolniku med preiskavo z RKS nastopi zaplet, moramo v medicinsko dokumentacijo (odpustnico) zapisati, katero RKS je prejel.
- Samo 10 % preobčutljivostnih reakcij po RKS je alergijskega izvora. Pri večini bolnikov z reakcijo po RKS je rezultat testiranja alergije negativen, vendar je verjetnost ponovitve preobčutljivostne reakcije precejšnja.
- Testiranje alergije za RKS ni indicirano pri bolnikih, ki še nikoli niso utrpeli preobčutljivostne reakcije po RKS, in pri bolnikih, ki so imeli po uporabi jodnih razkužil kontaktni dermatitis.
- Takojšne reakcije po gadoliniju so v večjem deležu alergijskega izvora.

LITERATURA

1. Brockow K, Christiansen C, Kanny G, Clément O, Barbaud A, Bircher A, et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2005;60:150–8.
2. Egbert RE, De Cecco CN, Schoepf UJ, McQuiston AD, Meinel FG, Katzberg RW. Delayed adverse reactions to the parenteral administration of iodinated contrast media. *Am J Roentgenol* 2014;203:1163–70.
3. Rosado IA, Doña DI, Cabañas MR, Moya QMC, García-Avilés C, García NI, et al. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Hypersensitivity Reactions to Contrast Media. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016;26:144–55.
4. Suh-Young L, Dong Yoon K, Ju-Young K, Soon Ho Y, Young-Hoon C, Whal L, et al. Incidence and risk factors of low-osmolar iodinated contrast media related immediate hypersensitivity reactions: A longitudinal study based on a real-time monitoring system. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019;24:0. doi: 10.18176/jiaci.0374.
5. Košnik M, Zidarn M, Glavnik V in sod. Dogovor o obravnavi anafilaksije. Golnik 2015. Dostopno 31.8.2019 na URL: <http://www.szum.si/media/uploads/files/ANAFILAKSIJA%20BROSURA.pdf>.
6. Lee JH, Kwon OY, Park SY, Seo B, Won HK, Kang Y, et al. Validation of the prescreening intradermal skin test for predicting hypersensitivity to iodinated contrast media: A prospective study with ICM challenge. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019, Aug 10.
7. Brockow K, Sánchez-Borges M. Hypersensitivity to contrast media and dyes. *Immunol Allergy Clin N Am* 2014;34:547–64.
8. Park SJ, Kang DY, Sohn KH, Yoon SH, Lee W, Choi YH, et al. Immediate mild reactions to CT with iodinated contrast media: Strategy of contrast media readministration without corticosteroids. *Radiology* 2018;288:710–6.
9. Zhang B, Liu J, Dong Y, Guo B, Lian Z, Yu H, et al. Extrinsic warming of low-osmolality iodinated contrast media to 37°C reduced the rate of allergic-like reaction. *Allergy Asthma Proc* 2018;39:e55–e63.
10. Kim SR, Lee JH, Park KH, Park HJ, Park JW. Varied incidence of immediate adverse reactions to low-osmolar non-ionic iodide radiocontrast media used in computed tomography. *Clin Exp Allergy* 2017;47:106–12.
11. Uppal S, DeCicco AE, Intini A, Josephson RA. Rapid Desensitization to Overcome Contrast Allergy Prior to Urgent Coronary Angiography. *Int Heart J* 2018;30:622–5.
12. Salas M, Gomez F, Fernandez TD, Doña I, Aranda A, Ariza A, et al. Diagnosis of immediate hypersensitivity reactions to radiocontrast media. *Allergy* 2013;68:1203–6.
13. Yoon SH, Lee SY, Kang HR, Kim JY, Hahn S, Park CM, et al. Skin tests in patients with hypersensitivity reaction to iodinated contrast media: a meta-analysis. *Allergy* 2015;70:625–37.
14. Soria A, Masson N, Vial-Dupuy A, Gaouar H, Amsler E, Chollet-Martin S, et al. Allergological workup with half-dose challenge in iodinated contrast media hypersensitivity. *Allergy* 2019;74:414–7.
15. Böhm I, Morelli J, Nairz K, Silva Hasembank Keller P, Heverhagen JT. Myths and misconceptions concerning contrast media-induced anaphylaxis: a narrative review. *Postgrad Med* 2017;129:259–66.
16. Clement O, Dewachter P, Mouton-Faivre C, Nevoret C, Guilloux L, Bloch Morot E, et al. Immediate hypersensitivity to contrast agents: The french 5-year CIRTACI study. *E Clin Med* 2018;1:51–61.
17. Coudray S, Fabre C, Aichoun I, Perez-Martin A. Anaphylactic shock with an ultrasound contrast agent. *J Med Vasc* 2017;42384–7.
18. Thomsen HS, Morcos SK; ESUR. ESUR guidelines on contrast media. *Abdom Imaging* 2006;31:131–40.
19. Arnol M. Kontrastna okvara ledvic. In: Košnik M, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Slovensko zdravniško društvo, Buča; 2018.

VOTLA VENA IN NADOMEŠČANJE TEKOČINE

Vena cava and fluid resuscitation

HUGON MOŽINA

IZVLEČEK

Z napredkom tehnologije in zmanjševanjem ultrazvočnih naprav se je uporaba ultrazvoka preselila na vsa področja urgentne medicine, tudi zunaj bolnišnic. Danes je ultrazvočna preiskava pri kritično bolnih namenjena predvsem hitremu prepoznavanju vzrokov šoka, prsne bolečine in dispneje, vse bolj pa jo uporabljamo tudi med oživljanjem in po njem. Za uporabo v problem usmerjene obposteljne ultrazvočne preiskave v okviru urgentnega zdravljenja hemodinamsko prizadetih bolnikov obstajajo številni uveljavljeni protokoli. Pomemben del protokolov je tudi ultrazvočna ocena votle vene zaradi odločitev glede nadomeščanja tekočine. Ker hitro diagnosticiranje in takojšnje usmerjeno zdravljenje lahko omogočita boljše preživetje, sta uvajanje usmerjene ultrazvočne preiskave na področje urgentne medicine in izobraževanje na tem področju naši pomembni nalogi.

Ključne besede: spodnja votla vena, nadomeščanje tekočin, B-linije.

ABSTRACT

Advances in technology and subsequent minimisation of the ultrasound devices have increased the use of echo examination inside and outside the hospital. In critically ill ultrasound significantly narrows the number of potential diagnoses of patients with shock, chest pain and dyspnoea. Focused, point-of-care ultrasound has emerged as a useful diagnostic tool for a variety of emergent situations, and both its availability and incorporation into emergency medicine practice are increasing. Assessment of respiratory variation in inferior vena cava diameter helps to predict fluid responsiveness. The contribution of echocardiography to the diagnosis and prompt focused treatment may ultimately be associated with a decrease in morbidity and mortality. For this reason, we must promote training and routine use of point-of-care ultrasound examination.

Keywords: Vena cava diameter, fluid responsiveness, B - lines.

UVOD

V zadnjih dveh desetletjih pomen usmerjenega zdravljenja pri kritično bolnem in z njim usmerjenega obpostelnega ultrazvoka (POCUS) nezadržno naraščata. Tako kot v svetu si je ultrazvočna preiskava srca ob bolniški postelji v 90. letih prejšnjega stoletja tudi pri nas pri-

dobila pomembno vlogo na področju intenzivne medicine v obdobju pred oživljanjem, med oživljanjem in po njem (1,2,3). Z ultrazvočno preiskavo pri kritično bolnem predvsem etiolško opredelimo šok (pravzaprav gre za enaka stanja, ki jih iščemo kot potencialno reverzibilna pri srčnem zastoju), bolečine v prsih in dispnejo. Zaradi velikosti in neokretnosti UZ naprav smo UZ le občasno in nato vse bolj redno »prenašali« nadstropje nižje, na urgenco, da bi izključili potencialno reverzibilna stanja pri srčnem zastoju ter opravili pregled srca in hemodinamsko oceno po uspešnem oživljanju (4,5).

Z miniaturizacijo UZ naprav, njihovo veliko lažjo dostopnostjo in možnostjo širšega učinkovitega izobraževanja zdravnikov za uporabo UZ na različnih področjih medicine, neposredno ob postelji, tovrstne naprave pojmujemo kot POCUS (*angl.* point-of-care-ultrasound) (6). Njihova poglobitvena značilnost je dejstvo, da je takšna ultrazvočna preiskava usmerjena in krajša, predvsem pa od klinika zahteva, da natančno ve, katere bolezenske spremembe aktivno išče oz. jih pričakuje, po kakšnih (ultrazvočnih) značilnostih jih prepozna in da ultrazvočno preiskavo razume kot del kliničnega pregleda in razmišljanja (7).

Zdravljenje z doseganjem zastavljenih hemodinamskih ciljev se je izkazalo kot uspešno šele pri zdravljenju septičnega šoka (8). Potrdilo se je namreč, da je pomembna zlasti hitrost ukrepanja (8). Prav v tem je osnovna prednost usmerjene UZ preiskave, ki lahko zelo pospeši postavitev pravilne diagnoze in omogoči hitro ciljno zdravljenje (9).

PROTOKOLI

Da bi poenotili pristop in izobraževanje na področju UZ pri šokiranem bolniku v okviru urgentne obravnave, so se sredi prvega desetletja tega tisočletja v različnih centrih skoraj hkrati pojavili zelo podobni pristopi, namenjeni predvsem hitri opredelitvi šoka kot hipovolemični šok in distributivni šok (tekočina v telesnih votlinah – krvavitev, ozka votla vena, anevrizma abdominalne aorte, hiperdinamično srce), kardiogeni šok (slaba krčljivost srca) in obstruktivni šok (posredni in neposredni znaki pljučne embolije, perikardni izliv s tamponado srca). Najbolj znani so FAST (*angl.* Focused Abdominal Sonography For Trauma), ki so ga sprva razvili za oceno poškodovanca, EFAST (*angl.* Extended FAST), ki je FAST vključil v globalno oceno šokiranega (10), in ACES (*angl.* Abdominal And Cardiac Evaluation With Sonography In Shock), ki so ga razvili za oceno nepoškodovanega bolnika s šokom (11). Logično zlitje navedenih pristopov je RUSH (*angl.* Rapid Ultrasound in Shock) (12). Ultrazvočna preiskava RUSH (ki jo uporabljam tudi sam) omogoča, da šok opredelimo v treh korakih: 1) »črpalka« – osnovna ocena delovanja srca; 2) »posoda, koliko je polna, pušča?« – ocena volumna krvi s pomočjo spodnje votle vene in krvavitev v telesne votline; 3) »cevi« – ruptura aorte ali venska tromboza) (Tabela 1). Podobne kombinacije omogočajo tudi drugi protokoli.

OCENA POTREBE PO DODATNI TEKOČINI IN SPREMLJANJE UČINKOVITOSTI ZDRAVLJENJA

Ena najpomembnejših in najbolj zahtevnih nalog pri zdravljenju kritičnega bolnika je nadomeščanje tekočine s pravo mero. Cilj nadomeščanja tekočine je povečanje utripnega volumna srca in izboljšanje transporta kisika. Kako pomembno je hitro nadomeščanje tekočine, se je izkazalo pri zdravljenju septičnega šoka (8). Vendar pri tem nikakor ne smemo pozabiti, da prekomerno nadomeščanje tekočine lahko vodi v pljučni edem, podaljšano uporabo mehanskega predihavanja in slabši izid zdravljenja. Preizkušajo preproste napovednike odgova na zdravljenje s tekočino, med drugim oceno dinamičnih sprememb premera spodnje

votle vene (SVC) med spontanim dihanjem. Manjši premer SVC (< 2cm), ki se med vdihom še močno zoži (> 50 %), korelira s CVP, nižjim od 10 cm H₂O. Ti bolniki imajo največkrat hipovolemijo ali distributivni šok in potrebujejo hitro nadomeščanje tekočine. Če je premer SVC > 2 cm in omenjenega kolapsa SVC med vdihom ni videti, pomeni, da z nadomeščanjem tekočin najverjetneje ne bomo dosegli hemodinamskega učinka (12). V zadnjih treh letih so se pojavila poročila, ki opozarjajo na slabo zanesljivost tega testa pri bolnikih z manj izrazitimi spremembami premera SVC (13). Bolniki s pljučnim srcem imajo največkrat kronično povečanje SVC in desne votline, zato si pri njih dodatno pomagamo z ultrazvočno preiskavo pljuč. Francoski zdravnik dr. Lichtenstein, izumitelj ultrazvočne preiskave pljuč, jo uporablja za spremljanje nadomeščanja tekočin pri vsakdanjem delu. Velja, da bolniku tekočino varno nadomeščamo, dokler se ne pojavijo B-linije (*angl.* Fluid Administration Limited by Lung Sonography, FALLS) (14).

Tabela 1. Hitra UZ preiskava pri šokiranem bolniku (RUSH) (12). Ultrazvočne najdbe pri bolnikih z različnimi vrstami šoka.

Ultrazvočna preiskava RUSH	Hipovolemični šok	Kardiogeni šok	Obstruktivni šok	Distributivni šok
črpalka (srce)	hiperkinezija majhne votline	hipokinezija lahko povečane votline	hiperkinezija perikardni izliv s tamponado povečan desni prekat strdek v srcu	hiperkinezija (zgodnja sepsa, anafilaksija) hipokinezija (pozna sepsa)
posoda (v. cava)	ozka SVC, kolabira med vdihom peritonealna tekočina (izguba) plevralna tekočina (izguba)	široka SVC razširjene vratne vene B-linije na pljučih plevralna tekočina ascites	široka SVC razširjene vratne vene odsotnost B-linij odsotnost plev- ralnega polzenja (pnevmotoraks)	normalna ali ozka SVC (sepsa pred nadomeščanjem tekočine) iskanje izvora okužbe: plevralna ali abdominalna tekočina
cevi (aorta, vene)	abdominalna an- evrizma aorte disekcija aorte	normalne	GVT	normalne

Legenda: SVC – spodnja votla vena, GVT – globoka venska tromboza, B-linije – kometi, ki jih najdemo pri ultrazvočni preiskavi pljuč in pomenijo več intersticijske tekočine.

ZAKLJUČEK

Ocena dinamičnih sprememb premera spodnje votle vene je dober napovednik učinkovitosti tekočinskega zdravljenja, a le pri bolnikih z izrazitimi spremembami premera votle vene med dihanjem. Da bi se izognili prekomernemu nadomeščanju tekočine, ki vodi v srčno popuščanje, si pomagamo z ultrazvočno preiskavo pljuč in zdravljenje s tekočino zmanjšamo ali prekinemo, ko se pojavijo B-linije.

LITERATURA

1. Štajer D, Možina H, Noč M, Rode P. Correlation between QTc interval duration and left ventricular systolic dysfunction in patients with acute myocardial infarction. *J Electrocardiol* 1993;26:333–340.
2. Krivec B, Voga G, Zuran I, Skale R, Pareznik R, Podbregar M, et al. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism: approach with transesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis. *Chest* 1997;112:1310–6.
3. Štajer D. Ocena hemodinamskega stanja bolnika z ultrazvočno preiskavo srca. In: Kremžar B, ed. Šola intenzivne medicine. Ljubljana: Slovensko združenje za intenzivno medicino, Ljubljana; 1998. p. 241–51.
4. Štajer D. Ultrazvočna preiskava srca pri diferencialni diagnostiki v urgentni ambulanti in na intenzivnem oddelku. In: Bručan A, Gričar M, eds. Zbornik Urgentna medicina izbrana poglavja 5. Ljubljana: Slovensko združenje za urgentno medicino; 1999. p. 237–47.
5. Štajer D, Možina H. Ultrazvočna preiskava srca pri oživljanju In: Bručan A, Gričar M, eds. Zbornik Urgentna medicina izbrana poglavja 6. Ljubljana: Slovensko združenje za urgentno medicino; 2000. p. 275–80.
6. Moore CL, Copel JA. Point-of-care ultrasonography. *NEJM* 2011;364:749–57.
7. Kendall JL, Erickson C. Emergency Ultrasound. In: Markovchick VJ, Pons PT, Bakes KA. Emergency medicine secrets. Missouri: Elsevier Mosby; 2006. p. 34–40.
8. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368–77.
9. Jones AE, Tayal VS, Sullivan DM, Kline JA. Randomized, controlled trial of immediate versus delayed goal-directed ultrasound to identify the cause of nontraumatic hypotension in emergency department patients. *Crit Care Med* 2004;32:1703–8.
10. Flato UAP, Guimaraes HP, Lopes RD, Valiatti JL, Flato EMS, Gonçalves RL Usefulness of Extended-FAST (EFAST-Extended Focused Assessment with Sonography for Trauma) in critical care setting. *Rev Bras Ter Intensiva* 2010;22:291–9.
11. Atkinson PRT, McAuley DJ, Kendall RJ, Abeyakoon O, Reid CG, Connolly J, Lewis D. Abdominal and Cardiac Evaluation with Sonography in Shock (ACES): an approach by emergency physicians for the use of ultrasound in patients with undifferentiated hypotension. *Emerg Med J* 2009;26:87–91. Dosegljivo 05. 10. 2019 na URL: <http://www.emergencyultrasound.org.uk/resources/ACES+Emerg+Med+J-2009-Atkinson-87-91-1.pdf>.
12. Perera P, Mailhot T, Riley D, Mandavia D. The RUSH Exam: Rapid Ultrasound in SHock in the evaluation of the critically ill. *Emerg Med Clin N Am* 2010;28:29–56.
13. Long E, Oakley E, Duke T, Babl FE; Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative (PREDICT). Does Respiratory Variation in Inferior Vena Cava Diameter Predict Fluid Responsiveness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2017;45:290–7.
14. Lichtenstein DA. FALLS-protocol: lung ultrasound in hemodynamic assessment of shock. *Heart Lung Vessel* 2013;5:142–7.



2/

**ENDOKRINOLOGIJA
IN DIABETES**

ENDOKRINOLOGIJA JEZIKA

Endocrinology of the tongue

MOJCA JENSTERLE SEVER, ANDREJ JANEŽ

IZVLEČEK

Medtem ko stopnja debelosti in stopnja sladkorne bolezni dosegata epidemične razsežnosti, v prispevku proučujemo predvsem vprašanje, zakaj jemo »sladko« in kaj vpliva na naše zaznavanje »sladkega«. Sesalci smo začeli iskati sladko, ker je bil slahek okus povezan z energijo in z občutkom dobrega, nagrajujoeega. Nekatere sestavine sodobne prehrane, zlasti umetna sladila, so razklopila okus sladkega od energijske vrednosti sladkorjev ter spremenile okušalne signale in zaznavanje sladkega. Nizkokalorični in gostokalorični sladkorji povzročajo drugačno kakovost in jakost zaznav v okušalnem sistemu ter drugačno odzivnost možganov na vnos hrane. Pri tem igrajo pomembno vlogo peptidni hormoni, predvsem glukagonu podoben polipeptid (GLP)-1. GLP-1 so najprej osamili iz endokrinih celic v črevesu in podpopulaciji nevronov v različnih predelih možganov, a danes vemo, da se sintetizira tudi lokalno v okušalnih celicah jezika. Na predkliničnih modelih so opisali doslej neprepoznano vlogo GLP-1 pri spreminjanju zaznavanja sladkega. Peptidni hormoni v jeziku, prebavni cevi in možganih najverjetneje predstavljajo celovito mrežo signalov, ki vplivajo na količino in kakovost zaužite hrane ter na občutek sitosti in ugodja. Področje okusa je še zelo neraziskano in morda celo novo »prijemališče« v boju proti epidemiji debelosti in sladkorne bolezni.

Ključne besede: jezik, endokrinologija, okus, GLP-1.

ABSTRACT

As obesity and diabetes rates reach epidemic proportions, a presentation explains why we eat »sweet« and what affects our perceptions of sweet. Mammals evolved to seek out sweet taste because it is associated with energy and »feeling good and rewarding«. Some components in a modern diet, such as artificial sweeteners, uncoupled sweet taste from the energy value of sugar and changed postingestive taste signals and sweet perception. Calorie low sugars evoke tongue-brain responses of different quality and intensity than calorie dense sugars. Peptide hormones, in particular glucagon like peptide (GLP)-1, may be the key mediator in this response. GLP-1 was first isolated from endocrine cells in the gut and subpopulations of neurones. It was later found, that it is also synthesized in the taste cells of the tongue. Previously unrecognized function of GLP-1 to modulate taste has been described in preclinical models. It seems that hormones in the tongue, gastrointestinal tract and multiple brain areas form a complex network of signals that modulate food intake, feelings of satiety and reward. There is still much research to be done on the taste field and the findings might provide new targets in the battle against obesity and diabetes.

Keywords: tongue, endocrinology, taste, GLP-1.

UVOD

Jezik je vitalen mišični organ, ki pri odraslem v povprečju tehta 80–100 gramov in je v centralnem preseku debel 1–1,5 cm. Na njegovi morfologijo in zaznavno funkcijo vpliva endokrini sistem.

1. Hormoni in morfologija jezika

Hormoni, ki vplivajo na morfologijo jezika, so rastni hormon, inzulinu podoben rastni dejavnik (angl. insulin like growth hormone IGF)-1 in ščitnični hormoni. Vpliv rastnega hormona in IGF-1 jasno vidimo pri akromegaliji, pri kateri se jezik vidno zadebeli. Prav tako je odebeljen jezik značilen za hipotirozo. Zadebeljen jezik je lahko tudi posledica odlaganja maščevja pri debelosti, s čimer lahko delno razložimo povezavo med debelostjo in obstruktivnimi motnjami dihanja v spanju (1).

2. Hormoni in zaznavna funkcija jezika

Hormoni vplivajo tudi na zaznavno funkcijo jezika. Zanimiva so predvsem nova spoznanja o vplivu lokalno nastajajočih hormonov na zaznavanje okusa. Med najpomembnejšimi hormoni, ki vplivajo na okušalno funkcijo jezika, so vazoaaktivni intestinalni peptid (VIP), holecistokinin, neuropeptid Y, leptin in glukagonu podoben polipeptid (GLP)-1 (2,3).

OKUS

1. Prenos okušalnih signalov

Okušamo z okušalnimi brbončicami, ki se nahajajo v jeziku, v epitelu valiatnih, foliatnih in fungiformnih papil. Del brbončič se zlasti pri otrocih nahaja tudi na nebu, grlu in zgornjem delu žrela. Okušalne brbončice so sestavljene iz približno 50 modificiranih epitelnih celic, ki jih delimo na oporne celice, receptorske okušalne celice in bazalne celice, iz katerih s celično delitvijo nastajajo nove okušalne celice. Zunanje okušalne celice so razvrščene okrog majhne okušalne pore, iz njih pa izraščajo mikrovili, ki predstavljajo receptorsko površino in segajo v ustno votlino. V notranjosti papile so okrog okušalnih celic primarna aferentna okušalna živčna vlakna. Ta se združujejo v kranialne živce, ki iz jezika in žrelnega področja potujejo do osrednjega živčnega sistema preko talamusa do primarnega gustatornega centra v parietalnem lobusu in do limbičnega sistema, ki vključuje hipokampus, amigdalo in hipotalamus. Limbični sistem je pomemben za čustveno doživljanje okusa in spomina za okus, gustatorni center pa za tolmačenje signalov, da se zavemo, kakšen okus ima hrana (4).

2. Osnovni okusi

Okus je pomemben dejavnik pri vrsti in količini zaužite hrane (2) in naj bi nas vodil k izbiri zdrave hrane. Grenak in kisel okus pomagata, da se izognemo nevarnim snovem (npr. toksičnim alkaloidom), medtem ko sladko in slano vodita do virov energije, natrija in klorida. Okus umami naj bi vplival na iskanje mesa, saj okus umami povzroča glutaminska kislina, ki je ena od najbolj pogostih aminokislin v živalskih beljakovinah.

3. Sladko

Sladek okus naj bi nas vodil k iskanju energijsko bogate hrane in naj bi hkrati pripomogel tudi k občutku ugodja. Okus sladkega zaznamo, ko se snov, ki povzroča sladkost, veže na receptor na apikalni membrani okušalnih celic in povzroči aktivacijo adenilil ciklaze. Sledi fosforilacija kalijevih kanalov, nato kalcijevi ioni preko depolarizacijsko aktiviranih kalcijevih kanalov vdrejo v celico (4).

Do leta 1960 je veljalo, da je sladek okus ljudem resnično povzročal ugodje ob hkratnem zaužitju energijsko bogate hrane, kasneje pa so številna umetna sladila razklopila okus sladkega od hranilne vrednosti živil. Umetna sladila v primerjavi z sladkimi in kalorično gostimi hranili sprožajo drugačne odzive na informacijo, da smo zaužili sladko, že na ravni jezika. Ta razklop vodi k spremenjeni komunikaciji med vsemi tarčnimi organi okušalnega sistema in posledično porušenemu energijskemu ravnovesju. Paradokso so ugotavljali, da je bila uporaba umetnih sladil neodvisen dejavnik tveganja za porast telesne teže (4).

GLUKAGONU PODOBEN POLIPEPTID -1

Glede na novejša spoznanja lahko hormoni, ki nastajajo v jeziku, spreminjajo zaznavanje sladkega in so nova prijemališča za boj proti debelosti. Opazovanja na predkliničnih modelih nakazujejo, da je eden izmed pomembnejših lokalnih hormonov z opisanim učinkom glukagonu podoben polipeptid (GLP)-1, sicer bolj poznan kot hormon, ki nastaja v nevroendokrinih celicah v tankem črevesu. V nekaterih raziskavah ugotavljajo sorodnost na ravni molekularnih signalnih poti med okušalnimi celicami in celicami želodca ter intestinalnega epitela (5). Znano je, da GLP-1 sicer spodbuja izločanje inzulina in zavira izločanje glukagona ter se tako vpleta v ravnovesje glukoze (5). Ima neposreden anoreksogen vpliv na hedonistične in regulatorne hipotalamične in mezolimbne centre v osrednjem živčevju, anoreksogeno pa deluje tudi preko perifernih signalnih poti iz prebavne cevi, predvsem z upočasnitvijo praznjenja želodca (6–8).

Vemo, da je uporaba agonistov receptorja GLP-1 povezana z znižanjem telesne mase pri sladkornih bolnikih in drugih populacijah ljudi s prekomerno telesno maso (9). Dolgodelujoči agonist receptorja GLP-1 (GLP-1 RA) liraglutid je v odmerku 3 mg za zdravljenje debelosti odobrila tudi ameriška FDA (6,7). V opazovalnih dvoletnih raziskavah so ugotovili, da liraglutid v prvih 20 tednih zdravljenja povzroči maksimalno izgubo telesne mase ter nato tudi prispeva k vzdrževanju stabilne telesne mase (10). Zdravljenje z liraglutidom poleg zmanjšanja telesne mase pomembno zmanjšuje tudi nenadzorovano in čustveno prenašanje (11). Pri zniževanju telesne mase je še bolj učinkovit novejši agonist GLP-1 semaglutid, ki v odmerku 1,0 mg/ teden povzroči znižanje telesne mase v povprečju za 14 % (12) in ga trenutno preučujejo kot možnost zdravljenja debelosti (13). Ugodni učinki na telesno maso naj bi bili odraz predvsem neposrednega učinka na centre za tek in nagrajevanja v osrednjem živčevju ter deloma tudi aktivacije perifernih signalnih poti, ki povečujejo občutek sitosti z upočasnitvijo praznjenja želodca (8,14).

Šele pred kratkim so ugotovili, da se GLP-1 izloča tudi iz dveh vrst okušalnih celic na jeziku sesalcev, medtem ko se receptorji za GLP-1 izražajo na aferentnih okušalnih živčnih vlaknih. GLP-1 je na predkliničnih modelih vplival na zaznavanje jakosti kemičnega stimulusa na mikrovilih okušalnih celic, kar se je odrazilo predvsem s spremembo zaznavanja in posledično spremembo želje po sladkem (2,15,16). Bolniki, ki prejemajo agoniste GLP-1, poročajo o spremenjenem nagnjenju do določenih hranil, predvsem do sladkega okusa. Morebitnega neposrednega vpliva agonistov receptorjev GLP-1 na zaznavanje kemijskih signalov v okušalnih celicah jezika v kliničnih raziskavah doslej še niso raziskali.

OPREDELITEV VEDENJSKIH VZORCEV PREHRANJEVANJA

Ocenjevanje vedenjskih vzorcev prehranjevanja bi moralo postati del rutinske klinične obravnave bolnikov z debelostjo. Vedenjske vzorce prehranjevanja lahko okvirno opredelimo

z vprašalnikom »Three-Factor Eating Questionnaire« (TFEQ-R18) (Priloga 1 (11)), s katerim lahko ocenimo tri različne vidike prehranjevalnega vedenja:

1. Premišljeno prehranjevanje (angl. cognitive restraint)

Pomeni, da oseba zaradi nadzorovanja ali želje po znižanju telesne mase zavestno omejuje vnos hrane.

2. Nenadzorovano prehranjevanje (angl. uncontrolled eating)

Pomeni, da oseba izgubi nadzor nad vnosom hrane zaradi subjektivnega občutka lakote, ki vodi v povečan vnos.

3. Čustveno prehranjevanje (angl. emotional eating)

Pomeni, da se oseba ni sposobna odreči uživanju hrane zaradi čustvenih vzrokov.

Pomagamo si lahko tudi z vodenjem prehranskega dnevnika. Ko pri bolniku z debelostjo opredelimo vedenjske vzorce prehranjevanja, se zdi, da lahko lažje predvidimo, kako učinkovita bo farmakološka podpora pri hujšanju z agonisti GLP-1, in predvsem lažje načrtujemo celosten individualni pristop zdravljenja debelosti.

ZAKLJUČEK

Na morfologijo jezika vplivajo predvsem hormoni iz cirkulacije, na njegovo zaznavno funkcijo pa lokalni peptidni hormoni. Peptidni hormoni v jeziku so skupaj s sorodnim nevroendokrinim sistemom v prebavni cevi in možganih celovita mreža signalov, ki vplivajo na količino in kakovost zaužite hrane ter na občutek sitosti in ugodja. Področje okušalnega sistema je še zelo neraziskano in je morda novo »prijemališče« v boju proti epidemiji debelosti in sladkorne bolezni.

LITERATURA

1. Ahn SH, Kim J, Min HJ, Chung HJ, Hong JM, Lee JG, et al. Tongue Volume Influences Lowest Oxygen Saturation but Not Apnea-Hypopnea Index in Obstructive Sleep Apnea. *PLoS One* 2015;10:e0135796.
2. Shin Y-K, Martin B, Golden E, Doston CD, Maudsley S, Kim W, et al. Modulation of taste sensitivity by GLP-1 signaling. *J Neurochem* 2008;106:455–63.
3. Roles of hormones in taste signaling. Shin YK, Egan JM. *Results Probl Cell Differ* 2010; 52:115–37.
4. Egan JM. The Endocrinology of the tongue. 100th Scientific Meeting of the Endocrine Society. Chicago: Endocrine News, April 2018.
5. Phillips LK, Prins JB. Update on incretin hormones. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1243:55–74.
6. Hirschberg AL, Naessén S, Stridsberg M, Byström B, Holtet J. Impaired cholecystokinin secretion and disturbed appetite regulation in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol* 2004;19:79–87.
7. Woods SC, D'Alessio DA. Central Control of Body Weight and Appetite. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93: Suppl 1:37–50.
8. Hjerpested JB, Flint A, Brooks A, Axelsen MB, Kvist T, Blundell J. Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20:610–9.
9. Vaag AA, Holst JJ, Vølund A, Beck-Nielsen H. Gut incretin hormones in identical twins discordant for non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM)—evidence for decreased glucagon-like peptide 1 secretion during oral glucose ingestion in NIDDM twins. *Eur J Endocrinol* 1996; 135:425–32.
10. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean MEJ, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes* 2012; 36:843–54.
11. de Lauzon B, Romon M, Deschamps V, Lafay L, Borys JM, Karlsson J, et al. The Three-Factor Eating Questionnaire-R18 is able to distinguish among different eating patterns in a general population. *J Nutr* 2004;134:2372–80.
12. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, Mosenzon O, Pedersen SD, Wharton S, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *The Lancet* 2018; 392:637–49.
13. Semaglutide Produces Significant, Sustained Weight Loss for Adults With Obesity in Phase 2 Trial. Dosegljivo 19.03.2018 na URL: <https://www.ajmc.com/focus-of-the-week/semaglutide-produces-significant-sustained-weight-loss-for-adults-with-obesity-in-phase-2-trial>.
14. Horowitz M, Flint A, Jones KL, Hindsberger C, Rasmussen MF, Kapitza C, et al. Effect of the once-daily human GLP-1 analogue liraglutide on appetite, energy intake, energy expenditure and gastric emptying in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 97:258–66.
15. Ten Kulve JS, Veltman DJ, van Bloemendaal L, Groot PFC, Ruhé HG, Barkhof F, et al. Endogenous GLP1 and GLP1 analogue alter CNS responses to palatable food consumption. *J Endocrinol* 2016; 229:1–12.
16. Martin B, Dotson CD, Shin Y-K, Ji S, Drucker DJ, Maudsley S, et al. Modulation of taste sensitivity by GLP-1 signaling in taste buds. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1170:98–101.

Priloga 1. Vprašalnik TFEQ R18 (11).

The Three-Factor Eating Questionnaire—Revised 18-Item

1. Ko zavoham sočen zrezek, se mu težko uprem, čeprav sem pravkar kočala z obrokom.
zagotovo da (4)/ večinoma je res (3)/ večinoma ni res (2)/ zagotovo ne (1)
2. Namerno si pomagam z majhnimi vmesnimi obroki (prigrizki), da lažje nadzorujem telesno težo.
zagotovo da (4)/ večinoma je res (3)/ večinoma ni res (2)/ zagotovo ne (1)
3. Ko sem tesnobna/zaskrbljena, jem.
zagotovo da (4)/ večinoma je res (3)/ večinoma ni res (2)/ zagotovo ne (1)
4. Včasih, ko začnem jesti, ne morem nehati.
zagotovo da (4)/ večinoma je res (3)/ večinoma ni res (2)/ zagotovo ne (1)
5. Ko sem s kom, ki jé, postanem tako lačna, da bi tudi sama začela jesti.
zagotovo da (4)/ večinoma je res (3)/ večinoma ni res (2)/ zagotovo ne (1)
6. Ko sem otožna, pogosto pojem preveč.
zagotovo da (4)/ večinoma je res (3)/ večinoma ni res (2)/ zagotovo ne (1)
7. Ko vidim pravo poslastico, postanem tako lačna, da moram takoj jesti.
zagotovo da (4)/ večinoma je res (3)/ večinoma ni res (2)/ zagotovo ne (1)
8. Postanem tako lačna, da je moj želodec kot brez dna.
zagotovo da (4)/ večinoma je res (3)/ večinoma ni res (2)/ zagotovo ne (1)
9. Vedno sem lačna, zato težko neham jesti, dokler imam hrano na krožniku.
zagotovo da (4)/ večinoma je res (3)/ večinoma ni res (2)/ zagotovo ne (1)
10. Ko sem osamljena, se tolažim tako, da jem.
zagotovo da (4)/ večinoma je res (3)/ večinoma ni res (2)/ zagotovo ne (1)
11. Zavestno se držim nazaj pri obrokih, da se ne zredim.
zagotovo da (4)/ večinoma je res (3)/ večinoma ni res (2)/ zagotovo ne (1)
12. Nekatere hrane ne jem, ker redi.
zagotovo da (4)/ večinoma je res (3)/ večinoma ni res (2)/ zagotovo ne (1)
13. Vedno sem tako lačna, da bi lahko jedla kadar koli.
zagotovo da (4)/ večinoma je res (3)/ večinoma ni res (2)/ zagotovo ne (1)
14. Kako pogosto ste lačni?
V času obrokov (1)/ včasih med obroki (2)/ pogosto med obroki (3)/ skoraj vedno (4)
15. Kako pogosto se izogibate kupovanju hrane, ki vam je zelo všeč?
Skoraj nikoli (1)/ redko (2)/ ponavadi (3)/ skoraj vedno (4)
16. Kako verjetno je, da boste zavestno jedli manj, kot si želite?
Malo verjetno (1)/ nekoliko verjetno (2)/ zmerno verjetno (3)/ zelo verjetno (4)
17. Se prenajedate, čeprav niste lačni?
nikoli (1)/ redko (2)/ včasih (3)/ vsaj enkrat tedensko (4)
18. Ovrednotite se z ocenami od 1 do 4, pri čemer 1 pomeni, da jeste brez zadržkov (tj. jeste kadar koli in kar koli), in 4, da se pri vnosu hrane popolnoma zadržujete (nenehno omejevanje vnosa hrane).

AMIODARON IN ŠČITNICA

Amiodarone and the thyroid gland

SIMONA GABERŠČEK^{1,2}

IZVLEČEK

Antiaritmik amiodaron lahko povzroči motnje v delovanju ščitnice zaradi velike vsebnosti joda, zaradi vpliva na nastanek in delovanje ščitničnih hormonov ter zaradi toksičnega učinka na ščitnične celice. Priporočen dnevni vnos joda za odraslega je približno 150 µg, amiodaron pa vsebuje v eni 200 mg tableti 75 mg joda. Amiodaronska hipotiroza ali amiodaronska hipertiroza se pojavita pri 15–20 % bolnikov, zdravljenih z amiodaronom. V okolišjih z dolgoletnim ustreznim vnosom joda je bolj pogosta amiodaronska hipotiroza, v okolišjih s premajhnim vnosom joda pa amiodaronska hipertiroza. Amiodaronsko hipotirozo zdravimo z levotiroksinom, pri čemer amiodarona ni potrebno ukinjati. Amiodaronska hipertiroza pomembno poveča obolevnost in umrljivost, zato jo moramo čim prej odpraviti. Bolnike zdravimo s tirostatiki in perkloratom, včasih tudi z glukokortikoidi. Če nam z zdravljenjem hipertiroze ne uspe pozdraviti, se lahko odločimo za tiroidektomijo. Pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi amiodaronske hipertiroze, moramo razmišljati o dokončnem zdravljenju, ki je najpogostejše radioaktivni jod ¹³¹I, redkeje tiroidektomija. Dokončno zdravljenje omogoči varno ponovno uvedbo amiodarona, ki ga pri amiodaronski hipertirozi običajno ukinemo. Pred načrtovano uvedbo amiodarona moramo bolnika napotiti k tirologu. Če je bolnik prejel amiodaron v nujni situaciji, naj čim prej opravi pregled pri tirologu.

Ključne besede: amiodaron, ščitnica, hipertiroza, hipotiroza.

ABSTRACT

Antiarrhythmic drug amiodarone may cause thyroid dysfunction because of high iodine content, influence on the synthesis and function of thyroid hormones, and because of toxic effect on thyroid cells. Recommended daily iodine intake for adults is around 150 µg, whereas amiodarone contains in one 200 mg tablet 75 mg of iodine. Amiodarone-induced hypo- or hyperthyroidism occur in 15–20% of patients, treated with amiodarone. In areas with adequate iodine supply, amiodarone-induced hypothyroidism is more frequent, whereas in areas with iodine deficiency, amiodarone-induced hyperthyroidism prevails. Amiodarone-induced hypothyroidism is treated with levothyroxine; there is no need to discontinue amiodarone. Amiodarone-induced hyperthyroidism significantly increases morbidity and mortality and therefore it should be cured. Patients are treated with antithyroid drugs, perchlorate, and, sometimes, with glucocorticoids. If drugs do not succeed to cure hyperthyroidism, thyroidectomy can be applied. In patients, who were treated for amiodarone-induced hyperthyroidism, a

definitive treatment should be considered. Most frequently, definitive treatment is radioactive iodine 131, rarely thyroidectomy. Definitive treatment enables safe introduction of amiodarone, which is in case of amiodarone-induced hyperthyroidism usually discontinued. Before planned introduction of amiodarone, patient should be referred to thyroidologist. If amiodarone is introduced in an urgent situation, patient should be seen by thyroidologist as soon as possible.

Keywords: amiodarone, thyroid gland, hyperthyroidism, hypothyroidism.

UVOD

Amiodaron je odličen antiaritmik, a ima zaradi farmakoloških značilnosti lahko nekaj resnih neželenih učinkov, med drugim motnje delovanja ščitnice. Amiodaron in njegov metabolit desetilamiodaron jih povzročita zaradi velike vsebnosti joda, vpliva na nastanek in delovanje ščitničnih hormonov ter zaradi toksičnega učinka na ščitnične celice. Priporočen dnevni vnos joda za odraslega je približno 150 µg, amiodaron pa v eni 200-miligramski tableti vsebuje kar 37,3 % joda (tj. 75 mg); dnevno ga iz zdravila disociira približno 10 %. V telesu ostaja dolgo, saj ima razpolovni čas 58 (15–142) dni. Kopiči se v različnih tkivih, zlasti v maščevju in močno prekrvljenih tkivih (1,2).

POGOSTOST MOTENJ V DELOVANJU ŠČITNICE ZARADI AMIODARONA

Učinek amiodarona na ščitnico je odvisen od odmerka zdravila, trajanja zdravljenja, morebitnih predhodnih bolezni ščitnice ter od preskrbe z jodom v populaciji, v kateri živi posameznik, ki se zdravi z amiodaronom (3). Na področjih s pomanjkanjem joda je večja pojavnost avtonomnega tkiva v ščitnici, ki je najpomembnejši dejavnik tveganja amiodaronske hipertiroze. Na področjih z dolgoletnim ustreznim vnosom joda je pogostejši Hashimotov tiroiditis, avtoimunska bolezen ščitnice, pri kateri lahko čezmeren vnos joda povzroči ali poslabša hipotirozo. Približno 15–20 % bolnikov, zdravljenih z amiodaronom, razvije hipotirozo ali hipertirozo. Pojavita se lahko hitro ali pozno po začetku zdravljenja z amiodaronom, pred tem pa je ščitnica lahko normalna ali bolezensko spremenjena (1,2). Pojavnost hipertiroze pri bolnikih, zdravljenih z amiodaronom, je v Evropi 12–15 %. V številnih evropskih državah je namreč še veliko področij s pomanjkanjem joda. V Združenih državah Amerike, kjer je preskrba z jodom ustrezna že desetletja, je pojavnost hipertiroze pri bolnikih, zdravljenih z amiodaronom, 2–10 %. Hipertiroza predstavlja v Evropi 75 % motenj delovanja ščitnice, hipotiroza pa 25 % motenj delovanja ščitnice zaradi amiodarona. V Ameriki predstavlja hipertiroza 35 % motenj delovanja ščitnice, hipotiroza pa 65 % motenj delovanja ščitnice zaradi amiodarona (1,2).

V Sloveniji je pojavnost motenj delovanja ščitnice zaradi čezmernega vnosa joda 8/100.000 prebivalcev (4). Pri približno 70 % naših bolnikov je vir čezmernega vnosa joda amiodaron (5). Dve leti pred povečanjem vsebnosti joda v kuhinjski soli v letu 1999 je predstavljala hipertiroza 93,5 % vseh motenj delovanja ščitnice zaradi čezmernega vnosa joda, hipotiroza pa 6,5 %, deset let po povečanju vsebnosti joda v kuhinjski soli pa hipertiroza predstavlja 70 % in hipotiroza 30 % vseh motenj delovanja ščitnice zaradi čezmernega vnosa joda (5). Po izboljšanju preskrbe z jodom je k temu največ prispevalo zmanjšanje pojavnosti avtonomnega tkiva v ščitnici (6).

AMIODARON IN ZDRAVA ŠČITNICA

V začetku zdravljenja z amiodaronom se lahko zaradi zmanjšane vstopa tiroksina (T4) v celice hipofize, zmanjšane pretvorbe T4 v trijodtironin (T3) v hipofizi ter zaradi akutnega Wolff-Chaikoffovega učinka (tj. zavore sinteze in sproščanja ščitničnih hormonov zaradi velike količine joda v ščitnični celici) koncentracija tiotropina (TSH) prehodno nekoliko poveča. V tej fazi je koncentracija prostega T4 (pT4) v serumu zvišana, koncentracija prostega T3 (pT3) pa znižana. Ko se žleza prilagodi čezmerni količini joda (beg iz Wolff-Chaikoffovega učinka, pri katerem se zmanjša vstop joda v ščitnično celico in vzpostavi normalna sinteza ščitničnih hormonov), se koncentracija TSH normalizira, vrednosti pT4 so normalne ali rahlo zvišane, vrednosti pT3 pa normalne ali rahlo znižane (1,2). Spremembe v serumski koncentraciji ščitničnih hormonov so v tej fazi predvsem posledica zaviralnega učinka amiodarona na dejodaze, zato se zmanjša pretvorba T4 v T3. Amiodaron tudi zavira vstop ščitničnih hormonov v tarčne celice ter njihovo vezavo na jedrne receptorje. Nekateri domnevajo, da naj bi k antiaritmičnemu učinku amiodarona prispevala tudi zavora pretvorbe T4 v T3 (7).

AMIODARONSKA HIPOTIROZA

Ženske imajo amiodaronsko hipotirozo 1,5-krat pogostejše kot moški, ker imajo pogostejše Hashimotov tiroiditis (7). Ščitnica bolnikov s Hashimotovim tiroiditisom se slabše odziva na presežek joda in ne more ubežati zaviralnemu učinku joda (7). Hipotiroza se lahko pojavi že po dveh tednih, včasih pa šele po več kot treh letih zdravljenja z amiodaronom (7). Pojavnost amiodaronske hipotiroze ni odvisna od kumulativnega odmerka amiodarona. Simptomi niso specifični. Hipotiroza lahko zavore β -adrenergičnih receptorjev, ki jo že sicer povzroča amiodaron, še poveča (7).

Amiodaronsko hipotirozo zdravimo tako kot ostale vrste hipotiroze – z levotiroksinom (L-T4). Amiodarona ni treba ukiniti. Ciljna koncentracija TSH je ob zdravljenju z L-T4 običajno v zgornjem območju normalnih vrednosti zaradi največkrat resne pridružene bolezni srca. Pri samo rahlo zvišani vrednosti TSH lahko z uvedbo L-T4 počakamo, a moramo v tem primeru pogosto preverjati serumsko koncentracijo TSH (1,2). Po ukinitvi amiodarona zaradi drugih razlogov lahko hipotiroza vztraja ali se popravi. Pogostejše vztraja pri bolnikih s Hashimotovim tiroiditisom (7).

AMIODARONSKA HIPERTIROZA

Bolniki z amiodaronsko hipertirozo so pogostejše moški, saj se večkrat kot ženske zdravijo z amiodaronom (3). Bolezen v grobem razdelimo v amiodaronsko hipertirozo tipa 1, ki se običajno pojavi v prej bolni ščitnici in jo zdravimo s tirostatiki in perkloratom, ter v amiodaronsko hipertirozo tipa 2, ki je posledica vnetja v ščitnici in jo zdravimo z glukokortikoidi. V praksi ju pogosto težko razlikujemo, lahko pa se pri istem bolniku tudi kombinirata (t. i. mešani tip). Amiodaronska hipertiroza tipa 1 se običajno pojavi pri posameznikih z avtonomnim tkivom v ščitnici ter pri bolnikih z bazedovko. Pojavnost amiodaronske hipertiroze tipa 1 se zaradi izboljšane vnosa joda in ocene tveganja pred uvedbo amiodarona postopno zmanjšuje. Pojavi se v povprečju 3 mesece po izpostavljenosti amiodaronu. Kljub ukinitvi zdravljenja z amiodaronom se delovanje ščitnice ne popravi spontano; za vzpostavitev ev-tiroze pa so potrebni visoki odmerki zdravil. Amiodaronska hipertiroza tipa 2 se v povprečju pojavi 30 mesecev po izpostavljenosti amiodaronu. Ščitnica je pri teh bolnikih pogosto na videz normalna. Hipertiroza tipa 2 se lahko pri 20 % bolnikov spontano popravi. Vrednosti pT4

in pT3 sta pri hipertirozi tipa 2 pogosto višji kot pri tipu 1. V zdravljenju so učinkoviti samo glukokortikoidi, običajni začetni odmerek pa je 0,5 mg/kg/dan. »Mešani tip« amiodaronske hipertiroze navadno zdravimo s kombinacijo vseh treh zdravil (3,8). Ker ima amiodaron dolg razpolovni čas, se lahko hipertiroza pojavi šele nekaj mesecev po zaključku zdravljenja.

Amiodaronska hipertiroza je vsaj v začetku precej brezsimptomna, ker amiodaron zavira adrenergične receptorje beta, pretvorbo T4 v T3 in vezavo T3 na receptorje v srcu. Zato jo lahko spregledamo. Mlajši bolniki imajo običajno več simptomov. Na amiodaronsko hipertirozo pomislimo, če bolniki hujšajo, če se jim poslabša bolezen srca ali če moramo zniževati odmerek varfarina, ki ga ti bolniki pogosto uživajo. Hipertiroza namreč poveča razgradnjo faktorjev strjevanja krvi, odvisnih od vitamina K (1,2).

Amiodaronska hipertiroza poveča obolevnost in umrljivost. Slednja je večja zlasti pri bolnikih z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata. Umrljivost lahko doseže 30–50 %. Pri večini bolnikov moramo hipertirozo zato čim prej odpraviti. Če nam to ne uspe s tritirnim zdravljenjem ali če ima bolnik neželene učinke zdravil, je potrebna tiroidektomija. Pri odločitvi in pripravi na tiroidektomijo naj sodeluje tim, ki ga sestavljajo tirolog, anesteziolog, kardiolog in kirurg z velikim številom opravljenih tiroidektomij (1,2). Nekaj časa je veljalo, da je tiroidektomija pri amiodaronski hipertirozi tvegana (9), a v maloštevilnih raziskavah tega niso potrdili (10). Pred tiroidektomijo priporočajo čim večjo normalizacijo serumske koncentracije ščitničnih hormonov (3), seveda pa se moramo zavedati, da tiroidektomija odpravi hipertirozo in s tem ugodno vpliva na bolnikovo zdravstveno stanje. Zato s posegom ne smemo čakati predolgo.

Po zaključenem zdravljenju amiodaronske hipertiroze se neredko odločimo za dokončno zdravljenje ščitnice (najpogosteje z radioaktivnim jodom 131, redko s tiroidektomijo), ki bolniku omogoči varno ponovno uvedbo amiodarona, če ga potrebuje.

UKINITEV AMIODARONA

Odločitev glede ukinitve amiodarona zaradi amiodaronske hipertiroze je individualna in sprejeta v sodelovanju tirologa in kardiologa, saj jasnih priporočil ni. Pri odločitvi upoštevamo bolezen srca, tip amiodaronske hipertiroze in tveganje zaradi visoke koncentracije ščitničnih hormonov. Pri amiodaronski hipertirozi tipa 1 moramo amiodaron, če je le mogoče, ukiniti. Nekateri menijo, da pri amiodaronski hipertirozi tipa 2 ukinitve amiodarona ni nujna, a je nadaljnje zdravljenje z amiodaronom dokazano povezano z dolgotrajnejšim zdravljenjem do vzpostavitve eutiroze in verjetno tudi z večjim tveganjem ponovitve hipertiroze (1,2). Pri nas amiodaron ukinejo pri večini bolnikov. Kardiolog ga navadno zamenja za drug antiaritmik. Zavedati pa se moramo, da ukinitve amiodarona zaradi dolge razpolovne dobe nima takojšnjega učinka.

PRIPOROČILA PRED UVEDBO AMIODARONA

Pred načrtovano uvedbo amiodarona je potreben pregled pri tirologu, ki oceni tveganje amiodaronske hipertiroze oziroma hipotiroze in se pred uvedbo amiodarona odloči za morebitno zdravljenje ščitnice oziroma priporoči pogostost spremljanja delovanja ščitnične funkcije pri izbranem zdravniku oziroma kardiologu. Glede pogostosti sledenja bolnikov ni enotnih priporočil. Običajno priporočajo spremljanje delovanja ščitnice tri mesece po uvedbi amiodarona in nato vsakih 6 mesecev (3). Slovenska priporočila pri bolnikih, pri katerih tirologi pred uvedbo amiodarona ugotovimo zdravo ščitnico, svetujejo meritev serumske koncentracije

TSH na 6 mesecev. Če pred uvedbo amiodarona ugotovimo avtonomno tkivo v ščitnici ali bazedovko, svetujemo zdravljenje z radioaktivnim jodom 131. Pri bolnikih s Hashimotovim tiroiditisom svetujemo meritev serumske koncentracije TSH na 3 mesece (11). Pri patoloških vrednostih TSH priporočamo telefonski posvet izbranega zdravnika s tirologom (za opredelitev stopnje nujnosti napotitve). Če smo amiodaron uvedli v nujnem stanju, mora bolnik čim prej opraviti pregled pri tirologu.

PREPREČEVANJE AMIODARONSKE HIPERTIROZE

Pri posamezniku lahko amiodaronsko hipertirozo pogosto preprečimo, če bolnika pred načrtovano uvedbo amiodarona napotimo k tirologu in pridobimo njegovo mnenje glede tveganja hipertiroze, pogostosti kontrolnih pregledov ter morebitnega zdravljenja ščitnične bolezni. Ob ponovni uvedbi amiodarona lahko hipertirozo preprečimo, če se po prvi epizodi hipertiroze odločimo za dokončno zdravljenje ščitnice (najpogosteje z radioaktivnim jodom 131). Na ravni populacije ustrezna preskrba z jodom zmanjša verjetnost pojava amiodaronske hipertiroze in poveča verjetnost amiodaronske hipotiroze.

ZAKLJUČEK

Pred načrtovano uvedbo amiodarona priporočamo pregled pri tirologu. Če je bolnik dobil amiodaron v nujnem stanju, naj čim prej opravi pregled pri tirologu. Amiodaronska hipertiroza namreč pomembno poveča obolevnost in umrljivost, zato jo moramo čim prej odpraviti. Če nam to ne uspe z zdravili, se lahko odločimo za tiroidektomijo. V določeni meri lahko amiodaronsko hipertirozo preprečimo, če bolnika pred načrtovano uvedbo amiodarona pregleda tirolog, v nadaljevanju pa upoštevamo njegova priporočila glede pogostosti spremljanja serumske koncentracije TSH. Ustrezno zdravljena amiodaronska hipotiroza za bolnika ne pomeni dodatnega tveganja, zato zdravljenja z amiodaronom ni potrebno ukinjati.

LITERATURA

1. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines for the management of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Eur Thyroid J* 2018;7:55–66.
2. Jabrocka-Hybel A, Bernarczuk T, Bartalena L, Pach D, Ruchała M, Kamiński G, et al. Amiodarone and the thyroid. *Endokrynol Pol* 2015;66:176–96.
3. Maqdasy S, Benichou T, Dalle S, Roche B, Desbiez F, Montanier N, et al. Issues in amiodarone-induced thyrotoxicosis: update and review of the literature. *Ann Endocrinol (Paris)* 2019;80:54–60.
4. Zaletel K. Motnje delovanja ščitnice zaradi presežka joda. In: Košnik M, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Slovensko zdravniško društvo; 2018. p. 757–9.
5. Bajuk V, Zaletel K, Pirnat E, Hojker S, Gaberšček S. Effects of adequate iodine supply on the incidence of iodine-induced thyroid disorders in Slovenia. *Thyroid* 2017;27:558–66.
6. Gaberšček S, Bajuk V, Zaletel K, Pirnat E, Hojker S. Beneficial effects of adequate iodine supply on characteristics of thyroid autonomy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79:867–73.
7. Trohman RG, Sharma PS, McAninch EA, Bianco AC. Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Trends Cardiovasc Med* 2019;29:285–95.
8. Tomisti L, Rossi G, Bartalena L, Martion E, Bogazzi F. The onset time of amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) depends on AIT type. *Eur J Endocrinol* 2014;171:363–8.
9. Houghton SG, Farley DR, Brennan MD, van Heerden JA, Thompson GB, Grant CS. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience. *World J Surg* 2004;28:1083–7.
10. Kotwal A, Clark J, Lyden M, McKenzie T, Thompson G, Stan MN. Thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience. *J Endocr Soc* 2018;2:1226–35.
11. Bedernjak Bajuk N, Zaletel K. Čezmeren vnos joda in ščitnica. In: Bajuk Studen K, Bešić N, Cedilnik Gorup E, Gaberšček S, Perhavec A, Zaletel K, eds. *Dan ščitnice, 4. slovensko srečanje. Zdravila in ščitnica. Klinika za nuklearno medicino. Univerzitetni klinični center Ljubljana*; 2019. p. 19–21.

ZDRAVLJENJE Z RADIOAKTIVNIM JODOM

Radioiodine therapy

KATJA ZALETEL

IZVLEČEK

Zdravljenje z radioaktivnim jodom ^{131}I (I-131) uvrščamo med temeljne pristope pri zdravljenju benignih ščitničnih bolezni. Z njim želimo odpraviti hipertirozo in zmanjšati volumen tkiva ščitnice. I-131 , radiofarmak z razpolovno dobo 8 dni, je vir sevanja beta z visoko energijo in s kratkim dometom v tkivu. Zaradi specifičnih lastnosti povzroči destrukcijo tarčnega tkiva ščitnice, na okolno tkivo pa ne učinkuje. I-131 vstopa v tirocit s transportno beljakovino na bazalni membrani tirocita, ki jo imenujemo natrijev jodidni simporter (NIS). Izraženost in aktivnost NIS se ob stimulaciji receptorja za tirotropin povečata, zaradi obremenitve z jodom ali destrukcije tkiva ščitnice pa zmanjšata. NIS poleg I-131 v tirocit prenaša tudi tehnecejev $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Tc-99m) pertehnetat in jod ^{123}I (I-123). Oba radiofarmaka oddajata sevanje gama z nizko energijo in z dolgim dometom, zato ne povzročata destrukcije ščitničnega tkiva in sta primerna za slikovno diagnosticiranje, ki vključuje scintigrafijo ščitnice in merjenje kopičenja radiofarmakov v ščitnici. Merjenje kopičenja Tc-99m ali I-123 omogoča oceno kopičenja I-131 v ščitnici in določitev potrebne terapevtske aktivnosti I-131 , zato je omenjena preiskava nujna pred izvedbo zdravljenja. Z I-131 najpogosteje zdravimo avtonomno tkivo v ščitnici in bazedovko ter izbrane bolnike z evtirotično golšo. Dolgoletne izkušnje potrjujejo, da je zdravljenje z I-131 učinkovito in varno.

Ključne besede: radioaktivni jod, ščitnica, zdravljenje.

ABSTRACT

Therapy with radioiodine-131 (I-131) is one of the basic treatment approaches in benign thyroid disorders. The goal of the treatment is to eliminate hyperthyroidism and to reduce the volume of thyroid tissue. Iodine-131, a radiopharmaceutical with a half-life of 8 days, emits beta radiation with high energy and low penetration within the tissue. As such, it may cause destruction of the targeted thyroid tissue without damaging the healthy surrounding tissue. The uptake of I-131 into the thyroid cell is enabled by sodium iodide symporter (NIS) - an integral membrane protein located at the basolateral membrane of thyroid cell. Expression and activity of NIS increase as a result of thyrotropin receptor stimulation and decrease under the conditions of higher iodine intake or thyroid destruction. Besides I-131 , NIS also transports technetium-99m pertechnetate (Tc-99m) and iodine-123 (I-123). Both radiopharmaceuticals

emit gamma radiation with low energy and high penetration and are therefore suitable for diagnostic purposes including thyroid scintigraphy and measurement of thyroid uptake. The measurement of Tc-99m or I-123 uptake enables estimation of I-131 uptake in the thyroid gland and a decision about required therapeutic activity. As such, this diagnostic procedure is essential prior to treatment. Treatment with I-131 is most frequently indicated in patients with thyroid autonomy, Graves' disease and in selected patients with euthyroid goiter. Treatment with I-131 is effective and safe as indicated by the results of long-term treatment experience.

Keywords: radioactive iodine, thyroid, therapy.

UVOD

Še pred 100 leti je bila hipertirotična kriza pogost izid čezmernega delovanja ščitnice, umrljivost zaradi ščitničnih bolezni pa je bila visoka (1). V tem obdobju je bil edini uveljavljeni način zdravljenja tiroidektomija, ki je bila prav tako povezana z visoko umrljivostjo. Začetki zdravljenja z radioaktivnim jodom I-131 segajo v leto 1941, ko je dr. Saul Hertz po seriji poskusov na živalih I-131 prvič uspešno uporabil pri hipertirotični bolnici z basedovko. Odkritju zdravih učinkov I-131 je leta 1942 sledila uvedba zdravljenja s pripravki tiouree, leta 1946 pa uvedba zdravljenja s propiltiouracilom (2). Dajanje I-131 je danes po vsem svetu uveljavljen način zdravljenja benignih ščitničnih bolezni ter je zaradi varnosti in učinkovitosti pogosto primarna terapevtska možnost (3).

ZNAČILNOSTI I-131

I-131 je radiofarmak z razpolovno dobo 8,02 dneva, ki ob razpadu oddaja sevanje beta z energijo 0,61 MeV ter z dometom v tkivo do 0,8 mm. Zaradi visoke energije in kratkega dometa uniči tarčno tkivo, v katerem se nakopiči, ne učinkuje pa na okolno zdravo tkivo. V tarčno tkivo ščitnice vstopa s pomočjo natrijevega jodidnega simporterja (NIS), transportne beljakovine na bazalni membrani tirocita. Pri odločitvi glede terapevtske aktivnosti moramo upoštevati ščitnično bolezen, volumen tarčnega tkiva ščitnice, stopnjo hipertiroze in rezultat meritve kopičenja radiofarmakov v ščitnici neposredno pred izvedbo zdravljenja, pa tudi pridružene bolezni. Pri izbiri aktivnosti lahko na osnovi izkušenj in bolnikovih značilnosti izberemo najbolj ustrezno fiksno aktivnost ali pa določitev ustrezne aktivnosti temelji na fizikalnem izračunu. Učinkovitost obeh pristopov je primerljiva. Aplicirana aktivnost mora biti dovolj visoka, da je potreba po morebitnem ponovnem zdravljenju z radioaktivnim jodom čim manjša. Cilj zdravljenja z I-131 je odprava hipertiroze in zmanjšanje volumna ščitničnega tkiva. Absolutne kontraindikacije za zdravljenje so nosečnost, dojenje in bolnikova nezmožnost, da v tednih po izvedbi zdravljenja upošteva napotke o varstvu pred sevanji (2).

VLOGA NATRIJEVEGA JODIDNEGA SIMPORTERJA

NIS je eden ključnih ščitničnih antigenov, izražen na bazalni membrani tirocita. V tirocit proti električnemu in kemijskemu gradientu aktivno transportira jodid, ki je bistven gradnik ščitničnih hormonov (4). NIS ne razlikuje med različnimi izotopi joda, zato je močno diagnostično in terapevtsko orodje pri obravnavi bolezni ščitnice. Enako kot jodid transportira tudi radioaktivne izotope joda, kot sta I-131 in jod 123 (I-123), ter radioaktivni radiofarmak tehnecijev 99m (Tc-99m) pertehnetat. Nakopičenje radiofarmakov v ščitnici je odvisno od aktivnosti in izraženosti NIS, ki sta večji, kadar se poveča stimulacija receptorja za tirotropin (TSHR).

Najpogostejše se to zgodi v celicah avtonomnega tkiva ščitnice, kjer je zaradi mutacije gena TSHR stalno aktiviran, ter pri bazedovki, pri kateri na TSHR učinkujejo stimulirajoča protitelesa (2). Aktivnost in izraženost NIS se zmanjšata ob obremenitvi z jodom, kar je obrambni mehanizem pred škodljivimi učinki presežnega vnosa joda (5). Zmanjšata se tudi zaradi destrukcije ščitničnega tkiva. V izbranih primerih, na primer pri bolnikih z evtirotično golšo, lahko pred izvedbo zdravljenja TSHR stimuliramo z aplikacijo rekombinantnega humanega tirotropina in na ta način povečamo privzem I-131 v ščitnico (2).

OCENA KOPIČENJA I-131 V ŠČITNICI

Podatek o deležu nakopičenega I-131 v tarčnem tkivu ščitnice pomembno prispeva k odločitvi o terapevtski aktivnosti in tudi k izidu zdravljenja. Pred zdravljenjem sta zato obvezni preiskavi scintigrafija ščitnice in merjenje kopičenja, ki najpogostejše temeljita na uporabi radiofarmakov Tc-99m ali I-123. Oba radiofarmaka oddajata sevanje gama, ki ima za razliko od sevanja beta nizko energijo in dolg dolet, zato ne povzroča destrukcije tkiva in ga zlahka zaznamo z gama kamero ali z merilci kopičenja. Tc-99m ima razpolovno dobo 6 ur in ga vbrizgamo v žilo, slikovno diagnosticiranje pa lahko izvedemo že 20 minut po vbrizganju. Diagnostične odmerke Tc-99m večkrat dnevno pripravi specialist radiofarmacije s tehnečijevim generatorjem, v katerem nastaja iz starševskega izotopa molibdena 99. Za razliko od Tc-99m je I-123 ciklotronski produkt z razpolovno dobo 13,2 ure, bolnik ga zaužije, slikanje pa lahko izvedemo 2–24 ur po zaužitju. Zaradi daljše razpolovne dobe in vključitve v presnovne procese tirocita slikanje z I-123 nudi uporabne podatke o dinamiki zadrževanja radiofarmaka v ščitnici. Ker je preiskava z I-123 precej zahtevna, je primerna predvsem za hospitalizirane bolnike, ki prejmejo višjo terapevtsko aktivnost I-131. Če je kopičenje radiofarmaka v ščitnici nizko in ocenimo, da želenega terapevtskega učinka ne bomo dosegli, se za zdravljenje z I-131 ne odločimo, ker se bo v tarčnem tkivu nakopičilo premalo I-131 (2,6).

UČINKOVITOST ZDRAVLJENJA Z I-131

Dajanje I-131 je zdravljenje izbire pri bolnikih z avtonomnim tkivom v ščitnici, medtem ko so pri bolnikih z bazedovko pristopi različni. V Severni Ameriki je I-131 največkrat prva terapevtska možnost tudi pri zdravljenju bazedovke, medtem ko v preostalem delu sveta dajanje I-131 običajno sledi obdobju zdravljenja s tirostatiki, če z njimi nismo dosegli trajnejše remisije bolezni (3,6). Glede na izkušnje Klinike za nuklearno medicino Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani dolgotrajno remisijo dosežemo pri približno 40 % bolnikov, torej zdravljenje z I-131 potrebuje približno 60 % bolnikov. Dejavniki tveganja za recidiv, relaps ali neugoden potek bolezni so moški spol, kajenje, večji volumen ščitnice ter višja koncentracija ščitničnih hormonov in protiteles proti TSHR ob pojavu bolezni (7). Redkeje se za zdravljenje z I-131 odločimo pri bolnikih z evtirotično golšo, pri katerih želimo zmanjšati volumen ščitničnega tkiva.

Terapevtski odmerek I-131 je pri zdravljenju benignih ščitničnih bolezni običajno med 370 MBq in 1100 MBq. Za zdravljenje bolnikov z bazedovko je potrebna značilno nižja aktivnost I-131 kot za zdravljenje bolnikov z avtonomnim tkivom ali evtirotično golšo, kar je povezano z dejstvom, da je delež I-131, ki se pri bolnikih z bazedovko nakopiči v ščitnici, značilno višji kot pri ostalih ščitničnih boleznih (8).

Pričakovan izid zdravljenja je odvisen predvsem od ščitnične bolezni. V naši raziskavi, v kateri smo spremljali bolnike še eno leto po zdravljenju z I-131, je bila hipotiroza izid zdravljenja pri 84 % bolnikov z bazedovko in pri 14 % bolnikov z avtonomnim tkivom, medtem ko smo nor-

malno delovanje ščitnice potrdili pri 7 % bolnikov z bazedovko, 80 % bolnikov z avtonomnim tkivom in pri vseh bolnikih z evtirotično golšo. Hipertiroze nismo uspeli odpraviti pri 9 % bolnikov z bazedovko in pri 6 % bolnikov z avtonomnim tkivom (8). Po podatkih iz literature je 30 let po zdravljenju z I-131 hipotiroza izid pri več kot 80 % bolnikov z bazedovko in pri približno 30 % bolnikov z avtonomnim tkivom (9). Zdravljenje z I-131 značilno vpliva tudi na volumen ščitnice, ki se je pri naših bolnikih z bazedovko že 6 mesecev po zdravljenju zmanjšal za več kot 70 % (10), medtem ko v literaturi navajajo, da se je pri bolnikih z evtirotično nodozno golšo po enem letu zmanjšal za približno 50 % (2).

Dolgoletne izkušnje kažejo, da je zdravljenje benignih ščitničnih bolezni z I-131 varno. V redkih primerih I-131 nekaj dni po dajanju povzroči t. i. radiacijski tiroiditis, pri katerem se volumen ščitnice lahko poveča za kar 15–25 %. Bolečina in otekline najpogosteje spontano izzvenita ter izjemoma zahtevata kratkotrajno zdravljenje s kortikosteroidi. Destrukcija tirocitov in izplavljanje ščitničnih antigenov, ki ju povzroči sevanje beta, spodbudi imunski odziv. Pri bolnikih z bazedovko se zato običajno zviša koncentracija protiteles proti TSHR z vrhom 3–6 mesecev po izvedbi zdravljenja, pri bolnikih z avtonomnim tkivom v ščitnici pa se v 1–5 % pojavi bazedovka (2,8). Protitelesa proti TSHR in hipotiroza, ki je pogost izid zdravljenja bazedovke z I-131, lahko predvsem pri kadilcih povzročijo poslabšanje ščitnične orbitopatije. Poslabšanje lahko učinkovito preprečimo s kortikosteroidi, ki jih damo ogroženim bolnikom hkrati z I-131. Tveganje razvoja različnih vrst raka, ki bi lahko bile povezane z zdravljenjem benignih bolezni ščitnice, je zanemarljivo, kar so potrdili v številnih raziskavah (2).

VPLIV JODNE PRESKRBE NA ZDRAVLJENJE Z I-131

Ob povečanem vnosu joda se izraženost beljakovine NIS značilno zmanjša, s čimer se zmanjša tudi delež I-131, ki se nakopiči v tarčnem tkivu ščitnice (5). To potrjujejo tudi raziskave, v katerih primerjajo kopičenje in aplicirane terapevtske aktivnosti I-131 pred povečanjem jodne preskrbe in po njem. V Sloveniji smo leta 1999 jodno preskrbo povečali z 10 mg na 25 mg kalijevega jodida na kg soli. Po letu 1999 se je pri bolnikih z avtonomnim tkivom rezultat meritve kopičenja radioaktivnega joda po 20 urah značilno znižal za povprečno 7 %, potrebna terapevtska aktivnost I-131 pa se je značilno zvišala za povprečno 10 % oziroma s 713 MBq na 791 MBq (6). Na Poljskem, kjer so jodno preskrbo povečali leta 1996, so leta 2003 pri bolnikih z bazedovko ugotavljali povprečno 40 % nižje vrednosti izmerjenega kopičenja, medtem ko so se aplicirane terapevtske aktivnosti I-131 povečale za povprečno 40 % (11).

ZAKLJUČEK

Z I-131 učinkovito in varno zdravimo benigne ščitnične bolezni, pri katerih želimo odpraviti hipertirozo in zmanjšati volumen ščitničnega tkiva. Pri bolnikih z avtonomnim tkivom z zdravljenjem najpogosteje vzpostavimo normalno delovanje ščitnice, pri bolnikih z bazedovko pa je pričakovani izid zdravljenja hipotiroza. Za določitev primerne terapevtske aktivnosti I-131 moramo nujno ustrezno opredeliti ščitnične bolezni z oceno volumna ščitnice ter s slikovnodiaognostičnimi metodami oceniti kopičenje I-131 v tarčnem tkivu ščitnice. I-131 je kontraindiciran pri nosečnicah in doječih materah ter pri bolnikih, ki ne zmorejo upoštevati napotkov o varstvu pred sevanji.

LITERATURA

1. Lahley FH. The crisis of exophthalmic goiter. *N Engl J Med* 1928;199:255–7.
2. Bonnema SJ, Hegedüs L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev* 2012;33:920–80.
3. Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4549–68.
4. Portulano C, Paroder-Belenitsky M, Carrasco N. The Na⁺/I⁻ symporter (NIS): Mechanism and medical impact. *Endocr Rev* 2014;35:106–49.
5. Eng PH, Cardona GR, Fang SL, Previti M, Alex S, et al. Escape from the acute Wolf-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinol* 1999;140:3404–10.
6. Gaberšček S, Bajuk V, Zaletel K, Pirnat E, Hojker S. Beneficial effects of adequate iodine supply on characteristics of thyroid autonomy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79:867–73.
7. Burch HB, Cooper DS. Management of Graves disease: a review. *JAMA* 2015; 314:2544–54.
8. Zaletel K, Krković D, Zaletel T, Pirnat E, Gaberšček S. The emergence of Graves' disease following radioiodine treatment of benign thyroid disease. *Eur Thyroid J* 2019;8:Suppl 1:94.
9. Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Luukkaala T, Oksala H, Salmi J. Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61:641–8.
10. Pirnat E, Zaletel K, Gaberšček S, Hojker S. The outcome of ¹³¹I treatment in Graves' patients pretreated or not with methimazole. *Hell J Nucl Med* 2011;14:25–9.
11. Baczyk M, Junik R, Ziemicka K, Sowinski J. Iodine prophylaxis intensification. Influence on radioiodine uptake and activity of ¹³¹I used in the treatment of hyperthyroid patients with Graves' disease. *Nuklearmedizin* 2005;44:197–9.

PASTI SODOBNEGA ANTIHIPERGLIKEMIČNEGA ZDRAVLJENJA

Potential traps with contemporary antihyperglycaemic therapy

DRAŽENKA PONGRAC BARLOVIČ^{1,2}

IZVLEČEK

V zadnjih letih sta se število zdravil za zdravljenje hiperglikemije in število njihovih kombinacij izrazito povečali. Nekatera izmed njih, predvsem zaviralci kanalčkov SGLT2 in agonisti receptorjev GLP-1, imajo poleg učinka na zniževanje hiperglikemije tudi dodatne ugodne učinke za srčno-žilni sistem pri bolnikih z visokim srčno-žilnim tveganjem. Zato je njihova uporaba vse bolj razširjena, za zaviralce receptorjev SGLT2 se celo zdi, da so učinkoviti pri zdravljenju srčno-žilnih bolezni tudi pri osebah, ki nimajo sladkorne bolezni. Poleg ugodnih učinkov imajo ta zdravila tudi nekatere neželene učinke, ki jih moramo dobro poznati, pravočasno diagnosticirati in ustrezno zdraviti. Najpogostejši neželeni učinek zaviralcev kanalčkov SGLT2 je glivična genitalna okužba, ki se pojavlja pri približno 5 % bolnikov in se dobro odziva na običajno zdravljenje z antimikotiki, ustrezno hidriranostjo in higieno. Zaradi večjega tveganja amputacij je v primeru rane na nogi, kritične ishemije in napredovale polinevropatije potrebna previdnost. Sicer izjemno redka, a potencialno življenje ogrožajoča zapleta sta evglikemična ketoacidoza in nekrotizirajoči fasciitis. Za ketoacidozo je značilno, da se pojavi ob relativno nizki koncentraciji glukoze v serumu in jo zato težko prepoznamo, medtem ko je nekrotizirajoči fasciitis zaplet, za katerega sta značilna hitro napredovanje vnetja in morda smrtni izid, če ga ne prepoznamo in pravočasno poskrbimo za nekrektomijo. Najpomembnejši neželeni učinki zdravljenja z agonisti receptorjev GLP-1 so povezani s prebavili, zato se jim ob povečanem tveganju akutnega pankreatitisa oziroma holecistitisa ter ob nagnjenosti k medularnemu karcinomu ščitnice izogibamo. Agonisti receptorjev GLP-1 povečajo srčno frekvenco.

Ključne besede: sladkorna bolezen, zaviralci kanalčkov SGLT-2, agonisti receptorjev GLP-1, receptorjev, evglikemična ketoacidoza, nekrotizirajoči fasciitis, akutni pankreatitis.

ABSTRACT

Recently, the number of antihyperglycaemic drugs and their combinations increased significantly. Some of those drugs, mainly SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists, have additional beneficial effects on cardiovascular system in patients at high cardiovascular risk. Therefore, their use increases broadly and for SGLT2 inhibitors there is even a signal

that they may be beneficial in patients with cardiovascular disease, independently of the presence of diabetes. However, they may also have some side effects that need to be recognized and treated timely. The most common side effect of the SGLT2 inhibitors is genital infection that occurs in about 5% of patients and responds well to the treatment with established antimycotics, hydration and hygiene. Due to some reports of higher incidence of amputation, caution is needed in cases of critical ischemia, advanced polyneuropathy and wounds. Two very rare but potentially life-threatening complications are euglycaemic ketoacidosis and necrotising fasciitis. The most common side effects of treatment with GLP-1 agonists are gastrointestinal. We avoid using them in patients at high risk of acute pancreatitis/cholecystitis and medullary thyroid carcinoma. They also increase heart rate.

Keywords: diabetes mellitus, SGLT-2 channel blockers, GLP-1 receptor agonists, euglycaemic ketoacidosis, necrotising fasciitis, acute pancreatitis.

UVOD

V zadnjih letih sta se število zdravil za zdravljenje hiperglikemije in število njihovih kombinacij izrazito povečali. Ob tem je tudi vse več raziskav, ki proučujejo vlogo novejših zdravil in njihove srčno-žilne varnosti. Izkazalo se je, da nekatera zdravila niso učinkovita samo pri zniževanju hiperglikemije, ampak ob primerljivem intenzivnem multifaktorskem zdravljenju dejavnikov tveganja tudi zmanjšajo pojavnost srčno-žilnih dogodkov. Zato je njihova uporaba vse bolj razširjena, za nekatera zdravila pa celo kaže, da so učinkovita tudi pri zdravljenju srčno-žilnih bolezni celo pri osebah brez sladkorne bolezni (npr. zaviralec kanalčkov SGLT2 dapagliflozin pri srčnem popuščanju). V prispevku predstavljamo predvsem možne neželenе učinke dveh novejših skupin antihiperglikemičnih zdravil – zaviralcev kanalčkov SGLT2 in agonistov GLP-1, katerih uporaba se bo v prihodnje nedvomno močno razširila.

A. NEŽELENI UČINKI ZAVIRALCEV KANALČKOV SGLT2

Zaviralci kanalčkov SGLT2 ali natrij-glukoznih ko-prenašalcev-2 (angl. *sodium-glucose co-transporter-2*) preprečujejo reabsorpcijo glukoze in natrija v proksimalnem ledvičnem tubulu, zato se s sečem izloči več glukoze in natrija. Neželeni učinki teh zdravil so posledica sprememb, ki jih sprožita glukozurija in natriureza.

1. Vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil

Gre za najpogostejše neželene učinke zdravljenja s to skupino zdravil. V veliki metaanalizi raziskav o zaviralcih kanalčkov SGLT2 se je izkazalo, da je njihova pogostost 4,7 % (1). Večina okužb je blage do zmerne resnosti, bolniki pa se navadno odzovejo na začetno standardno zdravljenje. Pogostejši so pri ženskah in pri osebah z anamnezo genitalnih okužb oziroma z večjim tveganjem zanje. Okužbe preprečujemo z ustrezno higieno, zadostno hidriranostjo in izogibanjem agresivnim milom na osnovi alkohola (2). Redko zahtevajo prekinitve zdravljenja.

2. Okužbe sečil

Izločanje glukoze s sečem je lahko povezano z večjim tveganjem okužb sečil, a v večini raziskav povečanega tveganja okužb sečil v primerjavi z bolniki s sladkorno boleznijo, ki niso prejeli zaviralcev SGLT2 kanalčkov, niso potrdili (3). Pri pielonefritisu ali urosepsi svetujemo vsaj začasno ukinitve uporabe zaviralca kanalčkov SGLT2.

3. Hipovolemija in hipotenzija

Zaviralci kanalčkov SGLT2 zaradi načina delovanja povečajo diurezo. Navadno se dnevna diureza poveča za približno 400 ml, predvsem v začetnih dneh zdravljenja, bolj izrazito pri osebah z višjo glikemijo (4). Vzporedno pride do zmernega znižanja krvnega tlaka, pri čemer se krvni tlak v povprečju zniža za 4 mmHg sistolnega in 2 mmHg diastolnega krvnega tlaka (5). Z zaviralci SGLT2 povzročeno znižanje krvnega tlaka bi lahko povzročilo hipotenzivno reakcijo, predvsem pri starejših bolnikih ali pri bolnikih, ki se zdravijo z antihipertenzivnimi zdravili in so nagnjeni k hipotenziji. Pri pridruženih stanjih, ki lahko povzročijo zmanjšanje volumna zunajcelične tekočine (npr. akutni gastroenteritis), je priporočljivo, da zdravljenje z zaviralcem SGLT2 začasno prekinemo, dokler znižanja ne odpravimo. Pri zdravljenju moramo upoštevati tudi podatek, da zaviralci kanalčkov SGLT2 prispevajo k diuretičnemu učinku tiazidnih diuretikov ter diuretikov zanke in tako ob hkratnem jemanju povečujejo tveganje dehidracije oziroma hipotenzije.

4. Vpliv na ledvično delovanje

Zaviralci kanalčkov SGLT2 kanalčkov so za ugoden učinek na znižanje hiperglikemije odvisni od normalnega ledvičnega delovanja. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je učinek na zniževanje hiperglikemije manjši, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic pa včasih sploh niso učinkoviti. Trenutno velja priporočilo, da zaviralca kanalčkov SGLT2 ne smemo uvesti pri bolnikih z ocenjeno glomerulno filtracijo (oGF) manj kot 60 ml/min/1,73 m². Pri vrednostih oGF, ki so trajno pod 45 ml/min/1,73 m², moramo zdravljenje prekiniti, medtem ko pri hudi okvari ledvic ali pri končni odpovedi ledvic z oGF < 30 ml/min/1,73 m² učinkovitosti zdravljenja še niso raziskali. Ob zdravljenju s to skupino zdravil je priporočljivo spremljanje delovanja ledvic:

- pred začetkom zdravljenja in nato vsaj enkrat na leto;
- pred začetkom hkratnega zdravljenja z zdravili, ki lahko zmanjšajo ledvično delovanje;
- v primeru delovanja ledvic z oGF < 60 ml/min/1,73 m² vsaj 2- do 4-krat na leto.

Ob prihodu zaviralcev kanalčkov SGLT2 na tržišče je vladala precejšnja zaskrbljenost glede njihovega morebitnega škodljivega učinka na delovanje ledvic. V številnih raziskavah se je konsistentno pokazalo ravno nasprotno – da imajo na ledvice učinkujejo zaščitno (6). Zmanjšujejo namreč albuminurijo in hitrost zmanjševanja glomerulne filtracije, pojavnost končne ledvične odpovedi in umrljivost, povezano z ledvično boleznijo. Kljub večjemu tveganju dehidracije in hipotenzije zmanjšajo celo pojavnost akutne ledvične odpovedi (6). Mehanizem ugodnega učinka na delovanje ledvic je posledica vpliva številnih dejavnikov. Z zmanjšanjem reabsorpcije natrija v proksimalnem tubulu preko t. i. tubuloglomerulnega feedbacka povzročijo zožitev aferentne ledvične arteriole in znižanje hiperfiltracije, ki je eden znanih promotorjev slabšanja ledvičnega delovanja. V nekaterih raziskavah so dokazali, da zdravila zmanjšajo vnetje in fibrozo v celicah proksimalnih tubulov (7). Zato ob uvedbi zdravil iz te skupine ugotavljamo prehodno znižanje glomerulne filtracije, ki se nato nadaljuje z izboljšanjem ledvične funkcije in njeno stabilizacijo.

5. Ketoacidoza

Zdravljenje z zaviralci kanalčkov SGLT2 poveča tveganje ketoacidoze (8), kar je sicer precej redek neželeni učinek, a si zaradi neznanih pojavnih oblik zasluži dodatno pozornost. Največkrat gre namreč za evlglikemično ketoacidozo s koncentracijo glukoze približno 10 mmol/l, zato tovrstne ketoacidoze pogosto ne prepoznamo. Navadno pojav ketoacidoze sledi zmanjšanemu uživanju ogljikovih hidratov, lahko v sklopu diete ali pridružene bolezni, ter pri osebah z izrazito motenim izločanjem inzulina. Natančna povezava med zdravljenjem z zaviralci kanalčkov SGLT2 in ketoacidozo ni jasna, a gre verjetno za hkratno delovanje več

dejavnikov. Glukozurija zniža koncentracijo glukoze v krvi, zmanjšano inzulinsko izločanje celic beta in dehidracijo. Znižanje koncentracije inzulina v krvi zniža antilipolitsko delovanje inzulina, kar vodi v sproščanje prostih maščobnih kislin in povečanje sinteze ketonskih teles. Za zdravljenje z zaviralci kanalčkov SGLT2 je značilna tudi povečano izločanje glukagona, kar preko inhibicije acetyl CoA karboksilaze pripelje do povečane ketogeneze (9). V novejših raziskavah kot osnovna in zadostna mehanizma za ketoacidozo, povezano z zaviralci SGLT2 kanalčkov, izpostavljajo dehidracijo in inzulinopenijo (10).

6. Nekrotizirajoči fasciitis in Fournierjeva gangrena

Po uvedbi trženja zaviralcev kanalčkov SGLT2 so poročali o več primerih nekrotizirajočega fasciitisa. To je izjemno redek, a življenjsko nevaren zaplet z umrljivostjo 10–30 % (11). Gre za eno najnevarnejših oblik okužbe kože oziroma podkožja, ki je ni vedno preprosto diagnosticirati, izid bolezni pa je odvisen od hitrosti postavitve diagnoze in od čim prejšnjega agresivnega zdravljenja. Gre za hitro potekajoče akutno vnetje podkožnih fascij s sekundarno nekrozo podkožja. Povzročajo ga aerobne ali anaerobne bakterije. Večkrat se pojavi pri imunokompromitiranih bolnikih, npr. pri bolnikih s karcinomom, pri alkoholikih, pri osebah po presaditvi organov in pri okuženih z virusom HIV. Kaže se z bolečino, občutljivostjo, rdečino ali otekanjem v genitalnem predelu oziroma predelu presredka ter s povišano telesno temperaturo in morebitno hipotenzijo. Vidimo nekrozo kože, bulozne spremembe kože, v polovici primerov pa so prisotne tudi krepitacije. Nekroza zajame fascije, preko katerih se vnetje bliskovito širi naprej in lahko zajame tudi mišični sloj. Zaradi nekroze živčnih vlaken v prizadetem območju je v prizadetem delu kože lahko prisotna tudi izguba občutljivosti. Pojav nekrotizirajočega fasciitisa lahko sledi preboleli urogenitalni okužbi ali perinealnemu abscesu. Ob sumu na nekrotizirajoči fasciitis je nujno čim prejšnje agresivno zdravljenje z ukinitvijo zaviralca kanalčkov SGLT2, uvedbo antibiotičnega zdravljenja in s kirurško odstranitvijo prizadetega tkiva.

Fournierjeva gangrena je posebna oblika nekrotizirajočega fasciitisa, ki je umeščena v genitalnem predelu. Pri moških se vnetje kaže z občutljivostjo, rdečino in hudo bolečino kože mošnje, ki napreduje v nekrozo skrotalne fascije in jo lahko v začetku zamenjamo za akutni orhitis, epididimitis, torzijo testisov ali celo za ukleščeno skrotalno hernijo. Pri ženskah je Fournierjeva gangrena zaradi debelejšega sloja kože in podkožnega maščevja v področju velikih sramnih ustnic in presredka bolj podobna klasičnemu nekrotizirajočemu fasciitisu.

7. Amputacije na spodnjih udih

Nekatere dolgoročne klinične raziskave z zaviralci kanalčkov SGLT2 pa tudi registrski podatki kažejo na večje število primerov amputacij na spodnjih udih (predvsem prstov na nogah). Registrski podatki kažejo, da je tveganje v primerjavi z drugimi antihiperglikemičnimi zdravili večje za približno dvakrat (8). Največ podatkov o povečanem tveganju imamo sicer ob zdravljenju s kanagliflozinom (12), a ni povsem jasno, ali gre morda za t. i. class-effect. Prav tako niso jasni sprožilni dejavniki in mehanizmi povečanega tveganja. Pomembno je, da vse bolnike s sladkorno boleznijo poučimo o rutinski preventivni negi stopal. Velja tudi priporočilo, da zdravljenje z zaviralci kanalčkov SGLT2 ni smiselno pri bolnikih s povečanim tveganjem amputacije, npr. pri bolnikih s kritično ishemijo spodnjih udov, pri bolnikih s hudo polinevropatijo in pri bolnikih z rano na nogi, okužbo, osteitisom ali gangreno (13).

8. Vpliv na lipidogram

Kljub ugodnim učinkom na srčno-žilne dogodke, zdravljenje z zaviralci kanalčkov SGLT2 kanalčkov navadno poveča raven holesterola LDL in zniža raven trigliceridov v serumu. Te spre-

membe so najverjetneje posledica povečane lipolize s trigliceridi bogatih lipoproteinov in znižanega očistka holesterola LDL iz krvožilnega sistema (14).

B. NEŽELENI UČINKI AGONISTOV RECEPTORJEV GLP-1

Agonisti GLP-1 so potentni stimulatorji izločanja inzulina iz celic beta trebušne slinavke. Njihovi receptorji so razpršeni praktično po vsem telesu, zato imajo poleg znižanja hiperglikemije tudi druge želene in neželene učinke.

1. Gastrointestinalni neželeni učinki

So najpogostejši neželeni učinki in se pojavijo predvsem ob začetku zdravljenja, po nekaj dneh pa navadno izzvenijo. Najpogostejše vključujejo slabost in drisko (v nekaj več kot 10 %) pa tudi zaprtje, bruhanje in bolečino v trebuhu (1–10 %) (15). Slabost je verjetno povezana z upočasnjem praznjenjem želodca in tudi z aktivacijo možganskih centrov, vključenih v uravnavanje teka in sitosti.

2. Akutni pankreatitis/holecistitis in karcinom trebušne slinavke

V nekaterih raziskavah na živalih opisujejo potencialno nevarne učinke na trebušno slinavko, vključno s povečanim tveganjem karcinoma trebušne slinavke oziroma vnetja trebušne slinavke, ki je osnovni dejavnik tveganja za karcinom (16). Tudi v nekaterih raziskavah pri ljudeh, predvsem podatki iz natančnih registrov, potrjujejo večjo pojavnost karcinoma trebušne slinavke (17), a je bilo tveganje večje predvsem zgodaj po uvedbi zdravljenja, tj. v prvih 12 mesecih, kar bolj kot na vzročno povezanost kaže na okultno prisotnost karcinoma že pred uvedbo zdravljenja.

Glede akutnega pankreatitisa predvsem v starejših raziskavah poročajo o večjem tveganju ob uporabi inkretinskih mimetikov (18), medtem ko v novejših raziskavah tega tveganja večina niso potrdili (19,20). Ugotavljajo, da so nekateri agonisti GLP-1 povezani z večjim tveganjem bolezni žolčnika (20).

3. Kožne in alergijske reakcije na mestu vbrizganja

Ker gre za zdravljenje s sintetičnimi peptidi, kožne reakcije, kot so eritem, rdečica ali srbečica na mestu vboda, niso presenetljive. Pojavljajo se pri 4–15 % bolnikov in v večini niso tako resne, da bi zahtevale prekinitev zdravljenja. Anafilaktične reakcije so izjemno redke.

4. Povečanje srčne frekvence

V raziskavah z agonisti GLP-1 se je pokazalo, da kljub ugodnemu učinku na srčno-žilne izide povečajo srčno frekvenco, navadno za 2–10 utripov/minuto (20,21). Klinični pomen povečanja srčne frekvence ni jasan.

5. Povezava agonistov GLP-1 z boleznimi ščitnice

Pri glodalcih so opazili, da stimulacija receptorja GLP-1 zviša raven cAMP v celicah C ščitnice, spodbudi sproščanje kalcitonina in na daljši rok vodi v proliferacijo celic C ter tvorbo C-celičnih adenomov in medularnega karcinoma ščitnice. V raziskavah na ljudeh tega niso potrdili, a uvedba zdravljenja z agonistom GLP-1 ni priporočljiva pri osebah z družinsko nagnjenostjo k medularnemu karcinomu ščitnice.

6. Poslabšanje diabetične retinopatije

V raziskavi, v kateri so preučevali srčno-žilno varnost agonista GLP-1 semaglutida, ugotavljajo večje tveganje poslabšanja diabetične retinopatije v primerjavi s placebom (21). Natančnejša analiza in rezultati eksperimentalnih raziskav so poslabšanje pripisali naglemu znižanju

vanju glikemije, ki je nastopilo ob zdravljenju s semaglutidom, in ne neposrednemu učinku zdravila na očesno mrežnico. Redno spremljanje očesnega ozadja je eno temeljnih priporočil obravnave pri vseh bolnikih s sladkorno boleznijo, medtem ko naj bo uvajanje zdravljenja, predvsem semaglutida, pri bolnikih z napredovalo retinopatijo nadvse previdno.

LITERATURA

1. Liu J, Li L, Li S, Jia P, Deng K, Chen W, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on UTIs and genital infections in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7:2824–9.
2. Unnikrishnan AG, Kalra S, Purandare V, Vasawala H. Genital Infections with Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: Occurrence and Management in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian J Endocrinol Metab* 2018;22:837–42.
3. Ansary TM, Nakano D, Nishiyama A. Diuretic Effects of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Their Influence on the Renin-Angiotensin System. *Int J Mol Sci* 2019;20:629.

4. Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia* 2018;61:2098–107.
5. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diab Endocrinol* 2019 Sep 5.
6. Fioretto P, Zambon A, Rossato M, Busetto L, Vettor R. SGLT2 Inhibitors and the Diabetic Kidney. *Diabetes Care* 2016;39:S165–S71.
7. Ueda P, Svanström H, Melbye M, Eliasson B, Svensson AM, Franzen S, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ* 2018;363:k4365.
8. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care* 2015;38:1687–93.
9. Perry RJ, Rabin-Court A, Song JD, Cardone RL, Wang Y, Kibbey RG, et al. Dehydration and insulinopenia are necessary and sufficient for euglycemic ketoacidosis in SGLT2 inhibitor-treated rats. *Nature Commun* 2019;10:548.
10. Erichsen Andersson A, Egerod I, Knudsen VE, Fagerdahl A-M. Signs, symptoms and diagnosis of necrotizing fasciitis experienced by survivors and family: a qualitative Nordic multi-center study. *BMC Infect Dis* 2018;18:429–35.
11. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–57.
12. Matthews DR, Li Q, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, et al. Effects of canagliflozin on amputation risk in type 2 diabetes: the CANVAS Program. *Diabetologia* 2019;62:926–38.
13. Basu D, Huggins LA, Scerbo D, Obunike J, Mullick AE, Rothenberg PL, et al. Mechanism of Increased LDL (Low-Density Lipoprotein) and Decreased Triglycerides With SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) Inhibition. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2018;38:2207–16.
14. Filippatos TD, Panagiotopoulou TV, Elisaf MS. Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. *Rev Diabet Stud* 2014;11:202–30.
15. Gier B, Matveyenko AV, Kirakossian D, Dawson D, Dry SM, Butler PC. Chronic GLP-1 receptor activation by exendin-4 induces expansion of pancreatic duct glands in rats and accelerates formation of dysplastic lesions and chronic pancreatitis in the Kras(G12D) mouse model. *Diabetes* 2012;61:1250–62.
16. Boniol M, Franchi M, Bota M, Leclercq A, Guillaume J, van Damme N, et al. Incretin-Based Therapies and the Short-term Risk of Pancreatic Cancer: Results From Two Retrospective Cohort Studies. *Diabetes Care* 2018;41:286–92.
17. Meier JJ, Nauck MA. Risk of pancreatitis in patients treated with incretin-based therapies. *Diabetologia* 2014;57:1320–4.
18. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:269–75.
19. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshamanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121–30.
20. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–22.
21. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliashewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834–44.

UREJANJE GLIKEMIJE PRI HOSPITALIZIRANEM BOLNIKU

Management of glycemia in hospitalized patients

VILMA URBANČIČ-ROVAN^{1,2}

IZVLEČEK

Sladkorna bolezen je pri hospitaliziranih bolnikih zelo pogosta pridružena bolezen. Slabo vodenje glikemije (hiperglikemija, hipoglikemija, velika glikemična variabilnost) neugodno vpliva na potek osnovne bolezni. V urgentni ambulanti ali v bolnišnici lahko na hiperglikemijo naletimo pri bolnikih s prej znano in zdravljeno sladkorno boleznijo, pri bolnikih z neprepoznano in nezdravljeno sladkorno boleznijo, ki jo moramo po odpustu iz bolnišnice potrditi s standardnimi diagnostičnimi merili, in pri hudo bolnih s stresno hiperglikemijo (ki izzveni po ozdravitvi osnovne bolezni). Razumevanje načela homeostaze glukoze v fizioloških pogojih in dobro poznavanje mehanizma delovanja antidiabetičnih zdravil sta predpogoj za uspešno urejanje glikemije. Hiperglikemijo pri hospitaliziranem bolniku praviloma zdravimo z inzulinom, medtem ko zdravljenje z oralnimi antidiabetičnimi zdravili lahko uvedemo šele po sanaciji osnovne bolezni. Najboljše rezultate dosežemo s timskim pristopom, ki mora biti osredotočen na bolnika. Vse ukrepe moramo pravočasno načrtovati.

Ključne besede: sladkorna bolezen, bolnišnica, hiperglikemija, hipoglikemija, glikemična variabilnost.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a common comorbidity in hospitalized patients. Poor management of glycemia (hyperglycemia, hypoglycemia, high glycemic variability) has an adverse influence on the course of the main disease. Hyperglycaemia can be found in three groups of patients: those with previously diagnosed and treated diabetes, those with preexistent unrecognized diabetes (needs to be confirmed after discharge from the hospital) and stress hyperglycaemia in seriously ill – the latter normalizes when the triggering condition is brought under control. Understanding the principles of normal glucose homeostasis and knowing the mechanisms of action of antidiabetic drugs are the basic prerequisites for good management of glycemia. As a rule, hyperglycemia in hospitalized patients is treated with insulin. The switch to oral agents can only be done after the main disease is brought under control. The best results are achieved by patient-centered team approach and timely planning.

Keywords: diabetes mellitus, hospital, hyperglycaemia, hypoglycemia, glycemic variability.

UVOD

Pristop k bolniku s hiperglikemijo v bolnišnici je podrobno opisan v Slovenskih smernicah za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 (1), problematiko pa smo predstavili tudi na srečanju Sodobna interna medicina 2016 (2) in na Tavčarjevih dnevih 2017 (3). V prispevku podrobno analiziramo najpogostejše dileme pri obravnavi hospitaliziranega bolnika s hiperglikemijo, ki sta jih v preglednem prispevku podrobno analizirala Gupta in Hudson (4). Poudariti želimo predvsem posebnosti sladkorne bolezni tipa 1, sladkorne bolezni tipa 2 in stresne hiperglikemije in razlike med njimi, ter probleme, na katere naletimo pri urejanju glikemije pri starejšem bolniku in pri bolniku z ledvično okvaro. V prispevku se sklicujemo na trditve iz preglednih prispevkov, objavljenih v zadnjih treh letih, ter na zadnja priporočila Ameriškega diabetološkega združenja (ADA) (5).

Ker bolniki s sladkorno boleznijo večkrat niso hospitalizirani na subspecialističnih diabetoloških oddelkih, ampak drugod, urejanje glikemije pogosto ni deležno zadostne pozornosti. Za doseganje dobre urejenosti glikemije je ključna dobro usklajena interdisciplinarna obravnavna, v katero je vključen tudi specialist diabetolog (5).

Koncentracija glukoze v krvi je dinamična spremenljivka, na katero poleg zaužite hrane vplivajo tudi številni drugi dejavniki – telesna dejavnost, duševni stres, okužbe in druge akutne bolezni ter pridružene kronične bolezni in nekatera zdravila. Za oceno urejenosti glikemije zato ni dovolj ena sama izmerjena vrednost, ampak kratkoročno urejenost glikemije ocenjujemo na podlagi izmerjenih koncentracij glukoze v dnevnem profilu. Podatke o dolgoročni urejenosti glikemije nam daje delež glikiranega hemoglobina (HbA1c). Pojem slaba glikemija ne obsega le hiperglikemije in hipoglikemije, ampak tudi veliko glikemično variabilnost, ki je pri hospitaliziranih bolnikih dokazano povezana s slabšim izidom zdravljenja (6). V zadnjih letih vse večjo pozornost namenjajo hipoglikemiji, predmet raziskav pa sta tudi uporaba nekaterih oralnih antidiabetičnih zdravil pri hospitaliziranih bolnikih, ki niso kritično bolni, in uporaba modernih tehnologij (inzulinska črpalka, senzor za kontinuirano merjenje glukoze) pri hospitaliziranih osebah s sladkorno boleznijo tipa 1.

TEMELJNA NAČELA OBRAVNAVE HOSPITALIZIRANEGA BOLNIKA S HIPERGLIKEMIJO

Vsakemu bolniku s hiperglikemijo ob sprejemu v bolnišnico določimo vrednost HbA1c (5), ki nam pomaga razlikovati med stresno hiperglikemijo in prej prisotno, a neprepoznano sladkorno boleznijo. Pri bolnikih s prej znano in zdravljeno sladkorno boleznijo HbA1c pokaže, ali je bila terapevtska shema pred hospitalizacijo primerna ali ne. Hkrati s HbA1c je smiselno preveriti tudi bolnikov dnevnik samokontrole oziroma rezultate v merilniku.

Glikemijo pri hospitaliziranem bolniku praviloma urejamo z inzulinom. Pri tem upoštevamo načelo fiziološkega nadomeščanja, ki pravi, da z inzulinom pokrivamo bolnikove bazalne, prandialne in korekcijske potrebe. Bolniku, ki ne je, dovajamo kratkodelujoči humani inzulin (ali ultrakratkodelujoči inzulinski analog) v kontinuirani intravenski infuziji. Bolniku, ki se normalno hrani dajemo inzulin subkutano, vedno kombinacijo srednjedolgodelujočega ali dolgodelujočega inzulina za kritje bazalnih potreb ter kratkodelujočega inzulina za kritje prandialnih in korekcijskih potreb. Dajanje zgolj kratkodelujočega inzulina po načelu drsečih odmerkov je strokovno sporno in ga zato odsvetujemo (5).

Prehod s kontinuiranega intravenskega dajanja insulina na subkutano dajanje insulina in prehod z insulina na oralna antidiabetična zdravila moramo izvesti načrtovano in pravočasno (5). Prevedba šele na dan odpusta iz bolnišnice je tvegana in zato nesprejemljiva.

Uvajanje in ustrezno prilagajanje odmerkov insulina in oralnih antidiabetičnih zdravil je mogoče le ob dobrem poznavanju in razumevanju mehanizmov in profilov njihovega delovanja. Posebna pozornost velja starostnikom in bolnikom z ledvično okvaro.

Hipoglikemija je varnostni zaplet, zato moramo dejavno prepoznati dejavnike tveganja.

MERJENJE KONCENTRACIJE GLUKOZE V KRVİ

Koncentracijo glukoze v kapilarni krvi določamo s priročnimi merilniki na oddelku (angl. point of care (POC) glucose meters), čeprav njihova natančnost ni idealna. Dokazali so pomembne razlike med koncentracijami glukoze v kapilarni krvi, venski krvi in arterijski krvi pri bolnikih z visoko ali nizko koncentracijo hemoglobina in pri hipoperfuziji tkiv. Velja torej, da moramo obposteljni rezultat meritve preveriti z laboratorijsko določitvijo vedno, ko se ne ujema s klinično sliko.

Bistvena prednost priročnih merilnikov je, da je rezultat na voljo takoj in da lahko na podlagi rezultata nemudoma ukrepamo. Idealno je, če so merilniki povezani z bolnišničnim informacijskim sistemom. Izključna uporaba laboratorijskih rezultatov zanesljivo vodi do zamud pri ukrepanju in torej do velikih nihanj glikemije, zato je strokovno nedopustna (7,8).

Če bolnik *jé*, določamo koncentracijo glukoze v krvi pred glavnimi obroki in pred spanjem. Če bolnik ne *jé* oziroma prejema enteralno ali parenteralno prehrano, izvajamo meritve na 4–6 ur (9,10). Moderne tehnologije omogočajo tudi kontinuirano merjenje koncentracije glukoze v venski ali arterijski krvi, v intersticijski tekočini ali transdermalno. S takšnim pristopom sicer lahko zaznamo hiperglikemijo ali hipoglikemijo prej kot s standardnimi meritvami iz kapilarne krvi, a tudi natančnost teh metod ni absolutna (11–13)

IZZIVI PRI UREJANJU GLIKEMIJE PRI OSEBAH S SLADKORNO BOLEZNIJO TIPA 1

Bolnik s sladkorno boleznijo tipa 1 ne proizvaja lastnega insulina, ampak je v celoti odvisen od eksogenega insulina, ki mora pokriti bazalne in prandialne potrebe. Z zadostnim kritjem bazalnih potreb preprečujemo glukoneogenezo v jetrih, lipolizo in ketogenezo ter s tem razvoj diabetične ketoacidoze. Med akutno boleznijo ali ob jemanju nekaterih zdravil (npr. glukokortikoidov) se lahko potrebe po insulinu povečajo, zato ti bolniki potrebujejo dodaten oziroma korekcijski insulin. Ustrezno odmerjanje insulina je velik izziv zlasti takrat, ko mora biti bolnik dlje časa tešč zaradi preiskav ali posegov, saj ga ob prevelikem odmerku insulina ogroža hipoglikemija. Po drugi strani pa lahko čezmerno zniževanje ali celo izpuščanje bazalnega insulina in dolgo vztrajanje pri režimu drsečih odmerkov (angl. sliding scale) privede do hiperglikemije ali v skrajnem primeru celo do diabetične ketoacidoze in ga zato odločno odsvetujemo.

Določitev pravilnega celodnevnega odmerka insulina in izbira terapijskega režima sta odvisni od več dejavnikov. Upoštevamo, ali je bolnik kritično bolan ali ne in določimo stanje prehranjenosti, preverimo morebitno zdravljenje s subkutanimi injekcijami pred sprejemom in morebitno dovajanje insulina z insulinsko črpalko ter presodimo presnovna urejenost ob tem režimu. Vedeti moramo tudi, v kolikšni meri je bolnik upošteval predpisani režim in kakšna je njegova sposobnost samovodenja (9).

Delež bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1, ki si dovajajo inzulin preko inzulinske črpalke, je vse večji. Minimalni pogoji, ki morajo biti izpolnjeni, da lahko bolnik med bolnišničnim zdravljenjem nadaljuje z zdravljenjem z inzulinsko črpalko, so, da ni kritično bolan, da je duševno urejen, da se strinja z dovajanjem inzulina preko črpalke in to potrdi z lastnoročnim podpisom, da obvlada samovodenje in da ima zdravstveno osebje v vsakem trenutku dostop do vseh podatkov v črpalki. Zelo zaželeno je, da osebje na oddelku obvlada rokovanje s črpalko in da je za morebitne posvete vedno na voljo diabetolog. Težave lahko nastopijo, če moramo črpalko iz različnih razlogov za določen čas odklopiti ali jo med nekaterimi diagnostičnimi postopki zaščititi pred ionizirajočim sevanjem s svinčnim predpasnikom. Če bolnika odklopimo s črpalke, je pomembno, da mu damo bazalni inzulin vsaj 1–2 ur pred odklopom. Bolnika, ki je kritično bolan ali bo operiran, ne moremo zdraviti z inzulinsko črpalko. Dileme v zvezi z uporabo modernih tehnologij pri hospitaliziranem bolniku s sladkorno boleznijo podrobno opisujemo v dokumentu, ki ga je pripravilo Združenje za tehnologijo v diabetesu (angl. Diabetes Technology Society) (14), varnostne vidike pa v prispevku Thompsonove in sodelavcev (15).

Objavljenih podatkov o tem, ali naj bolniku omogočimo samovodenje tudi med hospitalizacijo, je malo. Vodilo pri odločanju naj bo presoja bolnikove ambulantne dokumentacije ter informacije lečečega diabetologa in edukatorja. Bolniki s kronično neurejeno sladkorno boleznijo ali pomanjkljivim znanjem niso kandidati za samovodenje.

Po splošnih priporočilih Ameriškega diabetološkega združenja (ADA), ki smo jih povzeli tudi v slovenskih smernicah, so ciljne vrednosti glikemije v intenzivni enoti in zunaj nje 7,8–10,0 mmol/l. Nižje vrednosti so primerne in zaželeni pri bolnikih s srčno operacijo in pri bolnikih z akutnim ishemičnim možganskim ali srčnim dogodkom (5). V izogib hipoglikemijam moramo odmerek inzulina pri vrednostih glukoze, manjših od 5,6 mmol/l, prilagoditi. Strokovna združenja zagovarjajo individualno prilagajanje ciljnih vrednosti, ki je odvisno od bolnikovega kliničnega stanja ter tveganja hipoglikemije in spremljajočih bolezni.

Kritično bolnim dovajamo inzulin v kontinuirani intravenski infuziji, saj zagotavlja fleksibilnost in varnost. Inzulin moramo uvesti pri vrednostih glikemije nad 10 mmol/l in ga titrirati tako, da vzdržujemo glikemijo med 7,8 mmol/l in 10,0 mmol/l brez hipoglikemij. Zaželena je uporaba pisnih protokolov za prilagajanje hitrosti infuzije (5), korak naprej pa so sistemi eGMS (angl. electronic computerized glucose management systems) oziroma sistem zaprte zanke, ki zagotavljajo avtomatizirano prilagajanje odmerka izmerjenim vrednostim glikemije. Uporabe subkutanega inzulina pri kritično bolnih niso raziskali in se je ne poslužujemo, zlasti ne pri bolnikih s hipotenzijo in pri bolnikih v šoku (16).

Predpogoj za prehod s kontinuirane intravenske infuzije na subkutano dajanje inzulina je stabilna glikemija vsaj 4–6 ur pred prevedbo, bolnik pa se mora hraniti skozi usta oziroma prejemati enteralno ali parenteralno prehrano s stabilno hitrostjo. Slabo načrtovana ali celo nenačrtovana prevedba lahko namreč povzroči hudo hiperglikemijo ali celo ketoacidozo. Najhujša napaka je ukinitve kontinuirane infuzije s prehodom na subkutano dajanje kratkodelujočega inzulina (angl. sliding scale) brez dajanja bazalnega inzulina. Pravilen pristop je dajanje bazalnega inzulina nekaj ur pred ukinitvijo kontinuirane infuzije.

Celokupni dnevni odmerek insulina (CDO), ki ga bomo po prehodu s kontinuirane intravenske infuzije vbrizgali subkutano, lahko ocenimo na tri različne načine:

- a. z izračunom 24-urne potrebe na osnovi stabilne urne potrebe;
- b. enak CDO kot pred sprejemom;
- c. z izračunom potrebe po inzulinu na osnovi telesne teže.

Subkutani režim mora pokrivati bazalno, prandialno in korekcijsko potrebo. Če izračunano dnevno potrebo ob prevedbi s kontinuirane intravenske infuzije na subkutano vbrizganje zmanjšamo za 20 %, pomembno zmanjšamo tveganje hipoglikemije.

Perioperativno urejanje glikemije pri bolniku s sladkorno boleznijo tipa 1. Bolnikom s SB1 moramo zagotoviti zadostno kritje z bazalnim inzulinom pred operacijo, med operacijo in po njej, s čimer se izognemo hiperglikemiji in DKA. Za kritje bazalnih potreb lahko bolnik še naprej prejema dolgodelujoči inzulin v nespremenjenem odmerku (tj. kot ga je jemal doma), saj tveganje hipoglikemije ob nespremenjenem odmerku inzulina glargin dokazano tudi po 18 urah teščnosti ni nič večje. Pri odločitvi za omenjeni pristop dodamo v infuzijsko raztopino samo toliko inzulina, kot je potrebno za kritje glukoze v raztopini in za morebitno korekcijo predoperativne hiperglikemije. Če ne želimo, da je bolnik med operacijo bazalno pokrit z dolgodelujočim inzulinom, ga moramo zvečer pred operacijo ukiniti in ga nadomestiti z NPH inzulinom v polovičnem odmerku, saj bo njegov učinek do operacije izzvenel. Pri večjih operacijah je najbolj priporočljiva kontinuirana intravenska infuzija inzulina z rednim spremljanjem glukoze na 30–60 minut. Ciljna vrednost glikemije v perioperativnem obdobju je 4,4–10,0 mmol/l (5).

Pri kritično bolnih s sladkorno boleznijo tipa 1, ki potrebujejo parenteralno ali enteralno prehrano, je najbolj priporočljiv pristop kontinuirana intravenska infuzija inzulina. Če bolnik prejema hrano po nazogastrični sondi v bolusih, lahko boluse pokrivamo s prandialnimi odmerki kratkoddelujočega inzulina subkutano. Hkrati mora bolnik dobivati subkutano dolgodelujoči inzulin za kritje bazalnih potreb. Če kontinuirano prejema hrano po nazogastrični sondi, zgolj povečevanje odmerka dolgodelujočega inzulina, ki naj bi tako pokrival bazalne in prandialne potrebe, ni priporočljivo. Bolj priporočljivi sta dajanje kratkoddelujočih analogov na 4 ure in dajanje kratkih humanih inzulinov na 6 ur. Pomanjkljivost subkutane vbrizganja je nevarnost hude hipoglikemije ob nenadni prekinitvi enteralne prehrane.

Odmerke inzulina moramo prilagoditi tudi med zdravljenjem z glukokortikoidi. Pri bolnikih, ki prejemajo inzulin po bazalnobolusni shemi in bazalne potrebe pokrivajo z dolgodelujočim analogom, moramo v večini prilagoditi prandialne odmerke. Če jemljejo NPH inzulin, je pogosto uspešno povečanje jutranjega odmerka NPH, ki ima podoben farmakodinamični profil kot prednizon ali prednizolon.

UREJANJE GLIKEMIJE PRI OSEBAH S SLADKORNO BOLEZNIJO TIPA 2

Tudi pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 velja, da je za urejanje glikemije med bolnišničnim zdravljenjem najbolj primerno zdravilo inzulin. Oralna antidiabetična zdravila imajo počasen začetek delovanja, sekretagogi pa pomenijo tudi tveganje hipoglikemije. Metformin je kontraindiciran pri zastojni srčni odpovedi, okvari ledvic in okvari jeter, medtem ko tiazolidindioni (ki jih na slovenskem trgu sicer ni) lahko poslabšajo zastojno srčno popuščanje. Zdravila, ki delujejo na inkretinski sistem, imajo malo neželenih učinkov in so za hipoglikemijo manj nevarna. V zadnjem času veliko pozornosti namenjajo zaviralcem dipeptidilpeptidaze 4 (DPP-4), bodisi v monoterapiji bodisi v kombinaciji z dolgodelujočim inzulinom. Največ raziskav je bilo opravljenih s sitagliptinom (16,17).

Nadomeščanje insulina po načelu drsečih odmerkov (angl. sliding scale) se ne obnese, zlasti ne ob uporabi kratkoddelujočih inzulinskih analogov (lispro, aspart, glulisin), ki imajo hiter začetek in kratek čas delovanja. Zato ob takšni shemi obstaja velika nevarnost hipoglikemije

neposredno po dajanju in hiperglikemije kasneje, ko učinek bolusa izzveni. Dvofazni inzulini (»mešanice«) niso primerni pri bolnikih, ki morajo biti tešči zaradi posegov ali preiskav in pri katerih se potreba po inzulinu med zdravljenjem sprožilnega dejavnika za hiperglikemijo (npr. okužbe) hitro spreminja, saj je tveganje hipoglikemije večje kot pri bazalnobolusnem režimu. Najbolj priporočljivo je torej nadomeščanje inzulina po bazalno-bolusni shemi. Ker zlasti starejši hospitalizirani bolniki pogosto nimajo teka, premalo jedo ali morajo biti tešči zaradi posegov oziroma preiskav, začnemo z nizkim CDO v vrednosti 0,1–0,15 IU/kg TT. Pri zelo neješčih bolnikih lahko izjemoma izpustimo prandialne boluse ter dajemo le bazalni in korekcijski inzulin.

Vrednost kazalnika HbA1c ob sprejemu se je izkazala za dober napovednik urejenosti glikemije in tveganja hipoglikemije v bolnišnici. Hkrati je v veliko pomoč pri načrtovanju odpusta iz bolnišnice oziroma pri presoji, ali bo bolnik lahko po sanaciji osnovne bolezni odpuščen domov z zdravili, ki jih je jemal pred sprejemom, ali bo potrebna sprememba, tj. uvedba inzulina. Odpust moramo načrtovati pravočasno. Bolnike z novouvedenim antidiabetičnim zdravljenjem in bolnike, ki smo jim v bolnišnici zdravljenje spremenili, po odpustu ogrožajo potencialne napake pri zdravljenju, če jih med bolnišničnim zdravljenjem nismo ustrezno poučili. Zato moramo ob odpustu bolniku, njegovim svojcem oziroma skrbnikom dati jasna navodila in obvestiti tudi osebnega zdravnika. Pri bolnikih, pri katerih smo med bolnišničnim zdravljenjem uvedli zdravljenje z inzulinom, se moramo posebej posvetiti pravočasni in izčrpni, bolnikovim sposobnostim razumevanja prilagojeni edukaciji.

NA KAJ MORAMO POSEBEJ PAZITI PRI STAREJŠIH BOLNIKIH?

Razširjenost sladkorne bolezni pri odraslih, starih 65–75 let in več kot 80 let, je 20 % oz 40 %. Ciljne vrednosti glikemije pri hospitaliziranih starejših bolnikih so načeloma enake kot pri mlajši populaciji, tj. 7,8–10,0 mmol/l, tako v intenzivnih enotah kot zunaj njih. Cilje individualno prilagodimo glede na bolnikovo klinično stanje, nevarnost hipoglikemije in prisotnost zapletov sladkorne bolezni. Nižje vrednosti so primerne pri bolnikih z operacijo na srcu ter pri bolnikih z akutnimi ishemičnimi možganskimi ali koronarnimi dogodki, če jih lahko zagotovimo varno in brez tveganja za hipoglikemijo. Višje vrednosti so dopustne pri terminalnih bolnikih in pri bolnikih s hudimi spremljajočimi boleznimi ter v tistih bolnišnicah, kjer ni mogoče zagotoviti pogostega spremljanja glikemije in ni dovolj negovalnega osebja. Zdravilo izbie za urejanje glikemije v bolnišnici je tudi pri starejših bolnikih inzulin.

Vrednost HbA1c ob sprejemu nam pomaga presoditi, ali je bil bolnik z zdravljenjem, ki ga je prejemal doma pred sprejemom, urejen ali ne. Starejše bolnike, ki so imeli ob sprejemu vrednost HbA1c 7,5–8,0 %, lahko odpustimo v domačo oskrbo in jim svetujemo, da nadaljujejo z zdravljenjem pred sprejemom. Bolnike z vrednostjo HbA1c 8,0–10,0 lahko odpustimo z oralnimi zdravili + bazalnim inzulinom (okvirno polovico odmerka, ki ga je prejemal v bolnišnici). Bolnike, ki so imeli ob sprejemu vrednost HbA1c nad 10,0 %, odpustimo z bazalnobolusno shemo ali oralnim zdravljenjem + 80 % CDO med bolnišničnim zdravljenjem (16).

Pri vrednotenju urejenosti glikemije pred bolnišničnim zdravljenjem moramo pri starejših bolnikih vedno tudi preveriti, ali so predpisana zdravila dejansko redno jemali. Sodelovanje svojcev je vselej dobrodošlo. Zlasti za starejše bolnike velja, da morajo ob odpustu iz bolnišnice dobiti natančna in jasna ustna in pisna navodila glede antidiabetičnega zdravljenja.

HIPOGLIKEMIJA

Pri osebah s sladkorno boleznijo na internističnih in kirurških oddelkih, ki prejemajo inzulin, se hipoglikemija pojavi v 12–38 %. Spremlja jo povečana umrljivost. Na škodljive učinke hipoglikemije so občutljivi predvsem starejši hospitalizirani bolniki.

Po definiciji ADA o hipoglikemiji govorimo pri izmerjeni koncentraciji glukoze v krvi pod 3,9 mmol/l, o klinično pomembni hipoglikemiji pa pri vrednosti glukoze v krvi pod 3,0 mmol/l. Huda hipoglikemija je hipoglikemija z motnjo zavesti, ki zahteva tujo pomoč, pri čemer so arbitrarne meje običajno določene pri vrednostih pod 2,8 mmol/l oziroma pod 2,2 mmol/l. Te vrednosti so drugačne od »kritičnih« vrednosti, o katerih mora laboratorij obvestiti zdravnika.

Dejavniki tveganja hipoglikemije so inherentni (starost, ledvična odpoved, okvara jeter, srčno popuščanje, sepsa, maligna neoplazma, nezavedanje hipoglikemije, demenca) in iatrogeni (prestrogo zastavljene ciljne vrednosti glikemije, napake pri odmerjanju, prepozno zniževanje odmerkov insulina ob zniževanju odmerka kortikosteroidov, sestava jedilnikov, neusklajenost med dajanjem insulina in razdeljevanjem hrane, neustrezna obravnava prve epizode hipoglikemije, nezadostno merjenje koncentracije glukoze in nepripravljenost na proaktivno prepoznavanje in obravnavo odstopanj od ciljnih vrednosti glikemije, dolga težnost, zdravljenje s kinolonskimi antibiotiki in uporaba insulina za druge namene, npr. za zdravljenje hiperkaliemije). Hipoglikemija je pri hospitaliziranem bolniku praviloma posledica kombinacije več vzrokov, tako inherentnih kot iatrogenih (18).

Bazalnega insulina ne ukinjamo, če mora biti bolnik tešč, saj morajo biti bazalne potrebe kljub vsemu pokrite. Z dajanjem počakamo pri vrednostih glukoze pod 5,5 mmol/l. Prandialni insulin dajemo praviloma pred obrokom. Če bolnik nima teka ali mu je slabo, damo prandialni inzulin v okviru 30 minut po začetku obroka. Odmerek prilagodimo količini zaužitih ogljikovih hidratov.

Po priporočilih Ameriškega diabetološkega združenja (ADA) moramo pri koncentracijah glukoze pod 5,5 mmol/l preveriti ustreznost odmerkov insulina in jih pri vrednostih pod 3,9 mmol/l obvezno zmanjšati.

Hipoglikemije so varnostni zaplet, zato jih moramo skrbno beležiti, zdravstveno osebje pa o problemu ustrezno poučiti. Vsaka bolnišnica bi morala imeti na voljo protokol za ukrepanje ob hipoglikemiji (5).

LEDVIČNA OKVARA

Ledvice so najpomembnejši organ, kjer se presnavlja inzulin, zato je pri bolnikih z akutno in kronično ledvično odpovedjo tveganje hipoglikemije povečano, če ne zmanjšamo odmerkov insulina oziroma ne ukinemo oralnih antidiabetičnih zdravil. Za bolnike z ledvično okvaro so od oralnih antidiabetičnih zdravil primerni glikvidon, repaglinid in linagliptin. Nadaljevanje zdravljenja s pripravki, ki se izločajo preko ledvic, pri bolniku z ledvično okvaro privede do kopičenja zdravila v organizmu in s tem do ponavljajočih se ali podaljšanih hipoglikemij (19).

Pred načrtovano prevedbo nazaj na oralno zdravljenje moramo vselej preveriti ledvično delovanje in kritično presoditi, ali lahko pri bolniku uvedemo enako zdravljenje kot pred sprejemom v bolnišnico. Pri tem je dobro vodilo vrednost HbA1c.

LITERATURA

1. Vrtovec M, Urbančič V. Oskrba bolnikov s hiperglikemijo v bolnišnici. In: Zaletel J, Ravnik-Oblak M, eds. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2. Ljubljana: Diabetološko združenje Slovenije; 2016. p.167–76.
2. Urbančič Rovan V. Pristop k bolniku s hiperglikemijo. In: Fras Z, Možina H, eds. Sodobna interna medicina. Zbornik predavanj. Ljubljana: Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, 2016. p. 29–31.
3. Urbančič Rovan V. Pristop k bolniku s hiperglikemijo. In: Fras Z, Poredoš P, eds. 59. Tavčarjevi dnevi. Zbornik prispevkov. Ljubljana: Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, 2017. p.177–83.
4. Gupta T, Hudson M. Update on Glucose Management Among Noncritically Ill Patients Hospitalized on Medical and Surgical Wards. *J Endocr Soc* 2017;1:247–59.
5. American Diabetes Association. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42:Suppl 1:S173–S181.
6. Ceriello A, Ihnat MA. »Glycaemic variability«: a new therapeutic challenge in diabetes and the critical care setting. *Diabet Med* 2010;27:862–7.
7. Thabit H, Hovorka R. Bridging technology and clinical practice: innovating inpatient hyperglycaemia management in non-critical care settings. *Diabet Med* 2018;35:460–71.
8. Mathioudakis N, Golden SH. A comparison of inpatient glucose management guidelines: implications for patient safety and quality. *Curr Diab Rep* 2015;15:13.
9. Mendez CE, Umpierrez GE. Management of Type 1 Diabetes in the Hospital Setting. *Curr Diab Rep* 2017;17:98.
10. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, Seley JJ, Van den Berghe G; Endocrine Society. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:16–38.
11. Hermayer KL, Loftley AS, Reddy S, Narla SN, Epps NA, Zhu Y. Challenges of inpatient blood glucose monitoring: standards, methods, and devices to measure blood glucose. *Curr Diab Rep* 2015;15:10.
12. Levitt DL, Silver KD, Spanakis EK. Inpatient Continuous Glucose Monitoring and Glycemic Outcomes. *J Diabetes Sci Technol* 2017;11:1028–35.
13. Wallia A, Umpierrez GE, Rushakoff RJ, Klonoff DC, Rubin DJ, Hill Golden S, et al; DTS Continuous Glucose Monitoring in the Hospital Panel. Consensus Statement on Inpatient Use of Continuous Glucose Monitoring. *J Diabetes Sci Technol* 2017;11:1036–44.
14. Thompson B, Korytkowski M, Klonoff DC, Cook CB. Consensus Statement on Use of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy in the Hospital. *J Diabetes Sci Technol* 2018;12:880–9.
15. Thompson B, Leighton M, Korytkowski M, Cook CB. An Overview of Safety Issues on Use of Insulin Pumps and Continuous Glucose Monitoring Systems in the Hospital. *Curr Diab Rep* 2018;18:81.
16. Umpierrez GE, Pasquel FJ. Management of Inpatient Hyperglycemia and Diabetes in Older Adults. *Diabetes Care* 2017;40:509–17.
17. Pasquel FJ, Fayfman M, Umpierrez GE. Debate on Insulin vs Non-insulin Use in the Hospital Setting-Is It Time to Revise the Guidelines for the Management of Inpatient Diabetes? *Curr Diab Rep* 2019;19:65.
18. Kulasa K, Juang P. How Low Can You Go? Reducing Rates of Hypoglycemia in the Non-critical Care Hospital Setting. *Curr Diab Rep* 2017;17:74.
19. Iyengar R, Franzese J, Gianchandani R. Inpatient Glycemic Management in the Setting of Renal Insufficiency/Failure/Dialysis. *Curr Diab Rep* 2018;18:75.

OBRAVNAVA BOLNIKA S HIPERGLIKEMIJO V URGENTNI AMBULANTI

*Management of the patient with hyperglycemia at the
emergency department*

NADAN GREGORIČ

IZVLEČEK

Hiperglikemija je ena najpogostejših bolezenskih najdb, s katero se srečujemo na urgenci. Lahko je vodilni vzrok napotitve ali hkratni pojav ob drugi resni bolezni. Spremlja tudi širok spekter bolezni in je napovedni dejavnik za njihov težji potek. Pristop k zdravljenju in odločitev glede sprejema v bolnišnico temeljita na številnih dejavnikih, med katerimi so najbolj pomembni vrednost glikemije, prisotnost simptomov, resnost spremljajoče bolezni, okvara enega ključnih organskih sistemov in psihosocialni dejavniki. Zdravljenje hiperglikemije zmanjša verjetnost zapletov ne glede na vzrok njenega nastanka.

Ključne besede: hiperglikemija, urgencia, hospitalizacija.

ABSTRACT

Hyperglycemia is one of most frequent pathological findings in the emergency department. It represents a broad spectrum of underlying diseases, either as the leading cause for referral or as a secondary finding to a severe acute illness. The treatment approach and as well as the decision for hospital admission is based upon several factors, the most important being the glycemic level, the presence of symptoms, the severity of the underlying disease, a vital organ failure and psychosocial factors. Hyperglycemia treatment improves hospital outcomes regardless of the underlying cause.

Keywords: hyperglycemia, emergency department, hospitalization.

UVOD

Hiperglikemija je ena najpogostejših patoloških najdb na urgenci. Njen pomen pogosto podcenjujemo, saj ne gre zgolj za povišano vrednost serumske glukoze zunaj referenčnega območja, ampak predstavlja širok spekter bolezni, pri katerem je hiperglikemija lahko vodilni simptom. Lahko je tudi sekundarni pojav, ki spremlja drugo resno bolezen. Pogosto gre za oboje. Nezdravljena hiperglikemija vodi v hiperosmolarno stanje, ki sprva povzroči osmotsko diurezo, ob nadaljnji izgubi tekočine pa se lahko razvije diabetični aketotični hiperosmolarni

sindrom (DAHS) s pojavom hipovolemičnega šoka in odpovedjo življenjsko pomembnih organov. Hiperglikemija je značilna najdba tudi pri diabetični ketoacidozi (DKA), še pogostejše pa je rezultat iztirjene presnove ob hudem stresnem dejavniku, s katerim na prvi pogled nima očitne povezave. Krvavitve, akutni srčno-žilni dogodki, okužbe, poškodbe, opekline in podobna stanja lahko sprožijo močan sistemski vnetni odziv s sproščanjem inzulinu nasprotujočih hormonov, ki povzročijo hiperglikemijo tudi pri osebah brez sladkorne bolezni. Hiperglikemija je lahko prvi bolezenski znak, zlasti če simptomi in znaki še niso povsem očitni. Je torej kazalnik resnosti bolezni in tudi napovedni kazalnik težjega poteka bolezni, saj prisotnost hiperglikemije ob sprejemu v bolnišnico pomeni daljšo ležalno dobo in večjo verjetnost zdravljenja v intenzivni enoti (1). Ustrezno zdravljenje hiperglikemije v bolnišnici zmanjša verjetnost nastanka zapletov in izboljša preživetje (2,3).

Celovitih priporočil za obravnavo hiperglikemije na urgenci ni. Prispevek temelji na smernicah za obravnavo DAHS in DKA (4), smernicah za vodenje bolnika s hiperglikemijo v bolnišnici (5) in izkušnjah avtorja.

KOMU IZMERITI KRVNI SLADKOR NA URGENCI?

Določitev vrednosti krvnega sladkorja je sestavni del osnovnega paketa preiskav, ki jih opravimo pri skoraj vsakem bolniku, ki ga obravnavamo na urgenci. Čeprav uradnih priporočil ni, je smiselno opraviti meritev pri vseh bolnikih z že znano sladkorno boleznijo ne glede na vzrok obravnave ter pri starostnikih, pri katerih je razširjenost sladkorne bolezni zelo visoka (1–4 osebe nad 65 let) (6). Zlasti je pomembno, da določimo vrednost krvnega sladkorja ob prisotnosti simptomov hiperglikemije (hipovolemija, anamneza poliurije in polidipsije ter motnje vida) ali ketoacidoze (hiperventilacija, slabost, bolečina v trebuhu, motnja zavesti) ter pri okužbah oziroma boleznih, ki so značilno povezane s hiperglikemijo (glivična vnetja kože in sluznic, abscesi, razjede stopal, hidradenitis suppurativa, akutna ledvična okvara, hipertrigliceridemija) ter pri vseh kritično bolnih, saj je hiperglikemija kazalnik resne bolezni in napovedni dejavnik neugodnega izida (7), zlasti pri osebah brez znane sladkorne bolezni (8).

Glede na visoko razširjenost sladkorne bolezni ter pogostost omenjenih bolezni, simptomov in znakov je določitev vrednosti krvnega sladkorja ob vsakem odvzemu krvi zato povsem utemeljena.

KAKO POMEMBNA JE HIPERGLIKEMIJA?

Hiperglikemijo na urgenci in v bolnišnici opredelimo kot vrednost glukoze nad 7,8 mmol/l. Sama vrednost hiperglikemije ni najbolj povedna, zato moramo oceniti njen klinični pomen, saj se na podlagi tega odločamo o nadaljnjih postopkih.

Najbolj zanesljiva ocena pomembnosti hiperglikemije so simptomi, ki so v pozitivnem sorazmerju z vrednostjo krvnega sladkorja in tudi s časom trajanja hiperglikemije. Pri hiperglikemiji nad 30 mmol/l lahko vedno pričakujemo izrazite simptome. Višje vrednosti hiperglikemije praviloma nastajajo dlje in so zato tudi bolj simptomatske. Kljub temu med bolniki glede izražnosti simptomov obstajajo velike razlike. Nekateri so izrazito simptomatski že pri vrednostih do 20 mmol/l, medtem ko imajo drugi tudi po več mesecih hiperglikemije zelo blago izražene simptome, zato kljub visoki vrednosti krvnega sladkorja ne prepoznajo potrebe po zdravljenju.

Bolniku s sladkorno boleznijo tipa 1 s hiperglikemijo nad 14 mmol/l zaradi izključitve diabetične ketoacidoze napravimo plinsko analizo venske ali arterijske krvi (5).

Zelo pomemben je vzrok nastanka hiperglikemije. Hiperglikemija zaradi izpustitve odmerka inzulina ni tako pomembna kot hiperglikemija ob resni akutni bolezni (npr. pljučnici), čeprav je vrednost krvnega sladkorja pri obeh stanjih lahko enako visoka. V prvem primeru gre za povsem kratkotrajen in reverzibilen dogodek, v drugem pa lahko pričakujemo dolgotrajen porast krvnega sladkorja, ki zahteva daljše zdravljenje. Ob prisotnosti okvare organskih sistemov (npr. prebavil, jeter, ledvic) peroralno antidiabetično zdravljenje ni več učinkovito oziroma varno, zato je indicirano prehodno ali stalno zdravljenje z inzulinom, kar je dodaten razlog bolnišničnega zdravljenja.

Nenazadnje so zelo pomembni tudi psihosocialni dejavniki, saj se bo stanje pri npr. krhkem, dementnem bolniku, ki živi sam in ni sposoben skrbeti zase, gotovo kmalu poslabšalo, čeprav hiperglikemija (zaenkrat) povzroča le blage simptome.

KDO TOREJ POTREBUJE SPREJEM V BOLNIŠNICO?

Odločitev o tem, ali bomo bolnika hospitalizirali ali ga po akutnem zdravljenju odpustili domov, temelji na več dejavnikih. Praviloma velja, da v bolnišnico sodijo bolniki z izrazito visokimi vrednostmi hiperglikemije (nad 30 mmol/l) in/ali z zelo izraženimi simptomi. Pri bolnikih s hkratno akutno okvaro pomembnega organskega sistema (ledvice, jetra, srce), pri bolnikih z okužbo ter pri starostnikih, polimorbidnih, dementnih in socialno ogroženih se odločimo za sprejem v bolnišnico že pri nižjih vrednostih hiperglikemije oziroma pri manj izraženih simptomih.

Hiperglikemija kot sekundarni pojav ob drugi bolezni je kazalnik resnosti stanja in napovedni dejavnik težjega poteka, zato se pri teh bolnikih prej odločimo za hospitalizacijo kot v odsotnosti hiperglikemije.

Žal pa smo prepogosto potisnjeni v situacijo, ko odločitev o hospitalizaciji narekuje razpoložljivost prostih postelj in ne medicinska indikacija.

KAKO ZDRAVITI HIPERGLIKEMIJO NA URGENCI?

Praviloma moramo zdraviti vsako hiperglikemijo, ki jo obravnavamo na urgenci. Ciljno območje glikemije je 7,8–10,0 mmol/l (6). Zdravilo izbire je inzulin, ki je zaradi hitrega, učinkovitega, predvidljivega in varnega delovanja najbolj ustrezno antihiperglikemično zdravilo. Uporabljamo izključno kratkodelujoče inzuline (humane ali analoge). Za pokrivanje obroka ali za korekcijo manj izrazite hiperglikemije (do 20 mmol/l) uporabimo subkutano pot. Odmerki so individualni in jih težko z gotovostjo predvidimo. Pomagamo si lahko s podatkom o odmerkih, ki jih je bolnik prejemal doma. Če podatka o tem ne moremo pridobiti ali če sladkorna bolezen ni znana, običajno pričnemo z odmerkom 4–6 enot inzulina. Če se odločimo za intravensko zdravljenje, omenjeni odmerek inzulina dodamo v infuzijo (npr. 500 ml fiziološke raztopine) in nato glikemijo uravnavamo s hitrostjo pretoka infuzije. Če se vrednost krvnega sladkorja preveč zmanjša, infuzijo z inzulinom upočasnimo ali celo ustavimo. Za raztopine z glukozo praviloma velja, da s 4 enotami inzulina pokrijemo 500 ml 5-odstotne raztopine glukoze, za znižanje krvnega sladkorja pa dodamo še 4–6 enot inzulina.

Pri izrazito visokih vrednostih glikemije (nad 30 mmol/l) uporabljamo koncentrirano intravensko infuzijo inzulina (50 enot do 50 ml fiziološke raztopine, torej 1 enota/1 ml) z običajnim začetnim odmerkom < 0,1 enota/kg/h, oziroma 6–8 enot/h. Enak pristop uporabimo pri zdravljenju DAHS in DKA. Pri slednji je odmerek inzulina večji, torej vsaj 0,1 enot/kg/h (5). Pri intra-

venskem inzulinskem zdravljenju, zlasti pri večjih odmerkih, pričakujemo hitro znižanje koncentracije kalija in porast koncentracije natrija, zato moramo redno (na 2–3 ure) spremljati vrednost elektrolitov in jim primerno prilagajati vsebino infuzije. Posebej zahtevno je zdravljenje hipokalemije, saj lahko intravensko vnašamo le omejeno količina kalija (10 mmol/h preko perifernega venskega kanala in 20 mmol/h preko centralnega venskega kanala) (9).

Bolniki s sladkorno boleznijo tipa 1, pri katerih je predvidena daljša obravnava na urgenci, potrebujejo stalno inzulinsko kritje, kar najbolj ustrezno zagotovimo z neprekinjeno intravensko infuzijo glukoze in inzulina (opisano zgoraj). To velja tudi za bolnike, ki se zdravijo s pomočjo inzulinske črpalke, saj je prav okvara črpalke lahko razlog hiperglikemije. V tem primeru se moramo glede nadaljnjih postopkov posvetovati z diabetologom.

Pomembno je tudi vzročno zdravljenje osnovne bolezni, saj tako pripomoremo k izboljšanju glikemije. Skoraj vsi bolniki s hiperglikemijo imajo vsaj blago stopnjo hipovolemije, zato moramo nadomeščati tudi tekočine.

V primeru dolgega (tudi večdnednega) čakanju na sprejem na oddelek moramo poskrbeti za kontinuiteto zdravljenja hiperglikemije tudi v urgentni ambulanti, ki v osnovi sicer ni namenjena dolgotrajni oskrbi. Pomanjkanje ustreznega nadzora in načrta zdravljenja namreč vodi v suboptimalno urejenost glikemije in slabše obete zdravljenja.

KAJ Z BOLNIKOM PO KONČANI OBRAVNAVI NA URGENCI?

Ob koncu obravnave moramo oceniti tveganje ponovitve hiperglikemije oziroma njenega poslabšanja. Bolnik s kronično neurejeno boleznijo, ki je brez simptomov lahko pregled pri diabetologu opravi v okviru treh mesecev (napotitev pod hitro). Bolnik z blagimi simptomi ali novoodkrita sladkorna boleznijo, ki ne zahteva bolnišničnega zdravljenja, potrebuje obravnavo v 14 dneh (napotitev pod zelo hitro). Pri bolj simptomatskih in ogroženih bolnikih (polimorbidni, dementni, socialno ogroženi, starostniki) je potrebna obravnava že v nekaj dneh (napotitev pod zelo hitro ali nujno). V Sloveniji se dostopnost diabetologov razlikuje glede na regijo. Oskrbo tovrstnih bolnikov iz ljubljanske regije in širšega področja opravljajo v triažni/urgentni diabetološki ambulanti, ki deluje v okviru Kliničnega oddelka za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni UKC Ljubljana.

LITERATURA

1. Zelihic E, Poneleit B, Siegmund T, Haller B, Sayk F, Dodt C. Hyperglycemia in emergency patients--prevalence and consequences: results of the GLUCEMERGE analysis. *Eur J Emerg Med* 2015; 22:Suppl 3:181-7.
2. Umpierrez GU, Hellman R, Korytskowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:16-38.
3. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Eng J Med* 2001;345:Suppl 19:1359-67.
4. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:Suppl 7:1335-43.
5. American Diabetes Association. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* 2019;42:Suppl 1:173-81.
6. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2017. Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States. Dosegljivo 12.9.2019 na URL: <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf>.
7. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress Hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355:773-78.
8. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargen N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:978-82.
9. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS, Kudsk KA. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:1663-82.



3 /

GASTROENTEROLOGIJA

NOVOSTI V ZDRAVLJENJU GASTROEZOFAGEALNE REFLUKSNE BOLEZNI

Updates on management of gastroesophageal reflux disease

JAN DRNOVŠEK, BORUT ŠTABUC

IZVLEČEK

Gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB) je pogost zdravstveni problem, ki pomembno vpliva na kakovost življenja bolnikov in tudi na stroške zdravljenja. Nastane zaradi zatekanja vsebine želodca in/ali dvanajstnika v požiralnik ter je posledica neravnovesja med škodljivimi in varovalnimi dejavniki. Pri preprečevanju refluksa igra osrednjo vlogo spodnji požiralnikov sfinkter, na njegov tonus pa vplivajo številne učinkovine in tudi določena hrana. Klinični sum postavimo na podlagi značilnih refluksnih simptomov. Pri postavitvi diagnoze si pomagamo z ezofagogastroduodenoskopijo, manometrijo in pH-metrijo požiralnika ali pa se poslužimo terapevtskega poskusa z zaviralci protonске črpalke. Zdravljenje obsega nefarmakološke protirefluksne ukrepe, ki jih dopolnimo z medikamentoznim, endoskopskim ali kirurškim zdravljenjem.

Ključne besede: GERB, ezofagogastroduodenoskopija, visokoresolucijska manometrija, pH-metrija z impedanco, Lyonski konsenz.

ABSTRACT

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common condition of adults in the western culture, which is caused by the retrograde movement of gastric content into the oesophagus. GERD is a condition which develops when the reflux of stomach contents causes troublesome symptoms and/or complications. Gastroesophageal reflux occurs when the lower esophageal sphincter (LES) is weak or relaxes inappropriately. The symptoms of GERD can be oesophageal or extra-oesophageal and can be present without visible mucosal damage, with acid or non-acid reflux. A large proportion of patients with reflux symptoms have functional heartburn, where the symptoms do not correlate with reflux. GERD is treated empirically non-pharmacologically and pharmacologically.

Keywords: GERD, esophagogastroduodenoscopy, high-resolution manometry, pH-metry with impedance, the Lyon Consensus.

OPREDELITEV

Po montrealški opredelitvi je gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB) stanje, pri katerem refluks želodčne vsebine v požiralnik povzroči moteče simptome ali zaplete. Simptome opredelimo kot moteče, če poslabšujejo kakovost bolnikovega življenja oziroma njegovo dobro počutje. Najpogostejša simptoma sta zgaga in regurgitacija, najpogostejša oblika poškodbe požiralnika pa je refluksni ezofagitis (1).

EPIDEMIOLOGIJA

Gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB) je pogost zdravstveni problem, ki pomembno vpliva na kakovost življenja bolnikov in tudi na stroške zdravljenja. Ocenjujejo, da ima 8–33 % odstotkov ljudi v Evropi in ZDA z refluksom povezane težave enkrat na mesec, 12 % enkrat na teden in 5 % vsak dan (1,2). Razširjenost (prevalenca) GERB je povezana z vse večjo pogostostjo debelosti v državah blagostanja in se s starostjo še povečuje. Pogostost GERB je pri ženskah in pri moških enaka. Pogosta je tudi v zadnjem trimesečju nosečnosti. Več kot polovica bolnikov z GERB nima endoskopsko prepoznavnih poškodb na sluznici požiralnika, pa tudi jakost in trajanje simptomov nista povezana s poškodbo sluznice, kajti ti so enaki pri bolnikih z endoskopsko ugotovljenimi spremembami (tj. refluksnim ezofagitisom) kot pri tistih brez njih (1).

ETIOPATOGENEZA

GERB nastane zaradi zatekanja vsebine želodca in/ali dvanajstnika v požiralnik ter je posledica neravnovesja med škodljivimi in varovalnimi dejavniki. Okvara sluznice požiralnika je posledica vrednosti pH refluksne vsebine ter vsebnosti pepsina, žolčnih kislin in encimov trebušne slinavke. Osrednjo vlogo pri preprečevanju refluksa ima spodnji požiralnikov sfinkter. Ezofagogastrični stik sestavljata kruralni del diafragme (*angl.* crural diaphragm, CD) in spodnji požiralnikov sfinkter (*angl.* lower oesophageal sphincter, LES). Njegov tonus se razlikuje v času ter je odvisen tudi od dihanja in požiranja. Prehodne spontane relaksacije so fiziološke. Glede na anatomske odnos med diafragmalnim delom in spodnjim požiralnikovim sfinktrom lahko ezofagogastrični stik na podlagi meritev z visokoresolucijsko manometrijo morfološko razdelimo v tri podtipе. Za ezofagogastrični stik tipa 1 je značilno sovpadanje CD in LES, pri ezofagogastričnem stiku tipa 2 sta CD in LES v aksialni osi razmaknjena za manj kot 3 cm, pri ezofagogastričnem stiku tipa 3 pa sta v enaki osi razmaknjena več kot 3 cm. Ezofagogastrični stik tipa 3 je povezan hujšimi oblikami GERB (2).

Na tonus sfinktra vplivajo številne učinkovine in hrana. Večkratdnevno fiziološko zatekanje želodčne vsebine v požiralnik je posledica prehodnih sprostitvev spodnjega požiralnikovega sfinktra, ki so pri bolnikih z GERB bolj pogoste, tonus sfinktra pa je pri več kot polovici bolnikov bolj ohlapien. Med pomembnejšimi dejavniki nastanka GERB so motnje v izločanju mukusa in bikarbonata, oslabljen peristaltika požiralnika, hiatalna hernija, preobčutljivost sluznice požiralnika na znižanje vrednosti pH, prekomerno izločanje želodčne kisline, duodenogastrični refluks, povišan znotrajtrebušni tlak, upočasnjeno praznjenje želodca in slabe oziroma nepravilne prehranjevalne navade (1,2).

KLINIČNA SLIKA

GERB povzroča različne simptome, ki jih po montrealški klasifikaciji razdelimo na ezofagealne sindrome in ekstraefagealne sindrome.

Ezofagealne sindrome razdelimo na simptomatske sindrome (zgaga, regurgitacija, bolečina v epigastriju, nočna zgaga, nekardiogena prsna bolečina) in sindrome s poškodbo sluznice požiralnika (refluksni ezofagitis, strikture požiralnika zaradi refluksa, Barrettov požiralnik, rak požiralnika).

Ekstraesofagealne sindrome razdelimo na sindrome z dokazano povezavo z refluksom želodčne vsebine (kronični kašelj, laringitis, astma, erozija zob) in sindrome, pri katerih je povezava zelo verjetna (faringitis, sinuzitis, idiopatska pljučna fibroza, kronično vnetje srednjega ušesa) (1–3).

POSTAVITEV DIAGNOZE

Diagnozo GERB lahko postavimo izkustveno, tj. s pozitivnim testom olajšanja simptomov z zaviralci protonske črpalke v najdaljšem trajanju 8 tednov. Potrdimo jo z gastroskopsko dokazano poškodbo sluznice požiralnika, tj. refluksnim ezofagitisom stopnje C in stopnje D, Barrettovim požiralnikom ali s peptično strikturo. Standard postavitve diagnoze GERB pri ekstraesofagealnih simptomih je 24-urna pH metrija z impedanco, s katero opredelimo število refluksnih dogodkov v 24 urah, opredelimo refluks glede na vrednost pH (kisli, šibko kisli, nekisli) ter ugotovimo, kako visoko v požiralnik sega refluks (spodnja, srednja ali zgornja tretjina požiralnika). Na osnovi zbranih podatkov izračunamo tudi trajanje izpostavljenosti požiralnika želodčni kislini ter analiziramo morebitno povezavo med bolnikovimi zabeleženimi simptomi in dogodki refluksa (2).

NOVOSTI PRI OBRAVNAVI GERB – LYONSKI KONSENZ

V letu 2018 je bil objavljen Lyonski konsenz, ki prinaša novosti pri postavitvi diagnoze GERB. Pri postavitvi diagnoze GERB so pomembni podatki usmerjene anamneze, kliničnega pregleda, presejalnih vprašalnikov in odgovora na zdravljenje z zaviralci protonske črpalke (ZPČ), a so povezani z nizko občutljivostjo (do 70 %) in nizko specifičnostjo (do 67 %). Na izraženost simptomov GERB vpliva več dejavnikov, tj. število refluksnih dogodkov, njihova proksimalna ekstenzija, kislost, ezofagealna hipersenzitivnost in čustvena dovzetnost. GERB ima torej večplastno etiopatogenezo, ki pred izbiro ustreznega zdravljenja (zdravljenje z ZPČ, antirefluksna operacija, kognitivno-vedenjska terapija) zahteva natančno opredelitev. V priporočilih opredeljujejo vlogo diagnostičnih metod pri postavitvi diagnoze GERB (2).

Poleg jasnih indikacij za diagnostične preiskave, kot so neuspešno zdravljenje simptomov z ZPČ, diagnostične dileme ali zdravljenje zapletov GERB, želimo z njimi objektivizirati kisli refluks. Značilna simptoma GERB, tj. zgaga in regurgitacija, se na zdravljenje z ZPČ odzoveta bolje kot ostali netipični simptomi, zato je postavitve točne diagnoze nujna. Z umikom simptomov ob zdravljenju z ZPČ diagnoze GERB ne moremo potrditi. Terapevtski poskus z ZPČ ima pri postavitvi diagnoze GERB 71-odstotno občutljivost in le 44-odstotno specifičnost. Kar 69 % bolnikov z ezofagitisom, približno polovica (49 %) bolnikov z neerozivno refluksno boleznijo in dobra tretjina (35 %) bolnikov z normalnim izvidom pH- metrije in gastrokopije ugodno odgovori na zdravljenje z ZPČ. Pri bolnikih, pri katerih se GERB kaže z nekardiogeno prsno bolečino, kroničnim kašljem ali ekstraesofagealnimi simptomi, je učinek ZPČ slabši. Pomembna omejitev pri zdravljenju GERB z ZPČ je tudi modulacija simptomov zaradi ezofagealne hipersenzitivnosti. Nizka specifičnost in pomemben učinek placeba pri zdravljenju vodita do precejšnje razširjenosti GERB in prekomerne uporabe ZPČ (2).

Pomembno vlogo v diagnostičnem postopku ima ezofagogastroduodenoskopija (EGDS), na katero napotimo bolnike, pri katerih po zdravljenju z ZPČ ni prišlo do izboljšanja simptomov oziroma imajo pridružene t. i. alarmne znake, in bolnike, pri katerih v diferencialni diagnozi sumimo na druge bolezni zgornjih prebavil. Z normalni endoskopskim izvidom GERB ne moremo izključiti. Refluksni ezofagitis stopnje C in stopnje D po losangeleški klasifikaciji ter Barrettov požiralnik in peptična striktura pri EGDS so patognomonične spremembe in potrjujejo diagnozo GERB. Opisane najdbe so redke, saj refluksni ezofagitis ugotavljamo samo pri tretjini bolnikov, ki ZPČ še niso prejeli, ter pri manj kot 10 % bolnikov, ki so ZPČ prejeli pred EGDS. Pri bolnikih, pri katerih smo endoskopsko potrdili refluksni ezofagitis stopnje B po losangeleški klasifikaciji in imajo moteče simptome GERB, pred morebitno antirefluksno operacijo zaradi velikega razkoraka med posameznimi endoskopskimi izvidi napotimo še na pH-metrijo požiralnika. Barrettov požiralnik ugotavljamo pri 5–15 % bolnikov z GERB, a ga histološko verifisiramo samo pri polovici teh bolnikov (2).

Merila Roma IV za izključitev eozinofilnega ezofagitisa dodatno svetujejo biopsijo sluznice požiralnika. Biopsijski vzorci so pomembni pri razlikovanju med neerozivno refluksno boleznijo (potrjeno s pozitivnim izvidom pH-metrije) in refluksno hipersenzitivnostjo ali funkcionalno zgago (2).

Pri objektiviziranju števila refluksnih dogodkov in izpostavljenosti sluznice požiralnika kislemu refluksu pri bolnikih z normalnim endoskopskim izvidom, netipičnimi simptomi in pred morebitno antirefluksno operacijo je preiskava izbire impedančna pH-metrija. Na podlagi opisa bolnikovih težav in zabeleženih refluksnih dogodkov lahko sklepamo na vzročno povezanost.

Meritev lahko opravimo ob hkratnem jemanju ZPČ ali brez njih. Lyonski konsenz svetuje, da pri bolnikih brez dokazanega GERB in odsotnostjo značilnih endoskopskih sprememb ali pri bolnikih, ki so potencialni kandidati za antirefluksno operacijo, meritev opravimo po predhodni ukinitvi ZPČ. Pri bolnikih z značilnimi endoskopskimi spremembami (tj. refluksni ezofagitis stopnje C ali stopnje D, Barrettov požiralnik, peptična striktura) in pri bolnikih s predhodno pH-metrijo dokazanim GERB meritev opravimo ob jemanju dvojnega odmerka ZPČ, s čimer opredelimo refraktarne simptome, nezadostno zavrtje izločanja želodčne kisline ali slabo bolnikovo complianco (2).

Tolmačenje rezultatov je zahtevno. Izpostavljenost sluznice požiralnika kislemu refluksu (*angl.* acid exposure time) je v fizioloških razmerah manj kot 4 %, pri vrednosti 6 % pa gre za patološko stanje. S pH-impedanco lahko določimo tudi število refluksnih dogodkov v časovnem intervalu. Do 40 refluksnih epizod v 24 urah je še fiziološko stanje, medtem ko o GERB govorimo pri več kot 80 refluksnih epizodah dnevno. Pomembna je tudi korelacija med bolnikovimi simptomi in zabeleženimi refluksnimi dogodki, ki se za slednjimi pojavijo v intervalu dveh minut. Angleški termin »symptom index« označuje delež simptomov, ki jih sproži refluks, in pri zgagi znaša 50 % in več (2).

K nastanku GERB lahko pripomore tudi oslabljen peristaltika požiralnika, ki jo lahko spremlja oslabil ali zapoznel posttranzicijski kontrakcijski segment. Večji del neuspešnih peristaltičnih valov vodi v peristaltično disfunkcijo, v večjo izpostavljenost sluznice požiralnika kislemu refluksu in do bolj izraženih refluksnih simptomov. S provokacijskimi testi (tj. zaporednimi požirki tekočine) lahko pri manometriji ocenimo primernost peristaltičnih kontrakcij (2).

ZDRAVLJENJE

Bolnikom z GERB svetujemo ustrezen prehranski režim, hranjenje v pokončnem položaju, vztrajanje v pokončnem položaju še dve uri po obroku in spanje z dvignjenim zgornjim delom ležišča. Nefarmakološke ukrepe dopolnjujemo z zdravljenjem z zdravili.

Zaviralci protonске črpalke so pri zdravljenju endoskopsko potrjenega ezofagitisa, ki ga spremlja simptom zgage najbolj učinkovita skupina zdravil z dokazano povezavo med odmerkom in učinkovitostjo. Učinkoviti so tudi pri simptomu disfagije, ki je posledica GERB brez strikture ali neoplazije (4). Dvakratdnevno odmerjanje ZPČ (tj. dvojni odmerek) je bolj učinkovito kot enkratdnevno odmerjanje (tj. enojni odmerek) pri zdravljenju ezofagitisa (77 % oz. 58 %) in simptoma zgage (80 % oz. 54 %) (5). Simptomi se po prekinitvi zdravljenja pri 90 % bolnikov ponovijo. Do 30 % bolnikov z zgago in več kot 50 % bolnikov z regurgitacijo se na zdravljenje z ZPČ ne odzove (6).

Antagonisti H₂ so učinkoviti pri zdravljenju zgage, a manj kot ZPČ. Endoskopski ezofagitis pozdravijo le v 60 %. S časom pride tudi do tolerance pri jemanju zdravila in do izgube njegovega učinka (7).

Prokinetiki povečajo tonus spodnjega ezofagealnega sfinktra, izboljšajo izplavljanje kisline iz požiralnika in pospešijo praznjenje želodca. V splošnem so slabo učinkoviti pri zdravljenju simptomov GERB in jih kot samostojno obliko zdravljenja ne uporabljamo.

Agonisti GABA zmanjšajo število spontanega relaksacij LES, s čimer vplivajo na kisli in ne kisli refluks. Na voljo je le baklofen, ki je glede na izsledke pH-metrije sicer zmanjša število refluksnih epizod, a na izraženost simptomov ne vpliva (8).

Antidepresivi so učinkoviti za zdravljenje nekardiogene prsne bolečine in na ZPČ neodzivne GERB s tipičnimi simptomi. GERB pogosto spremljajo sindrom razdražljivega črevesa in duševne obremenitve (35 % in 41 %) in so povezane s slabšim odzivom na zdravljenje z ZPČ (9).

Kirurška fundoplikacija je oblika vzročnega zdravljenja patološkega refluksa, medtem ko z interventnim endoskopskim zdravljenjem lahko odpravimo zaplete GERB, kot sta Barrettov požiralnik in peptična striktura.

ZAKLJUČEK

Gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB) ima heterogeno klinično sliko in široko patogenetsko ozadje. V Lyonskem konsenzu so opredeljeni dejavniki, s katerimi potrdimo diagnozo GERB, in vključujejo ezofagogastroduodenoskopijo, visokoresolucijsko manometrijo ter pH-metrijo z impedanco. V primeru nejasnih izvidov klinični sum na GERB potrdimo ali ovržemo z beleženjem bolnikovih simptomov ob refluksnih dogodkih ali s patohistološkim pregledom sluznice požiralnika.

LITERATURA

1. Štabuc B, Markovič S. Bolezni jeter. In: Interna medicina Košnik M, Štajer D, eds. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Slovensko zdravniško društvo, Buča; 2018. p. 624–30.
2. Gyawali CP et al. Modern diagnosis od GERD: the Lyon consensus. *Gut* 2018;67:1351–62.
3. Saritas Yuksel E, Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: cough, asthma, laryngitis. *Swis Med Wkly* 2012;142:135–44.
4. Vakil NB, Traxler B, Levine D. Dysphagia in patients with erosive esophagitis: prevalence, severity, and response to proton pump inhibitor treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:665–8.
5. Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N. Response of regurgitation to proton pump inhibitor therapy in clinical trials of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1419–25.
6. Dean BB, Gano AD, Knight K, Ofman JJ, Fass R. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:656–64.
7. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997;112:1798–810.
8. Cossentino MJ, Mann K, Armbruster SP, Lake JM, Maydonovitch C, Wong RKH. Randomised clinical trial: the effect of baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux—a randomised prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1036–44.
9. Nojkov B, Rubenstein JH, Adlis SA, Shaw MJ, Saad R, Rai J, et al. The influence of co-morbid IBS and psychological distress on outcomes and quality of life following PPI therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:473–82.

ŽOLČNI KAMNI

Gallstones

SANJO FINDERLE¹, BORUT ŠTABUC^{1,2}, SAMO PLUT¹

IZVLEČEK

Žolčni kamni lahko nastanejo v žolčniku ali v biliarnem drevesu. V otroštvu so redki, a se njihova pogostost s starostjo povečuje. Glede na sestavo jih razdelimo na holesterolne kamne in na pigmentne (črne, rjave) kamne. Žolčni kamni so lahko brezsimptomni ali simptomatski. Diagnozo največkrat postavimo s kombinacijo klinične slike, testov jetrne funkcije in ultrazvočne preiskave trebuha. Simptomi biliarnih kolik se navadno pojavijo pred potencialno življenje ogrožajočimi stanji (akutni holecistitis, akutni holangitis, akutni biliarni pankreatitis). Način zdravljenja je odvisen od umeščenosti žolčnih kamnov in resnosti poteka bolezni.

Ključne besede: žolčni kamni, holecistolitiza, holedoholitiza, holecistektomija, akutni holecistitis, akutni holangitis, akutni biliarni pankreatitis, ERCP.

ABSTRACT

Gallstones grow inside the gallbladder or biliary tree. They are exceedingly rare in children. Prevalence of gallstone disease increases with age in both sexes. Based upon the predominant constituents, gallstones are broadly classified into cholesterol stones and pigment (black, brown) stones. Stones can be asymptomatic or symptomatic. Diagnosis is mainly based on clinical symptoms, liver biochemistry tests and abdominal ultrasonography. The symptoms frequently occur before the three frequent and potentially life-threatening complications of gallstones (acute cholecystitis, acute cholangitis and biliary pancreatitis). The treatment method depends on the location of the gallstones and the severity of the disease.

Keywords: gallstones, cholecystolithiasis, choledocholithiasis, cholecystectomy, acute cholecystitis, acute cholangitis, acute biliary pancreatitis, ERCP.

EPIDEMIOLOGIJA

Žolčni kamni so v razvitem svetu pomemben zdravstveni in ekonomski problem. Razširjenost (prevalenca) se razlikuje glede na geografsko regijo. Najpogosteje jih najdemo pri ameriških Indijancih (64–73 %), belopolnih Američanih (17 %) in pri prebivalcih severnoevropskih držav (~20 %). Nekoliko manj pogosti so pri ostalih Evropejcih (10–15 %), najmanj pogosti pa v afriških državah (< 5 %). Žolčne kamne redko najdemo pri otrocih, razen pri otrocih s hemolitičnimi stanji. Razširjenost žolčnih kamnov se po 40. letu povečuje in v starosti nad 65 let doseže približno 30 %, pri ženskah, starejših od 70 let, pa celo do 50 %. Smrtnost zaradi žolčnih kamnov je relativno nizka in znaša približno 0,6 % (1).

KLINIČNE MANIFESTACIJE ŽOLČNIH KAMNOV

Brezsíptomna holecistolitíazí

Večina ljudi z žolčnimi kamni nima nikakršnih simptomov, zato jih navadno odkrijemo naključno ob ultrazvočni preiskavi (UZ) trebuha iz drugih razlogov. Samo 15–25 % ljudi z žolčnimi kamni bo po 10–15 letih sledenja občutilo simptome. Največkrat se razvijejo simptomi biliarne kolike, pri približno 5 % pa zapleti, kot so holecistitis, pankreatitis ali holecistolitíazí s holangitisom ali brez holangitisa. Ljudje z brezsimptomnimi žolčnimi kamni imajo manjše tveganje za nastanek zapletov kot bolniki z biliarnimi kolikami. Pri bolnikih, ki nimajo simptomov, holecistektomíja ni indicirana. Izjema so bolniki s hemolitičnimi boleznimi, kot sta srpastocelična anemíja in sferocitoza. Če pri takšnem bolniku opravimo operacijo v trebuhu zaradi drugih razlogov, priporočamo hkratno profilaktično holecistektomíjo (2).

Síptomatska nezapletena holecistolitíazí (biliarna kolíka)

Klasična biliarna kolíka se kaže z intenzívno topo bolečino, ki je umeščena pod desnim rebriim lokom, v epigastriju ali redkeje substernalno. Šíri se lahko proti hrbtu, večkrat proti desni lopatici. Navadno jo spremljajo potenje, slabost in bruhanje. Kljub imenu je bolečina po svoji naravi stalna in ne količna. Traja vsaj 30 minut in doseže vrh v eni uri, nato pa se prične umírjati. Celoten napad navadno traja manj kot šest ur. Biliarna kolíka je posledica krčenja žolčnika, ki pripelje do zapore cističnega voda in do povišanega tlaka v žolčniku ter s tem do bolečine. Ko se žolčnik ponovno raztegne, se kamni navadno premaknejo iz cističnega voda nazaj v žolčnik in bolečina se umíri (3).

Bolniki z biliarno koliko navadno niso prizadeti in nimajo povišane telesne temperature ali tahikardíje. Laboratorijski izvidi (kompletna krvna slika, aminotransferazi, bilirubin, alkalna fosfataza, amilaza in lipaza) so normalni. Trebuh je mehak, saj gre za visceralno bolečino. Znakov peritonealnega draženja ni, ker žolčnik ni vnet. Nekateri bolniki zaradi jakosti bolečine napenjajo trebušne mišice (3).

Pogostost ponovnih napadov je različna. Pri nekaterih bolnikih se napad ponovi že isti dan, pri drugih šele čez nekaj let. Večina bolnikov nima vsakodnevnih simptomov (4). Ko se simptomi zaradi žolčnih kamnov enkrat razvijejo, je verjetnost njihove ponovitve bistveno večja (70 % v dveh letih). Pri teh bolnikih je večje tudi tveganje zapletov (5).

Bolnikom z biliarnimi kolikami priporočamo laparoskopsko holecistektomíjo, s katero preprečimo ponovne napade in zaplete zaradi žolčnih kamnov (6). Ker tretjina bolnikov po prvem napadu v dveh letih ne bo imela težav, lahko polimorbidne bolnike, ki so slabi kirurški kandidati, ali bolnike, ki zavrnejo holecistektomíjo, samo opazujemo (6).

Akutni holecistitis

Akutni holecistitis je najpogostejši zaplet žolčnih kamnov. Spremlja jo ga bolečina v desnem zgornjem kvadrantu trebuha, vročina, tahikardíja in levkocitoza. Ugotavljamo lahko tudi pozitiven Murphyjev znak. Diagnozo največkrat potrdimo z UZ trebuha, ki pokaže žolčne kamne, zadebeljeno steno žolčnika in ultrazvočno pozitiven Murphyjev znak. Občutljivost in specifičnost UZ za akutni holecistitis sta 88 % (95-odstotni interval zaupanja (IZ) 0,74–1,0) in 80 % (95-odstotni IZ 0,62–0,98) (7). Pri postavitvi diagnoze si lahko pomagamo tudi z računalniško tomografíjo (CT).

Pri bolnikih z akutnim holecistitisom je indicirana holecistektomíja ali drenaža žolčnika. Vrsta zdravljenja je odvisna od resnosti holecistitisa in tveganja bolnika za operacijo. Vsi bolniki potrebujejo sprejem v bolnišnico, karencí, analgezíjo, antibiotično zdravljenje in ustrezno

nadomeščanje tekočin. Tokijske smernice 2013 in 2018 akutni holecistitis glede na resnost razvrščajo v tri stopnje (Tabela 1) (8).

Tabela 1. TG18/TG13 merila za oceno resnosti akutnega holecistitisa (8).

Gradus III (hud) akutni holecistitis

»Gradus III« akutni holecistitis je povezan z disfunkcijo v vsaj enem izmed organov/sistemov:

1. srčno-žilni sistem: hipotenzija, ki jo zdravimo z dopaminom ($\geq 5 \mu\text{g/kg/min}$) ali katerim koli odmerkom noradrenalina;
2. osrednji živčni sistem: motnja zavesti;
3. dihalna: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$
4. ledvična okvara: oligurija, kreatinin $> 177 \mu\text{mol/l}$;
5. okvara jeter: $\text{INR} > 1,5$;
6. trombociti $< 100 \times 10^9/\text{l}$.

Gradus II (zmeren) akutni holecistitis

»Gradus II« akutni holecistitis je povezan s katerim koli naslednjih stanj:

1. število levkocitov $> 18 \times 10^9/\text{l}$;
2. tipna, občutljiva rezistenca v desnem zgornjem kvadrantu trebuha;
3. trajanje simptomov > 72 ur;
4. lokalno vnetje (gangrenozni holecistitis, periholecistitis, jetrni absces, biliarni peritonitis, emfizematozni holecistitis).

Gradus I (blag) akutni holecistitis

»Gradus I« akutni holecistitis ne izpolnjuje meril za »Gradus II« akutni holecistitis ali »Gradus III« akutni holecistitis. Opredelimo ga lahko tudi kot akutni holecistitis pri zdravem bolniku brez disfunkcije organskih sistemov in z blagimi vnetnimi spremembami žolčnika. Holecistektomija je v tem primeru varen poseg z nizkim perioperativnim tveganjem.

^aLaparoskopsko holecistektomijo naj bi opravili v okviru 96 ur od pričetka akutnega holecistitisa.

Pri blago potekajočem akutnem holecistitisu (gradus I) svetujemo zgodnjo laparoskopsko holecistektomijo (v 72 urah oz. v prvem tednu). Z zgodnjo laparoskopsko holecistektomijo zmanjšamo perioperativno smrtnost in bolnišnično ležalno dobo brez povečanega tveganja zapletov ali konverzije (9).

Pri zmerno potekajočem akutnem holecistitisu (gradus II) pride v poštev tudi zgodnja laparoskopska holecistektomija. Bolniki, ki so kandidati za to obliko zdravljenja, se ugodno odzivajo na začetno zdravljenje in so ustrezni kirurški kandidati. Operiral naj bi jih izkušen laparoskopski kirurg. Pri vseh ostalih prideta v poštev drenaža žolčnika in nato odložena holecistektomija (čez vsaj 6 tednov) (9).

Pri bolnikih s težko potekajočim akutnim holecistitisom (gradus III) z odpovedjo organov pride zgodnja laparoskopska holecistektomija v poštev le ob izboljšanju stanja (npr. razrešitvi hipotenzije ali popravi akutne ledvične okvare). Ostali bolniki so kandidati za drenažo žolčnika in odloženo holecistektomijo (če so sploh kandidati za operacijo) (9).

Brezsíptomna in sítptomatska holedoholitíaza

Kamni v žolčevodu lahko nastanejo v žolčevodu ali migrirajo vanj iz žolčnika. Natančni pojavnost in razšírjenost holedoholitíaze nista znani, vendar pri 5–10 % bolnikov ob holecistektomiji ugotavljamo tudi holedoholitíazo (10).

Holedoholitaza se ponavadi kaže z bolečino pod desnim rebrnim lokom in v epigastriju. Navadno traja dlje kot pri tipični biliarni koliki, ki navadno izzveni v šestih urah. Lahko jo spremljata slabost in bruhanje. Redkeje so bolniki brez kakršnih koli sítptomov (3).

V laboratorijskih izvidih lahko zgodaj v poteku bolezni ugotavljamo povišano vrednost aminotransferaz. Kasneje pride do povišanja holestatskih encimov (alkalna fosfataza, γ -glutamil

transpeptidaza) in bilirubina. Vrednosti holestatskih encimov so največkrat višje kot vrednosti aminotransferaz (11).

Približno 21–34 % kamnov v skupnem žolčevodu se izloči samih od sebe, v 25–36 % pa lahko pride do pankreatitisa ali holangitisa, ki sta potencialno življenje ogrožajoči stanji. Smernice zato priporočajo odstranitev kamnov iz žolčevoda, čeprav ne povzročajo simptomov (10). Holedoholitiazio največkrat razrešimo z endoskopsko retrogradno holangiopankreatografijo (ERCP), redkeje z operativno odstranitvijo.

Akutni holangitis

Akutni holangitis je posledica biliarne zapore, ki je privedla do staze in razrasta bakterij. Zapora žolčevoda je lahko posledica žolčnih kamnov, benigne oz. maligne strikture ali zamašene holedohalne opornice. Tipično klinično sliko z bolečino v zgornjem delu trebuha, povišano telesno temperaturo in zlatenico (Charcotova triada) ugotavljamo pri samo 50–75 % bolnikov. Izsledki najnovejših raziskav sicer kažejo še na bistveno manjšo občutljivost Charcotove triade (21,2 % in 26,4 %) (12). Pri bolj bolnih sta triadi lahko pridružena tudi hipotenzija in motnja zavesti (Reynoldova pentada) (13). Najbolj pogosta simptoma, ki ju sicer ugotavljamo pri akutnem holangitisu, sta povišana telesna temperatura in bolečina v trebuhu (pri 80 % bolnikov). Zlatenico ugotavljamo pri 60–70 % bolnikov (14).

Zaradi nizke občutljivosti Charcotove triade so leta 2013 in leta 2018 objavili Tokijske smernice za akutni holangitis. Diagnostična merila za akutni holangitis prikazujemo v Tabeli 2 (15).

Tabela 2. TG18/TG13 diagnostična merila za akutni holangitis (15).

A. Sistemska vnetje
A-1. Vročina (TT > 38 °C) in/ali mrzlica
A-2. Povišani vnetni kazalniki (L < 4 ali > 10 x 10 ⁹ /l; CRP ≥ 10 mg/l)
B. Holestaza
B-1. Zlatenica (celokupni bilirubin ≥ 34,2 μmol/l)
B-2. Patološki hepatogram (AF, GGT, AST, ALT >1,5 x ZMN)
C. Slikovne preiskave
C-1. Razširitev žolčnih vodov
C-2. Viden vzrok zapore (strikture, kamni, opornice itd.)
Suspektna diagnoza: ena točka iz A + ena točka iz B ali C
Definitivna diagnoza: ena točka iz A + ena točka iz B + ena točka iz C

Pri postavitvi diagnoze akutni holangitis sta nam lahko v pomoč tudi prisotnost bolečine v zgornjem delu trebuha ter anamneza žolčnih kamnov, posegov na biliarnem sistemu ali vstavitve holedohalne opornice. Legenda: AF – alkalna fosfataza; ALT – alanin aminotransferaza; AST – aspartat aminotransferaza; GGT – γ-glutamil transferaza; ZMN – zgornja meja normale.

V Tokijskih smernicah 2013 in 2018 razvrščajo akutni holangitis glede na resnost v tri skupine (Tabela 3) (15).

Vsi bolniki z akutnim holangitisom potrebujejo podporno zdravljenje, ki vključuje intravenosko nadomeščanje tekočin, zdravljenje s širokospektralnim antibiotikom (zdravljenje kasneje ciljano prilagodimo glede na izvid kužnin) in vzpostavitev ustrezne biliarne drenaže. V 90–95 % lahko kamne uspešno odstranimo po biliarni sfinkterotomiji (16).

Nekatere bolnike z blago potekajočim akutnim holangitisom (gradus 1) lahko zdravimo samo z antibiotiki (spontana izločitev kamna). Če se stanje ne izboljša, vzpostavimo ustrezno biliarno drenažo. Bolniki z zmerno potekajočim akutnim holangitisom (gradus 2) potrebujejo zgodnjo biliarno drenažo (v 24 urah), bolniki s težko potekajočim akutnim holangitisom (gradus 3) pa urgentno biliarno drenažo takoj po hemodinamski stabilizaciji (16).

Če z ERCP nismo uspešni, se lahko poslužimo perkutane transhepatične biliarne drenaže ali redkeje tudi kirurške drenaže. Endoskopsko drenažo v primerjavi s kirurško drenažo spremljata bistveno manjša smrtnost in obolevnost (smrtnost 4,7–10 % oz. 10–50 %) (17).

Tabela 3. TG18/TG13 merila za oceno resnosti akutnega holangitisa (15).

Gradus III (hud) akutni holangitis

- »Gradus III« akutni holangitis je povezan z disfunkcijo v vsaj enem izmed organov/sistemov:
1. srčno-žilni sistem: hipotenzija, ki jo zdravimo z dopaminom ($\geq 5 \mu\text{g/kg/min}$) ali kakršnim koli odmerkom noradrenalina;
 2. osrednji živčni sistem: motnja zavesti;
 3. dihal: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$;
 4. ledvična okvara: oligurija, kreatinin $> 177 \mu\text{mol/l}$;
 5. okvara jeter: $\text{INR} > 1,5$;
 6. število trombocitov $< 100 \times 10^9/\text{l}$.

Gradus II (zmeren) akutni holangitis

»Gradus II« akutni holangitis je povezan z vsaj dvema izmed naslednjih stanj:

1. število levkocitov < 4 ali $> 12 \times 10^9/\text{l}$;
2. povišana telesna temperatura ($\text{TT} \geq 39^\circ\text{C}$);
3. starost (≥ 75 let);
4. hiperbilirubinemija (celokupni bilirubin $\geq 85,5 \mu\text{mol/l}$);
5. hipoalbuminemija ($< 0,7 \times \text{SMN}$).

Gradus I (blag) akutni holangitis

»Gradus I« akutni holangitis ne izpolnjuje meril za »Gradus II« akutni holangitis ali za »Gradus III« akutni holangitis.

Zgodnja postavitev diagnoze, zgodnja biliarna drenaža in/ali zdravljenje etiologije ter antibiotično zdravljenje so temelj zdravljenja akutnega holangitisa ne glede na stopnjo resnosti.

Legenda: SMN – spodnja meja normale.

Akutni biliarni pankreatitis

V razvitih državah je najpogostejši vzrok akutnega pankreatitisa prehod žolčnih kamnov skozi žolčevod (40 % primerov). Kamen se prehodno ali trajno zagozdi v ravni papile Vateri. Zapora oz. edem na tem mestu verjetno povzroči refluks žolča v pankreatični kanalikularni sistem in povišanje intraduktalnega tlaka. Večji kot je kamen, večja je verjetnost pankreatitisa (18).

Diagnozo akutni pankreatitis postavimo, če sta izpolnjena dva od treh pogojev: tipična bolečina v trebuhu, povišanje serumske koncentracije lipaze (amilaze) nad trikratno normalno laboratorijsko vrednost in značilne spremembe na slikovnih preiskavah. Slikovne preiskave za prikaz trebušne slinavke (največkrat CT s KS, redkeje magnetnoresonančno slikanje (MRI) s KS ali UZ trebuha) opravimo pri vseh bolnikih z značilno bolečino in manj kot trikratno vrednostjo lipaze (amilaze) (19).

Na biliarni pankreatitis vedno pomislimo pri bolnikih, ki imajo ob sprejemu serumsko koncentracijo alanin aminotransferaze povišano za več kot trikrat (95-odstotna pozitivna napovedna vrednost), ali pri bolnikih, pri katerih z UZ, CT ali MRI ugotavljamo razširjen skupni žolčevod oz. holedoholitiazo. Približno 10–20 % bolnikov z biliarnim pankreatitisom ima normalen hepatogram (20).

Pri večini bolnikov z akutnim biliarnim pankreatitisom se kamni spontano izločijo v dvanajstnik, pri nekaterih bolnikih pa lahko zaradi zagozdenega žolčnega kamna pride do vztrajajoče biliarne in pankreatične zapore ter s tem do pankreatitisa in holangitisa. Pri njih igra pomembno terapevtsko vlogo ERCP, ki jo opravimo čim prej (v 24 urah po sprejemu). Druge indikacije za ERCP so holedoholitiaza, razširjen skupni žolčevod in poslabševanje hepatograma. Ob odsotnosti znakov zapore skupnega žolčevoda ERCP ni indicirana pri biliarnem pankreatitisu brez holangitisa (ne glede na resnost pankreatitisa). Če obstaja dvom glede

biliarne zapore ob odsotnosti holangitisa, lahko ponovno preverimo hepatogram v 24–48 urah ali opravimo endoskopsko ultrazvočno preiskavo oz. magnetoresonančno holangio-pankreatografijo (21).

Dokončno zdravljenje akutnega biliarnega pankreatitisa je holecistektomija. Pri bolnikih z blago potekajočim biliarnim pankreatitisom lahko varno naredimo holecistektomijo po sedmih dneh (v okviru iste hospitalizacije), pri bolnikih s težko potekajočim nekrotizirajočim biliarnim pankreatitisom pa s holecistektomijo počakamo, dokler se vnetje ne umiri in se tekočinske kolekcije ne resorbirajo oz. stabilizirajo. Pri bolnikih, pri katerih ne naredimo holecistektomije, obstaja v 6–18 tednih 25–30 % tveganje za pojav rekurentnega pankreatitisa, holecistitisa ali holangitisa. Zato pri vseh bolnikih, ki zaradi bolezni niso kandidati za holecistektomijo, opravimo endoskopsko sfinkterotomijo, s katero pomembno zmanjšamo verjetnost ponovitve biliarnega pankreatitisa, saj se žolčni kamni lažje izločijo (22).

ZAKLJUČEK

Žolčni kamni so pogosti predvsem v razvitem svetu. Večina bolnikov z žolčnimi kamni nikoli v življenju ne občuti simptomov, 15–25 % bolnikov pa o njih poroča v 10–15 letih. Simptomi se največkrat kažejo z biliarnimi kolikami. Žolčni kamni se lahko zapletejo s potencialno življenje ogrožajočimi stanji. Način zdravljenja je odvisen od njihove umeščenosti in resnosti poteka bolezni.

LITERATURA

1. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver* 2012;6:172–87.
2. Ibrahim M, Sarvepalli S, Morris-Stiff G, Rizk M, Bhatt A, Walsh RM, et al. Gallstones: Watch and wait, or intervene? *Cleve Clin J Med* 2018;85:323–31.
3. Diehl AK, Sugarek NJ, Todd KH. Clinical evaluation for gallstone disease: usefulness of symptoms and signs in diagnosis. *Am J Med* 1990;89:29–33.
4. Festi D, Sottili S, Colecchia A, Attili A, Mazzella G, Roda E, et al. Clinical manifestations of gallstone disease: evidence from the multicenter Italian study on cholelithiasis (MICOL). *Hepatology* 1999;30:839–46.
5. Thistle JL, Cleary PA, Lachin JM, Tyor MP, Hersh T. The natural history of cholelithiasis: the National Cooperative Gallstone Study. *Ann Intern Med* 1984;101:171–5.
6. Warttig S, Ward S, Rogers G, Guideline Development Group. Diagnosis and management of gallstone disease: summary of NICE guidance. *BMJ* 2014;349:g6241.
7. Shea JA, Berlin JA, Escarce JJ, Clarke JR, Kinoshian BP, Cabana MD, et al. Revised estimates of diagnostic test sensitivity and specificity in suspected biliary tract disease. *Arch Intern Med* 1994;154:2573–81.
8. Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018;25:41–54.
9. Okamoto K, Suzuki K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Endo I, et al. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018;25:55–72.
10. ASGE Standards of Practice Committee, Maple JT, Ikenberry SO, Anderson MA, Appalaneni V, Decker GA, et al. The role of endoscopy in the management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2011;74:731–44.
11. Abboud PA, Malet PF, Berlin JA, Staroscik R, Cabana MD, Clarke JR, et al. Predictors of common bile duct stones prior to cholecystectomy: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 1996;44:450–5.
12. Kiriya S, Takada T, Hwang T-L, Akazawa K, Miura F, Gomi H, et al. Clinical application and verification of the TG13 diagnostic and severity grading criteria for acute cholangitis: an international multicenter observational study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017;24:329–37.
13. Saik RP, Greenburg AG, Farris JM, Peskin GW. Spectrum of cholangitis. *Am J Surg* 1975;130:143–50.
14. Mosler P. Diagnosis and management of acute cholangitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13:166–72.
15. Kiriya S, Kozaka K, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gabata T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018;25:17–30.
16. Miura F, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Pitt HA, et al. Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018;25:31–40.
17. Lai EC, Mok FP, Tan ES, Lo CM, Fan ST, You KT, et al. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *N Engl J Med* 1992;326:1582–6.
18. Forsmark CE, Baillie J, AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee, AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007;132:2022–44.
19. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102–11.
20. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet* 2015;386(9988):85–96.
21. Vege, Santhi Swaroop. Management of acute pancreatitis - UpToDate [Internet]. Dosegljivo 12.10.2019 na URL: https://www.uptodate.com/contents/management-of-acute-pancreatitis?source=search_result&search=acute%20pancreatitis&selectedTitle=1~150#H13.
22. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS, American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1400–16.

FEKALNA INKONTINENCA IN UČENJE PRAVILNE UPORABE MIŠIC MEDENIČNEGA DNA Z BALONOM

*Fecal incontinence and learning the correct exercises for
strengthening the pelvic floor muscles using a balloon*

MATJAŽ KOŽELJ

IZVLEČEK

Fekalna inkontinenca je simptom, za katerega je značilno nehotno izločanje tekočega ali formiranega blata, in močno poslabšuje kakovost življenja. Najpogostejše je posledica oslabilih mišic medeničnega dna, ki je v času življenja izpostavljeno velikim obremenitvam in poškodbam. Mišice medeničnega dna zagotavljajo oporo medeničnim organom ter pomembno sodelujejo pri zadrževanju in izločanju blata in urina. Okrepimo jih lahko z vajami, s čimer preprečimo ali omilimo motnje zadrževanja blata in urina. Poznamo številne metode za krepitev mišic medeničnega dna. V prispevku predstavljamo metodo učenja pravilnega krčenja mišic medeničnega dna z balonom. Prav pravilno krčenje je namreč osnova za krepitev mišic medeničnega dna ter izjemno pomembno za preprečevanje in zdravljenje posledic oslabelega medeničnega dna.

Ključne besede: fekalna inkontinenca, oslabele medenično dno, inkontinenca, vaje za krepitev mišic medeničnega dna, balon.

ABSTRACT

Fecal incontinence is a symptom of unintentional loss of liquid or solid stool. It lowers the quality of life of a patient. The main reason of fecal incontinence is weakening of the muscles of the pelvic floor. Pelvic floor muscles provide support for the pelvic organs and are important for holding and releasing urine and stool. Pelvic floor is exposed to considerable stress and injury. Its weakening can lead to bladder and bowel incontinence, which may have a large impact on quality of life. Pelvic floor muscles can be strengthened by doing specific exercises to prevent or alleviate bladder and bowel dysfunction (bladder and bowel control problems). Many methods for strengthening of the pelvic floor muscles are known. In this paper, I provide a method of teaching the correct pelvic floor muscle contraction using a balloon. Correct pelvic floor muscle training is essential for prevention and treatment of pelvic floor weakening.

Keywords: weak pelvic floor, incontinence, pelvic floor exercises, balloon.

EPIDEMIOLOGIJA

V epidemioloških raziskavah ugotavljajo, da je med splošno populacijo približno 2–3 % bolnikov s fekalno inkontinenco (FI). Z zadrževanjem blata imajo pogostejše težave ženske. Fekalna inkontinenca je pogostejša pri starejših, saj ima tovrstne težave kar 30 % ljudi, v domovih starejših občanov (DSO) pa celo več kot polovica. FI je neredko vzrok sprejema v DSO (1).

ETIOLOGIJA

Fekalna inkontinenca je najpogostejše posledica poškodbe analnega sfinktra med nosečnostjo, porodom ali operativnimi posegi na medeničnem dnu. Nezmožnost zadrževanja blata lahko nastane tudi zaradi povečane telesne teže, nevropatije (periferne ali generalizirane), vnetja sluznice zadnjika (KVČB, postradiacijski kolitis itd.), driske pri sindromu razdražljivega črevesa, tumorja zadnjika, fekalne impakcije in bolezni osrednjega živčnega sistema (demenca, možganskožilna kap, tumor itd.).

KLINIČNA SLIKA

Zelo pomembna je anamneza, pri bolnicah predvsem anamneza o številu nosečnosti in načinu poroda. Zelo pomembni so podatki o morebitni poškodbi medeničnega dna, operativnih posegih na medeničnem dnu, poškodbi hrbtenice, sladkorni bolezni, bolezni osrednjega živčnega sistema, obsevanju organov v mali medenici in morebitnem vnetju v črevesu.

Pri kliničnem pregledu sta pomembna podatek o telesni masi oz. indeksu telesne mase (ITM) in digitalen rektalni pregled (2). Ta je pomemben del kliničnega pregleda, saj z njim ocenimo tonus analnega sfinktra v mirovanju in pri zadrževanju blata (tj. ocenimo delovanje notranjega in zunanega sfinktra), izključimo tumor distalnega dela rektuma in impakcijo blata ter posumimo na vnetje rektalne sluznice (občutljivost rektalne sluznice na dotik in kri na orokavičenem prstu).

PREISKAVE

Najpomembnejša preiskava pri bolnikih z inkontinenco je anorektalna manometrija (ARM). Preiskava je zapletena in zahteva dobro bolnikovo sodelovanje. Pokaže tonus analnega sfinktra v mirovanju (tj. predvsem delovanje notranjega sfinktra), tonus analnega sfinktra pri zadrževanju (tj. delovanje zunanega sfinktra) ter oceno občutka poziva in raztegljivosti rektuma.

Bolnike s fekalno inkontinenco lahko pošljemo tudi na elektromiografijo in različne slikovne preiskave (endoskopsko ultrazvočno preiskavo anorektalega predela (EUZ), defekografijo, magnetnoresonančno slikanje (MRI) medeničnega dna), predvsem ob predvidenem kirurškem zdravljenju.

ZDRAVLJENJE

Bolnikom s fekalno inkontinenco lahko pomagata že večja pazljivost pri izločanju blata in prehrana. Pozornost namenimo pozivu na odvajanje blata in izločanju blata. Z vlakninami bogata prehrana pripomore k večji formiranosti blata, s čimer ublažimo ali celo odpravimo težave.

Pri fekalni inkontinenci uporabljamo zdravila za zdravljenje driske. Najpogosteje predpišemo loperamid hidroklorid, ki podaljša čas prehoda skozi črevo in poveča absorpcijo vode v črevesu, v odmerku 2–4 mg do trikrat na dan.

Izredno pomemben del zdravljenja fekalne inkontinenca je krepitev mišic medeničnega dna (3). Vaje za krepitev mišic medeničnega dna so učinkovite pri zdravljenju vseh vrst urinske inkontinenca pri ženskah (4), inkontinenci za blato (5,6), preprečevanju urinske inkontinenca pred porodom in po porodu (7) ter drugih težavah zaradi oslabeledih mišic medeničnega dna. V številnih raziskavah so vaje za krepitev mišic medeničnega dna metoda izbire zdravljenja pri tistih bolnikih, pri katerih prehranski ukrepi in zdravila niso učinkoviti (8).

Opisujejo številne metode za krepitev mišic medeničnega dna.

Mišice medeničnega dna so očem skrite, zato nadzor nad njihovim pravilnim krčenjem ni mogoč. Velika večina ljudi, ki ima težave z oslabeledimi mišicami medeničnega dna, ne čuti položaja medeničnega dna oziroma ga ne zna umestiti. Po naših izkušnjah položaja medeničnega dna ne spozna kar osem bolnikov od desetih, zato tudi ne morejo pravilno izvajati vaj za njihovo krepitev.

Za krepitev mišic medeničnega dna so potrebni trije povezani pogoji:

- prepoznava položaja medeničnega dna;
- pravilno izolirano krčenje mišic medeničnega dna;
- redna vadba.

Za pravilno izvajanje vaj za krepitev mišic medeničnega dna mora bolnik prepoznati položaj medeničnega dna in izolirano skrčiti mišice medeničnega dna. Bolniki, ki prepoznajo položaj medeničnega dna in izolirano skrčijo mišice medeničnega dna, lahko pravilno delajo vaje in krepijo medenično dno. Bolniki, ki vaje redno izvajajo, izpolnjujejo tudi tretji pogoj.

Za učenje pravilnega krčenja mišic medeničnega dna obstajajo številne metode, ki so vezane na povratno zvezo (t. i. biofeedback) ali potekajo z napravami (elektromiografija, manometrija, EUZ) bolniku sporočajo, ali mišice krči pravilno oz. nepravilno. Pri samem prepoznavanju položaja medeničnega dna so manj učinkovite. Za krepitev medeničnega dna uporabljamo številne metode, ki mišice krepijo z različnimi napravami (npr. elektrostimulacija).

V veliki večini raziskav poudarjajo pomembnost redne vadbe za krepitev mišic medeničnega dna. To so vaje, ki jih bolniki lahko delajo doma in zanje ne potrebujejo nobene naprave. Priporočila o načinu vadbe so zelo različna in obsegajo 10–60 stiskov dnevno, ki jih zadržujemo 10–40 sekund (7).

Vaje za krepitev mišic medeničnega dna so zahtevne. Mišice medeničnega dna so namreč našim očem skrite, zato nadzor nad pravilnim krčenjem ni mogoč. Za pravilno krčenje mišic medeničnega dna (t. i. Keglove vaje) mora bolnik najprej prepoznati položaj medeničnega dna.

Na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo v Ljubljani smo izvedli anketo pri bolnikih, napotenih na anorektalno manometrijo. V anketi je sodelovalo 65 bolnikov, ki smo jih povprašali, ali redno izvajajo Keglove vaje in kako jih izvajajo. Po končani anorektalni manometriji smo pri bolnikih, ki niso čutili medeničnega dna in niso znali izolirano skrčiti mišic medeničnega dna, v rektumu pustili napihnjen balon (del anorektalnega katetra) in jih poučili o pravilni uporabi mišic medeničnega dna.

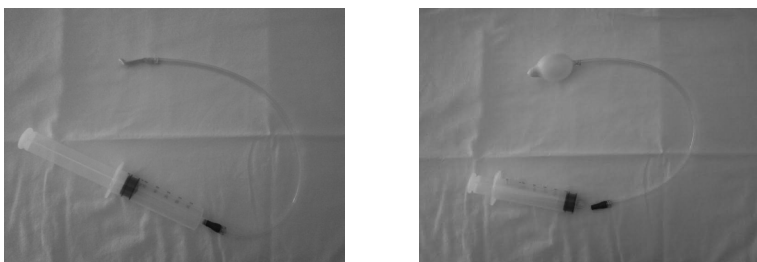
Na vprašanje glede rednega izvajanja Keglovih vaj so vsi bolniki odločno odgovorili z »da«.

Pri odgovoru na vprašanje, kako jih izvajajo, so bili manj odločni ter so pokazali zelo različne gibe in krčenje različnih mišičnih skupin. To pomeni, da krčenja mišic medeničnega dna zelo verjetno niso izvajali pravilno.

Z anorektalno manometrijo smo ugotovili, da 8 od 10 bolnikov ne čuti medeničnega dna in ne zna skrčiti mišic medeničnega dna, torej Keglovih vaj niso pravilno izvajali. Samo 2 bolnika od 10 sta pravilno prepoznala položaj medeničnega dna in skrčila mišice medeničnega dna. Vaje je redno in pravilno izvajal samo en bolnik.

METODA UČENJA PRAVILNEGA KRČENJA MEDENIČNEGA DNA Z BALONOM

Na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo Univerzitetnega Kliničnega centra v Ljubljani uporabljamo za učenje krepitev medeničnega dna enostaven pripomoček, ki ga sestavljajo balon, plastična cevka, metuljček in 100-mililitrska brizga. Balon z močnim sukancem pritr-dimo na plastično cevko (Slika 1).



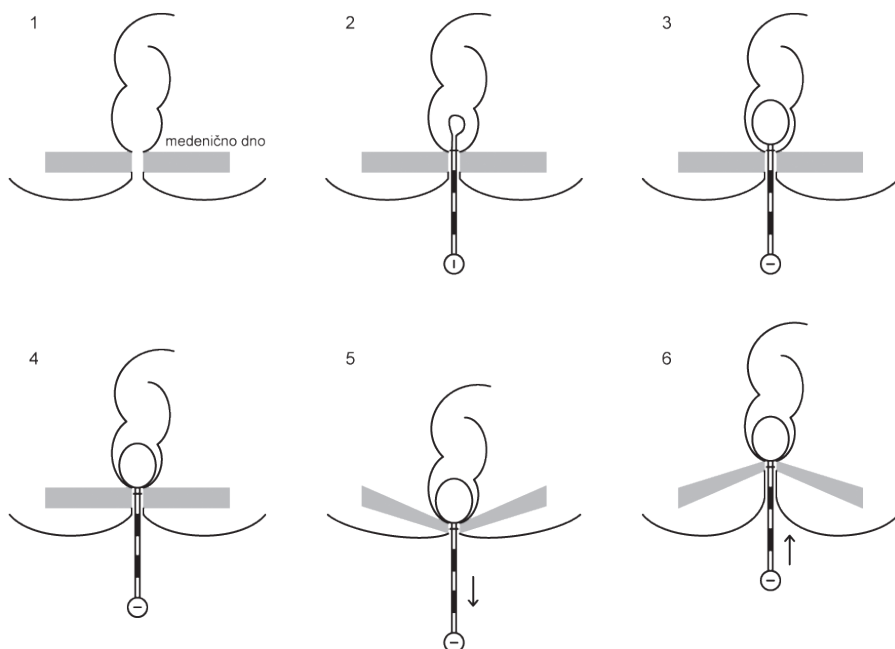
Slika 1. Pripomoček za učenje pravilnega krčenja mišic medeničnega dna.

S to metodo bolniku pomagamo, da pravilno prepozna položaj medeničnega dna in nato izolirano skrči mišice medeničnega dna. Po naši raziskavi kar 7 od 10 bolnikov prepozna položaj medeničnega dna in uspešno skrči mišice medeničnega dna že po prvi učni uri (po zaključeni anorektalni manometriji). Ostale bolnike vključimo v nadaljnje šolanje.

Bolniku razložimo anatomijo in fiziologijo medeničnega dna. Pri razlagi si pomagamo z različnimi slikami (Slika 2, Shema 1–6). To je zelo pomemben del, ki močno vpliva na uspešnost učenja.

Bolnik se uleže na levi bok s pokrčenimi kolki in koleni (Shema 1). Balonček prepognemo in z njim ovijemo zadnji del plastične cevke. Ta del nato namažemo z anestetičnim mazilom in ga skozi analni kanal uvedemo v rektum (do 10 cm globine) (Shema 2). Pri uvajanju moramo upoštevati, da je analni kanal usmerjen poševno naprej proti simfizi, rektum pa nazaj proti križnici. Kot med analnim kanalom in rektumom je približno 90°. V rektumu napolnimo balon z zrakom do 30 (50) ml in s premikom na metuljčku ohranimo, da je razpet (Shema 3). Plastično cevko držimo in jo počasi povlečemo navzven (tj. v nasprotni smeri rektuma).

Ko začutimo upor, je balon na zgornjem delu medeničnega dna, tj. pred vhomom v analni kanal (Shema 4). Plastično cevko previdno dodatno potegnemo v isti smeri (tj. premaknemo medenično dno), kar bolnik običajno čuti in tako spozna položaj medeničnega dna (Shema 5). Če bolnik tega ne začuti, postopek ponovimo oz. ga večkrat ponavljamo. Osnova pravilno izoliranega krčenja mišic medeničnega dna je prepoznanje položaja medeničnega dna.



Slika 2. Shematski prikaz metode učenja pravilnega krčenja mišic medeničnega dna z balonom.

Po uspešnem prepoznavanju položaja mišic medeničnega dna bolniku naročimo, naj dvigne medenično dno oziroma skrči mišice. Ob pravilno izoliranem skrčenju mišic medeničnega dna se balonček dvigne in za sabo potegne plastična cevka (Shema 6). Tako ocenimo silo krčenja mišic medeničnega dna. Plastična cevka se lahko premakne za 2 cm ali več. Velika večina bolnikov prepozna položaj mišic medeničnega dna že pri prvem učenju in jih zna skrčiti. Del bolnikov potrebuje za prepoznavanje položaja mišic medeničnega dna in njihovo pravilno krčenje več obiskov.

Bolnikom razložimo pomen krepitev mišic medeničnega dna in oblikujemo načrt vadbe. Svetujemo redno izvajanje vaj za krepitev mišic medeničnega dna. Priporočamo 20–30 krčenj trikrat na dan. Predlagamo, da polovico krčenj (10–15) zadržujejo daljši čas (5 sekund ali dlje). Počitki med daljšimi krčenji naj bodo enako dolgi kot krčenja (npr. 5 sekund stisnjeno, 5 sekund sproščeno). Pri drugi polovici si krčenja sledijo v hitrejšem ritmu.

Na začetku redne vadbe bolniku predlagamo manjši obseg vaj, ki naj ga iz tedna v teden stopnjuje. Močnejša krčenja so pri obnovi medeničnega dna bolj učinkovita. Uspešnost je odvisna od redne vadbe in intenzivnosti krčenja ter se pokaže v 3–4 mesecih. Bolniki naj redno vadijo vse življenje.

ZAKLJUČEK

Fekalna inkontinenca je simptom, ki vključuje nehotno izločanje tekočega ali formiranega blata in zelo poslabša kakovost življenja. Pri odkrivanju fekalne inkontinence sta zelo pomembna anamneza in klinični pregled. Bolnikom, ki imajo kljub skrbnemu sledenju pozivu na blato, prehrani in zdravlili še vedno težave z nehotnim odvajanjem blata, svetujemo redno izvajanje vaj za krepitev mišic medeničnega dna.

Metoda učenja z balonom bolniku pomaga, da prepozna položaj medeničnega dna in izolirano skrči mišice medeničnega dna. Učenje pravilnega krčenja mišic medeničnega z balonom izvajamo v ambulantni ter je enostavna in učinkovita metoda, ki zahteva poznavanje fiziologije medeničnega dna in veliko potrpljenja zdravnika oziroma zdravstvenega delavca. Po uspešno zaključeni šoli je uspešnost obnove medeničnega dna odvisna predvsem od bolnika in njegove zavzetosti pri izvajanju redne vadbe.

ZAHVALA

Za oblikovanje shem v prispevku se najlepše zahvaljujem Urši Koželj, u .d. i. a.

LITERATURA

1. Nelson R , Norton N, Cautley E, Furner S. Community- based prevalence of anal incontinence. JAMA 1995;274:33–6.
2. Dobben AC, Terra MP, Deutekom M, et al. Anal inspection and digital rectal examination compared to ano-rectal physiology tests and endoanal ultrasonography in evaluating fecal incontinence. Int J Colorectal Dis 2007;22:783–90.
3. Kegel AH. Progressive resistance exercise in the functional restoration of the perineal muscles. Am J Obstet Gynecol 1948;56:238–49.
4. Berghmans LC, Hendricks HJ, Bø K, HaySmith EJ, de Bie RA, van Waalwijk van Doorn ES. Conservative treatment of stress urinary incontinence in women. A systematic review of randomized clinical trials. Br J Urol 1998;82:181–91.
5. Dumoulin C, Hay-Smith EJ, Mac Habée-Séguin G. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev 2014; :CD005654.
6. Norton C, Cody JD. Biofeedback and/or sphincter exercises for the treatment of faecal incontinence in adults. Cochrane Database Syst Rev 2012;7:CD002111.
7. Norton C, Kamm MA. Anal sphincter biofeedback and pelvic floor exercises for faecal incontinence in adults – a systematic review. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:1147–54.
8. Boyle R, Hay-Smith EJ, Cody JD, Mørkved S. Pelvic floor muscle training for prevention and treatment of urinary and faecal incontinence in antenatal and postnatal women. Cochrane Database Syst Rev 2012;10:CD007471.

KRVAVITVE IZ SPODNJIH PREBAVIL

Lower gastrointestinal bleeding

TAJDA KOŠIR BOŽIČ¹, JAN DRNOVŠEK^{1,2}, LOJZE ŠMID^{1,2}

IZVLEČEK

Krvavitve iz spodnjih prebavil so pogost vzrok sprejemov v bolnišnico, predvsem pri starejših. Večina krvavitev mine spontano, ob vztrajanju pa sta nujna ustrezno diagnosticiranje in vzpostavitev hemostaze. V diagnostičnem postopku ima osrednjo vlogo endoskopski poseg, ki omogoča hitro postavitev diagnoze in hkrati nudi tudi možnost terapevtskega ukrepanja. Pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih prideta v poštev selektivna mezenterična angiografija in kirurško zdravljenje.

Ključne besede: krvavitve iz prebavil, spodnja prebavila, diagnosticiranje, zdravljenje.

ABSTRACT

Lower gastrointestinal bleeding is a common reason for hospitalization and is becoming more common in the elderly. While most bleedings will cease spontaneously, patients with ongoing bleeding require diagnosis and intervention to achieve definitive hemostasis. Colonoscopy is the primary diagnostic and therapeutic modality. Radiographic intervention should be considered in hemodynamically unstable patients.

Keywords: gastrointestinal bleeding, lower intestines, diagnostics, treatment.

UVOD, EPIDEMIOLOGIJA IN VZROKI KRVAVITEV IZ SPODNJIH PREBAVIL

Krvavitve iz spodnjih prebavil predstavljajo približno 20 % vseh krvavitev iz prebavil. Pogosto se ustavijo samodejno in imajo ugodno napoved izida. Pojavljajo se v vseh starostnih obdobjih, a so pogostejše pri starostnikih (1,2). Navadno se kažejo s hemohezijo (ki je v 15 % lahko tudi znak krvavitve iz zgornjih prebavil (3)), redkeje z meleno.

Krvavitev iz spodnjih prebavil je tradicionalno krvavitev, ki izvira distalno od Treitzovega ligamenta (4). Zaradi različne klinične slike ter obravnave in izida bolezni je v luči novih diagnostičnih metod, kot je kapsulna enteroskopija, smiselno razlikovanje med krvavitvami iz tankega črevesa (tj. krvavitvami iz srednjih prebavil) in krvavitvami iz debelega črevesa (tj. krvavitvami iz spodnjih prebavil v ožjem pomenu) (5). V približno 90 % krvavitve izvirajo iz debelega črevesa, v 10 % pa iz tankega črevesa (6,7).

Pri mlajših bolnikih so najpogostejši vzrok krvavitve v Mecklov divertikel, kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB), intususcepcija in polipoidni sindromi. Kasneje, med 50. in 60. letom starosti, so najpogostejši vzrok divertikli, neoplazme in hemoroidi (8).

Podatki o pojavnosti krvavitev iz spodnjih prebavil se v literaturi razlikujejo, ocene pa se gibljejo med 30 primerov/100.000 prebivalcev in 80 primerov/100.000 prebivalcev (9). Delež hospitalizacij zaradi krvavitev iz spodnjih prebavil je za polovico manjši kot pri krvavitvah iz zgornjih prebavil (9).

Najpogostejši vzrok krvavitev iz spodnjih prebavil pri starejšem prebivalstvu so **divertikli debelega črevesa**. Več kot polovica bolnikov, starejših od 60 let, ima znane divertikle, krvavitve pa se pojavlja pri 10–30 % bolnikov (8). Divertikli najpogosteje nastajajo v predelu sigme in navzdolnjega kolona, izvor krvavitve pa je področje vasa recta v submukozi stene prebavne cevi. Kljub temu je zaradi anatomske in morfološke značilnosti divertiklov več krvavitev iz predela desnega kolona, in sicer 50–90 % (8,9). Spontano prenehanje krvavitev lahko pričakujemo v 70–80 %, a so pogoste ponovitve, ki se zgodijo v 25–30 % (9). Večine krvavitev ne spremlja divertikulitis. Dejavniki tveganja krvavitve iz divertiklov so prehrana s premajhno vsebnostjo vlaknin, zaprtje, bolnikova starost ter zdravljenje z acetilsalicilno kislino (ASK) in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAR) (8).

Angiektazije se lahko pojavljajo kjer koli v prebavni cevi, a so najpogostejše v proksimalnem kolonu. Krvavitve so večinoma blage in intermitentne. Če jih ne zdravimo, se v 80 % ponavljajo (10). Dejavniki tveganja ponovitev so število in velikost angiektazij ter zdravljenje z protitrombotičnimi zdravili.

Ishemični kolitis je redek vzrok krvavitve iz prebavil in navadno prizadene levi kolon. V klinični sliki ugotavljamo krvavo drisko in trebušne bolečine. Ogroženi so predvsem starejši bolniki v šoku s številnimi pridruženimi, predvsem srčno-žilnimi boleznimi (8).

Postradiacijski kolitis je posledica obsevanja malignih tumorjev v trebušni votlini, najpogostejše raka prostate. Zgodnje vnetne spremembe sluznice se pojavijo nekaj tednov po obsevanju, v 9–15 mesecih pa zaradi poškodbe tkiva nastanejo teleangiektazije, ki lahko krvavijo. Negativna napovedna dejavnika sta pridružena ateroskleroza in hkratno zdravljenje s kemoterapijo (8).

Infektivni kolitis povzročajo okužbe prebavne cevi. Diagnozo postavimo z mikrobiološkim pregledom blata, zdravimo pa z ustrezno protimikrobno učinkovino (8).

Kronična vnetna črevesna bolezen (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen) je pogost vzrok krvavitve predvsem pri mlajših bolnikih. Masivne krvavitve so redke. Glede na podvrsto bolezni in obsežnost je lahko izvor krvavitve tako v kolonu kot v tankem črevesu. Pri približno polovici bolnikov z ulceroznim kolitisom lahko pričakujemo blago ali zmerno krvavo drisko, znatno krvavitve pa le pri 4 % bolnikov z ulceroznim kolitisom in pri 2 % bolnikov s Crohnovo boleznijo (8).

Neoplazme. Krvavijo lahko polipi ali karcinom. Krvavitve pri neoplazmah so večinoma okultne z značilnim pojavom mikrocitne sideropenične anemije. Masivne krvavitve so redke. Kolorektalni karcinom je osnovni vzrok krvavitev iz skupine neoplazem in predstavlja 10 % vseh vzrokov pri starejših od 50 let (8).

Anorektalne bolezni. Vzrok krvavitev iz spodnjih prebavil so lahko tudi hemoroidi ali analne fisure. Tovrstne krvavitve so navadno intermitentne in blage. Pri anorektalni bolezni so hemodinamske spremembe redke (8).

Drugi vzroki krvavitve iz spodnjih prebavil so redki in skupno predstavljajo 4 % vseh krvavitve. Mednje uvrščamo nodozni poliarteritis, Wegenerjevo granulomatozo ter sekundarne krvavitve zaradi trombocitopenije in imunosupresivnega zdravljenja (8).

DIAGNOSTIČNI PRISTOP IN TERAPEVTSKI UKREPI PRI KRVAVITVAH IZ SPODNJIH PREBAVIL

Ob prvem stiku z bolnikom s krvavitvijo iz prebavil moramo oceniti, ali je bolnik hemodinamsko stabilen. Hemodinamska prizadetost terja stabilizacijo s tekočinami in po potrebi tudi s krvnimi pripravki. Nato popravimo tudi morebitno koagulopatijo. Pri oceni hemodinamske stabilnosti si lahko pomagamo z vrednostjo šokovnega indeksa, ki ga izračunamo tako, da srčno frekvenco (v utripih na minuto) delimo z vrednostjo sistoličnega krvnega tlaka (11). Previdnost pri tolmačenju je pomembna pri uporabi blokatorjev beta. Vrednosti, višje od ena, kažejo na hemodinamsko nestabilnost in smiselnost takojšnje napotitve na CT-angiografijo po hemodinamski stabilizaciji (12). Vrednosti, nižje od ena, kažejo, da verjetno ne gre za aktivno krvavitev (11), zato z različnimi točkovniki presodimo, ali je krvavitev velika ali majhna. Eden takih je Oaklandski točkovnik, ki ocenjuje sedem spremenljivk. Pri bolnikih z veliko krvavitvijo je smiselno zdravljenje v bolnišnici, pri bolnikih z majhno krvavitvijo pa se ob odsotnosti ostalih indikacij lahko odločimo za zunajbolnišnično diagnosticiranje (navadno s kolonoskopijo) (13,14).

Diagnostični postopki za ugotavljanje vira krvavitve vključujejo rektalni pregled, kolonoileoskopijo, scintigrafijo z označenimi eritrociti, selektivno mezenterično angiografijo, kapsulno endoskopijo in gastroskopijo (14). Kolonoileoskopija ima pomembno diagnostično in terapevtsko vlogo (polipektomija, argonska plazemska koagulacija, injekcijska medikamentozna/mehanska hemostaza), a se pri masivnih, hemodinamsko ogrožajočih krvavitvah odločimo za CT-angiografijo (13, 14). Optimalnega časa kolonoskopije pri diagnosticiranju aktivne krvavitve ne poznamo. V randomizirani raziskavi, v kateri so primerjali urgentno kolonoskopijo (znotraj 12 ur) in elektivno kolonoskopijo (36–60 ur) niso ugotovili prednosti urgentne kolonoskopije (15).

S selektivno mezenterično angiografijo odkrijemo krvavitve s hitrostjo 0,3–1,0 ml krvi na minuto. Metoda omogoča hkratni postavitev diagnoze in izvedbo terapevtskih ukrepov (infuzija vazopresina, transkatetska embolizacija). Pri hemodinamsko nestabilnih krvavitvah moramo preiskavo opraviti v eni uri. Če s preiskavo ne odkrijemo vira krvavitve, je kot naslednji diagnostični postopek smiselna gastroskopija (14).

Scintigrafija z označenimi eritrociti zazna aktivno krvavitev z izgubo krvi vsaj 0,1 ml/min. Je visoko občutljiva in specifična preiskava, a slabše prikaže mesto krvavitve in ne omogoča terapevtskega ukrepanja (16). S kapsulno enteroskopijo lahko odkrijemo mesto prikritih (okultnih) ali očitnih krvavitve, ki jih nismo uspeli ugotoviti s klasičnimi endoskopskimi preiskavami (17). Kirurško zdravljenje je prihranjeno za stanja, pri katerih z zdravljenjem bolezni, ki je pripeljala do krvavitve, ter z endoskopskimi ali radiološkimi tehnikami nismo uspešni (14,18).

LITERATURA

1. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastro- intestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1995;90:206–10.
2. Longstreth GF. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1997;92:419–24.
3. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopatho- logical exercises. Case 20-1985. A 39-year-old man with melena and a radiologic abnormality of the cecum. *N Engl J Med* 1985;312:1311–8.
4. Prakash C, Zuckerman GR. Acute small bowel bleeding: a distinct entity with significantly different economic implications compared with GI bleeding from other locations. *Gastrointest Endosc* 2003;58:330–5.
5. Wong Kee Song LM, Baron TH. Endoscopic management of acute lower gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1881–7.
6. Wagner HE, Stain SC, Gilg M, Gertsch P. Systemic assessment of massive bleeding of the lower part of the gastrointestinal tract. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175:445–9.
7. Farrands PA, Taylor I. Management of acute lower gastrointestinal hemorrhage in a surgical unit over a 4-year period. *J R Soc Med* 1987;80:79–82.
8. Cagir B, Cirincione E, Chioco GF, Manas KJ. Lower Gastrointestinal Bleeding. Dosegljivo 25. 9. 2019 na URL: <http://emedicine.medscape.com/article/188478-overview>.
9. Vernava AM, Longo WE, Virgo KS. A nationwide study of the incidence and etiology of lower gastrointestinal bleeding. *Surg Res Commun* 1996;18:113–20.
10. Gupta N, Longo WE, Vernava AM. Angiodysplasia of the lower gastrointestinal tract: an entity readily diagnosed by colonoscopy and primarily managed nonoperatively. *Dis Colon Rectum* 1995;38:979–82.
11. Olaussen A, Blackburn T, Mitra B, Fitzgerald M. Review article: shock index for prediction of critical bleeding post-trauma: a systematic review. *Emerg Med Australas* 2014;26:223–8.
12. Nakasone Y, Ikeda O, Yamashita Y, Kudoh K, Shigematsu Y, Harada K. Shock index correlates with extravasation on angiographs of gastrointestinal hemorrhage: a logistics regression analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:861–5.
13. Oakland K, Guy R, Uberoi R, Hogg R, Mortensen N, Murphy MF, Jairath V; UK Lower GI Bleeding Collaborative. Acute lower GI bleeding in the UK: patient characteristics, interventions and outcomes in the first nationwide audit. *Gut* 2018;67:654–62.
14. Oakland K, Chadwick G, East JE, Guy R, Humphries A, Jairath V, et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2019; 68:776–89.
15. Laine L, Shah A. Randomized trial of urgent vs. elective colonoscopy in patients hospitalized with lower GI bleeding. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2636–41.
16. Khan O, Singh P, Archibald A, Maharaj P. The role of labelled red blood cell scintigraphy in the detection of acute gastrointestinal bleeding. *West Indian Med J* 2000;49:298–301.
17. Leung WK, Ho SS, Suen BY, Lai LH, Yu S, Ng EK, et al. Capsule endoscopy or angiography in patients with acute overt obscure gastrointestinal bleeding: a prospective randomized study with long-term follow-up. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1370–6.
18. Plummer JM, Gibson TN, Mitchell DI, Herbert J, Henry T. Emergency subtotal colectomy for lower gastrointestinal haemorrhage: over-utilised or under-estimated? *Int J Clin Pract* 2009;63:865–8.



4/

HEMATOLOGIJA

NUJNA STANJA V ERITROCITNI CELIČNI VRSTI

Hematological emergencies due to red blood cell abnormalities

MATEVŽ ŠKERGET¹, MOJCA DREISINGER²

IZVLEČEK

Anemija je še vedno eden najpogostejših zdravstvenih problemov. Vzroki anemije se razlikujejo glede na bolnikovo starost, spol in pridružene bolezni. Čeprav je od vseh oblik anemije najpogostejša anemija zaradi pomanjkanja železa, se v urgentnih in splošnih ambulantah srečujemo tudi z drugimi vrstami anemije. V prispevku opisujemo posamezna stanja diagnosticiranje in ukrepanje. Neredko je anemija prvi znak krvne bolezni. Med nujna stanja eritrocitne vrste uvrščamo tudi pravo policitemijo, ki bolnike ogroža s trombotičnimi dogodki.

Ključne besede: anemija, krvavitve, sideropenija, prava policitemija.

ABSTRACT

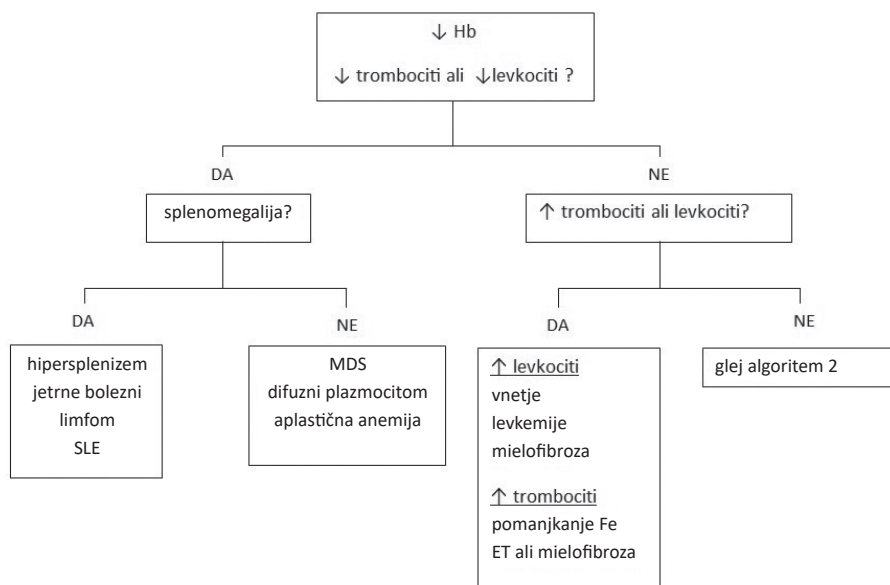
Anemia is a common health problem. Its causes vary with age, gender and comorbidities. Iron deficiency is thought to be the most common cause of anaemia globally in outpatient and emergency clinics. In this paper we describe different anemia entities, diagnostics and interventions. Often anemia is also the first sign of haematological disease. We end this paper with polycythemia rubra vera, where patients are at high risk of thrombotic events.

Keywords: anemia, bleeding, sideropenia, polycythemia rubra vera.

UVOD

Osnova prepoznavanja nujnih stanj v eritrocitni celični vrsti je ustrezno tolmačenje eritrocitne krvne slike, tj. vrednosti števila eritrocitov, volumna stisnjenih eritrocitov (hematokrita), koncentracije hemoglobina (Hb) in ocene povprečnega volumna eritrocitov (PVE; *angl.* MCV). Pri opredelitvi anemije nam pomaga podatek o številu retikulocitov, ki je posredni kazalnik tvorbe eritrocitov v kostnem mozgu. Ker lahko nepravilnosti v eritrocitni celični vrsti spremljajo katero koli krvno bolezen, moramo ovrednotiti vse celične linije (levkociti, trombociti). Večje kot je odstopanje izmerjenih vrednosti v posamezni celični vrsti in/ali je prisotno odstopanje v dveh ali v vseh treh celičnih vrstah, večja je verjetnost, da gre za primarno krvno bolezen (1). Poleg osnovne krvne slike je pomembna tudi mikroskopska diferencialna krvna slika. S pregledom krvnega razmaza pod mikroskopom pri eritrocitih podajamo ugotovitve o spremembi oblike eritrocitov (npr. sferocitoza), nepravilnostih celične membrane (npr. akantociti), poškodbah eritrocitov (npr. shizociti) in znotrajceličnih vključkih (2).

O anemiji govorimo, če je vrednost hemoglobina pod mejno vrednostjo. Svetovna zdravstvena organizacija opredeljuje anemijo z vrednostjo hemoglobina pod 130 g/l za moške in pod 120 g/l za ženske (2). Glede na koncentracijo Hb anemijo opredelimo kot blago ($Hb > 100$ g/l), srednje hudo ($Hb 70\text{--}100$ g/l) in hudo ($Hb < 70$ g/l) (3). Glede na način nastanka razlikujemo med anemijami zaradi zmanjšane nastajanja eritrocitov in anemijami zaradi povečane porabe eritrocitov (npr. hemoliza, krvavitve). Pri razlikovanju si lahko pomagamo s podatkom o številu retikulocitov, ki so povečani pri hemolizi ali krvavitvi. Prehodno so povišani tudi po preteku enega tedna po uvedbi zdravljenja anemije z železom, folno kislino ali vitaminom B12 (1). Morfološko anemije razdelimo v mikrocitne, normocitne in makrocitne. Razvrstitev temelji na podatku o PVE. Pri tolmačenju krvne slike ob nepojasneni anemiji si lahko pomagamo z diagnostičnim algoritmom, ki ga prikazujemo na Sliki 1 in na Sliki 2. Neredko je anemija posledica kombinacij različnih etiopatogenez, kar se odraža tudi na vrednostih laboratorijskih parametrov.



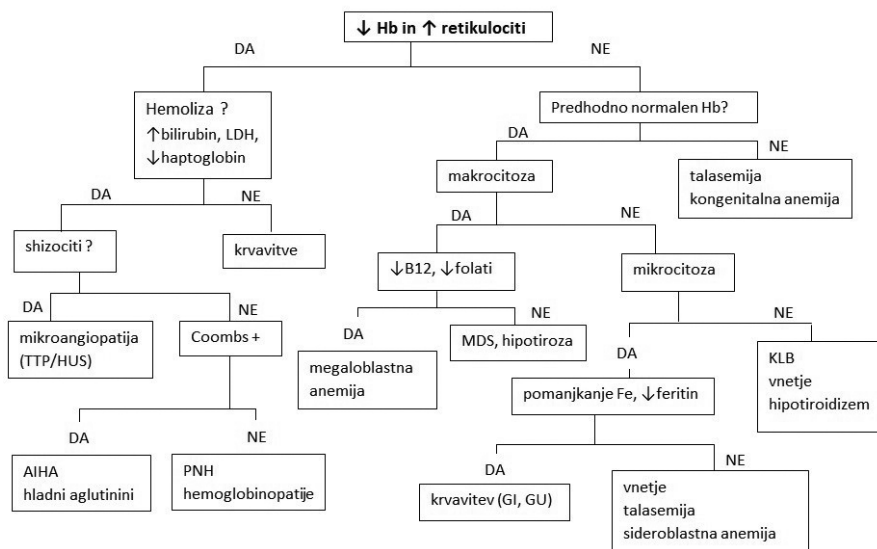
Slika 1. Algoritem za opredelitev kronične anemije 1.

Legenda: SLE – sistemski eritematozni lupus, MDS – mielodisplastični sindrom, ET – esencialna trombocitoza.

Klinični sum na anemijo lahko postavimo že na podlagi anamneze. Bolniki navajajo utrujenost, dispnejo, palpitacije, šumenje v ušesih in slabšo telesno zmogljivost, lahko tudi steno-kardijo. Z usmerjeno anamnezo poizvemo o morebitnih krvavitvah iz prebavil, rodil in sečil, o hujšanju, potenju idr. Pomembna sta tudi družinska anamneza in geografsko poreklo (talasemije, hereditarna sferocitoza). Ob kliničnem pregledu smo pozorni na bledico kože in vidnih sluznic, rumenico beločnic ter povečane bezgavke, jetra in vranico.

Nujna stanja so predvsem stanja z vrednostmi hemoglobina, pri katerih bolnik občuti resne klinične težave. Resnost simptomov je povezana tudi s hitrostjo nastanka anemije; pri akutni izgubi krvi se simptomi pojavijo pri višjih vrednostih Hb kot pri kroničnih anemijah. Indikacije za zdravljenje s koncentriranimi eritrociti (KE) so nedvoumne v primerih, ko se vrednost

Hb ne glede na etiologijo anemije zniža pod 40–50 g/l (4). Pri kroničnih anemijah je okvirna mejna vrednost Hb za nadomeščanje s KE pod 70 g/l, seveda pa je individualni prag različen glede na simptome; pri starejših bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi se na primer simptomi izboljšajo, če je ciljna vrednost Hb približno 100 g/l. S transfuzijo ne zdravimo kronične anemije zaradi pomanjkanja železa, folatov ali vitamina B12, razen ob hudih simptomih ali vrednostih Hb pod 50 g/l. Okvirno velja, da s transfuzijo enega terapevtskega odmerka KE povečamo vrednost Hb pri bolniku za 10 g/l, če seveda bolnik ob tem ne krvavi aktivno (4).



Slika 2. Algoritem za opredelitev kronične anemije 2.

Legenda: AIHA – avtoimunska hemolitična anemija, PNH – paroksizmalna nočna hemoglobinurija, TTP – trombotična trombocitopenična purpura, HUS – hemolitično-uremični sindrom, KLB – kronična ledvična bolezen, GI – gastrointestinalne krvavitve, GU – ginekološko-urinalne krvavitve.

V nadaljevanju predstavljamo diagnosticiranje in ustrezno ukrepanje pri posameznih vrstah anemije in pri pravi policitemiji.

ANEMIJA ZARADI POMANJKANJA ŽELEZA

Pri približno polovici vseh anemij gre za slabokrvnost zaradi pomanjkanja železa (Fe) oz. sideropenično anemijo. Je najpogostejša anemija in ogroža predvsem ženske v rodnem obdobju ter mladostnike in starostnike. Pomanjkanje Fe je lahko absolutno ali funkcionalno. Absolutno pomanjkanje Fe je stanje, ko so zaloge Fe v telesu zmanjšane ali izčrpane, kar ugotavljamo pri krvavitvah, redkeje tudi pri različnih fizioloških stanjih (nosečnost, dojenje), moteni absorpciji ali neustrezni prehrani. Funkcionalno pomanjkanje Fe je stanje s povečano potrebo po Fe in hkratno zmanjšano razpoložljivostjo kljub zadostnim ali celo povečanim zalogam Fe (kronična vnetja, novotvorbe, avtoimunske bolezni) ali zdravljenju z eritropoetinom, ko se glede na potrebe eritropoeze Fe iz zalog sprošča prepočasi.

Po potrditvi diagnoze moramo obvezno ugotoviti vzrok sideropenične anemije. Možni vzroki so:

- kronične krvavitve (iz prebavil, rodil, sečil ali dihal);
- neustrezna prehrana;
- pospešena poraba železa (otrokova rast, nosečnost, dojenje, zdravljenje z eritropoetinom);
- slaba absorpcija železa (celiakija, delna ali popolna odstanitev želodca, obvodne operacije želodca zaradi bolezenske debelosti, okužba z bakterijo *Helicobacter pylori* in vnetna črevesna bolezen);
- prepogosto krvodajalstvo, kronična hemodializa ali prepogosti rutinski laboratorijski odvzemi krvi (5).

Klinična slika. Poleg že omenjenih splošnih simptomov in znakov anemije lahko pri bolnikih ugotavljamo razpoke v ustnih koticah, atrofijo papil sluznice jezika, motnje pri požiranju (Plummer-Vinsonov sindrom) ter sploščene in vdolbene nohte (koilonihija)(6).

Diagnosticiranje. V hemogramu je prisotna mikrocitna anemija, ki jo lahko spremljata reaktivna trombocitoza in blaga levkopenija (3). Biokemijski parametri zaloga železa v telesu so koncentracija serumskega železa, nasičenost transferina in koncentracija feritina v serumu (6). Določitev Fe v serumu kot samostojna preiskava ne ponuja dovolj podatkov, saj je slabo specifična, izmerjene vrednosti pa so v prevelikem razponu. Pri slabokrvnosti zaradi pomanjkanja Fe je povišana vrednost transferina, pri slabokrvnosti ob kroničnem vnetju pa je znižana. Najpomembnejša preiskava za določitev pomanjkanja Fe je določitev vrednosti feritina v serumu, ki poda dobro oceno zaloga železa. Pri nizki vrednosti feritina lahko z gotovostjo trdimo, da gre za pomanjkanje Fe ($< 15 \mu\text{g/l}$) (5). V nosečnosti je ta vrednost $< 30 \mu\text{g/l}$, pri kroničnih vnetjih, jetrnih boleznih ali novotvorbah pa $< 60 \mu\text{g/l}$, saj se pri teh stanjih feritin izloča tudi kot beljakovina vnetnega odgovora organizma. V teh stanjih si pomagamo tudi z določitvijo prostih transferinskih receptorjev, ki so pri pomanjkanju Fe povišani.

Ukrepanje. Osnovni in najbolj ustrezen način nadomeščanja Fe so peroralni pripravki Fe. Absorpcija je boljša pri dvovalentnih pripravkih Fe v obliki sulfata (Eisensulfat Lomapharm®, Tardyferon®), medtem ko so trovalentni pripravki Fe (Ferrum Lek®, Legofer®) primerni le ob izrazitih težavah pri jemanju dvovalentnih oblik ali za zapolnitev nizkih zaloga Fe (7). Dnevni odmerek Fe pri zdravljenju slabokrvnosti je 100–200 mg. Prvi znak ustreznega zdravljenja je porast števila retikulocitov po enem tednu, medtem ko Hb prične naraščati po približno dveh tednih; po približno treh tednih opazimo porast Hb za 20 g/l (7). Po normalizaciji vrednosti Hb nadaljujemo z nadomeščanjem Fe še 3–6 mesecev v zmanjšanem odmerku, da izpolnimo izpraznjene zaloge Fe.

Za parenteralno dajanje Fe se odločimo ob stalni krvavitvi in s tem premajhni količini peroralnega Fe za porast Hb, pri hudih neželenih učinkih peroralnega Fe, pri kronični ledvični bolezni (predvsem pri zdravljenju z eritropoetinom), pomanjkljivi absorpciji Fe (glutenska enteropatija, delna ali popolna odstanitev želodca, obvodne operacije zaradi debelosti), pri kroničnih črevesnih vnetnih boleznih, pri katerih se lahko bolezen ob peroralnem dajanju Fe poslabša (8). Poznamo dve zdravili za parenteralno nadomeščanje Fe: Fe (III) oksid saharat (Venofer®) in Fe karboksimaltoza (Iroprem®). Običajen enkratni odmerek za Venofer® je 100–200 mg, za Iroprem® pa 500–1000 mg. Zdravili dajemo v kratkotrajnih infuzijah, medtem ko so neželeni učinki pri današnjih pripravkih zelo redki in so lokalni (tromboflebitisi) ali splošni (palpitacije, prehodna urtikarija, slabost, omotica). Parenteralnega Fe ne dajemo pri aktivnih bakterijskih okužbah, saj se ob dajanju Fe lahko poslabšajo.

Za transfuzijo krvi se odločimo izjemoma, in sicer le ob izrazitih kliničnih težavah, npr. ob ponavljajočih se izgubah zavesti, poslabšanju ali nastanku stenokardij, ob poslabšanju srčnega popuščanja idr. (3).

Opredelitev vzroka sideropenične anemije zahteva dodatno diagnosticiranje in obravnavo pri ustreznih specialistih (gastroenterolog, ginekolog, urolog).

ANEMIJA PRI AKUTNI KRVAVITVI

Prve težave se pojavijo pri izgubi približno 1000 ml krvi (3). V internistični urgentni ambulanti se najpogosteje srečujemo z masivno krvavitvijo iz prebavil ali s hemoptoo. V ostalih primerih je nenadna izguba krvi v večini primerov posledica poškodb. Do hudega šokovnega stanja vodi izguba več kot 40 % volumna krvi (9).

Klinična slika. Bolniki se potijo in imajo tahikardijo. Prisotna je bledica kože, lahko tudi hipotenzija. Za ugotavljanje melene je ključen rektalni pregled.

Diagnosticiranje. V hemogramu je prisotna normocitna anemija, lahko tudi reaktivna levkocitoza in trombocitoza. Retikulociti porastejo šele po 3–5 dnevih krvavitve (3). Pri obsežnih krvavitvah (predvsem pri poškodbah) lahko pride do porabe faktorjev strjevanja krvi, kar krvavitev še poslabša.

Ukrepanje. Zdravljenje je vzročno. Hude krvavitve pri masivnih poškodbah zdravimo po načelu nadomeščanja krvnih pripravkov v razmerju 1:1:1, in sicer koncentriranih eritrocitov, sveže zmrznjene plazme in trombocitne plazme (9). Zelo redko takšno nadomeščanje potrebujejo internistični bolniki.

MEGALOBLASTNA ANEMIJA

Megaloblastna anemija je posledica pomanjkanja vitamina B12 ali folne kisline. Najpogostejši vzroki so perniciozna anemija, stanje po gastrektomiji, bolezní tankega črevesa, sindrom malabsorpcije, okužbe s paraziti, prehranske posebnosti, alkoholizem in določena zdravila (npr. metotreksat) (3).

Klinična slika. Poleg kliničnih znakov anemije lahko pri pomanjkanju vitamina B12 ugotovljamo nevrolóško disfunkcijo, ki je posledica demielinizacije in propada živčnih vlaken perifernih živcev, hrbtenjače in malih možganov. Pojavijo se lahko parestezije udov, izguba ravnotežja in kognitivno-vedenjske motnje (demenca). Napredovale spremembe so praviloma nepopravljive (6).

Diagnosticiranje. Anemija je makrocitna z visoko vrednostjo PVE (PVE > 100 fl, neredko > 120 fl). Število retikulocitov je navadno zmanjšano. V levkocitni krvni sliki lahko vidimo hipersegmentirane nevtrofilce. Znižano je tudi število levkocitov in trombocitov, saj tudi ti za dozorevanje potrebujejo vitamin B12 (10). V hujših primerih gre torej za pancitopenijo. V biokemijskih preiskavah so povečane vrednosti holesterola LDH in nekonjugiranega bilirubina. Pomanjkanje potrdimo z določitvijo serumske ravni folne kisline in vitamina B12.

Ukrepanje. Pomanjkanje vitamina B12 zdravimo s hidroksikobalaminom v odmerku 1 mg intramuskularno. Ker jasnih priporočil glede nadomeščanja ni, lahko v prvih petih dnevih bolnik zaporedoma prejema vitamin B12 v odmerku 1 mg intramuskularno ali skupaj v razmiku 2 dni prejme 10 odmerkov. Nato je potrebno doživljenjsko zdravljenje (3), in sicer vsake tri mesece 1 mg intramuskularno. Odziv na zdravljenje zaznamo po 3–5 dnevih, ko se število re-

tikulocitov začne povečevati. Pomanjkanje folatov zdravimo s folno kislino (Folacin®) v dnevnem odmerku 5 mg per os. Dokler ne dosežemo normalnega izvida ravnih vitamina B12, vedno hkrati zdravimo s hidroksikobalaminom, saj lahko hkratno pomanjkanje B12 ob že začetem nadomestnem zdravljenju s folati sproži subakutno degeneracijo hrbtenjače (3).

HEMOLITIČNE ANEMIJE

Za hemolitično anemijo je značilna skrajšana življenjska doba eritrocitov zaradi povečanega razpada. Delimo jih na:

- korpuskularne – napaka je v samih eritrocitih. Gre za redke prirojene hemoglobino-patije, encimopatije in bolezni membran. Najpogostejša je hereditarna sferocitoza, na katero pomislimo ob pozitivni družinski anamnezi ter od otroštva prisotnih težavah z rumenico kože, povečano vranico in žolčnimi kamni. Med korpuskularne hemolitične anemije uvrščamo tudi paroksizmalno nočno hemoglobinurijo (PNH), za katero sta poleg hemolize značilni citopenija različne stopnje in nagnjenost k trombozam (6).
- ekstrakorpuskularne – razpad eritrocitov je posledica zunanjih dejavnikov, medtem ko so eritrociti normalni. Gre za pridobljene bolezni, med katerimi je najpogostejša avtoimunska hemolitična anemija (AIHA). Lahko je samostojna ali pridružena drugi bolezni (KLL, malignomi, vnetja, osteomielofibroza, okužbe). Med pridobljene neimunske hemolitične anemije uvrščamo trombotično trombocitopenično purpuro in hemolizo na umetnih srčnih zaklopkah, ob opeklinah, poškodbah, hudi sepsi, telesnem naporu, piku žuželk, zastrupitvah idr.

Klinična slika. Ob splošnih znakih anemije je lahko prisotna tudi rumenica beločnic in kože. Pri kliničnem pregledu pozorno otipamo jetra in vranico, aktivno pa iščemo tudi znake morebitne pridružene krvne bolezni.

Diagnosticiranje. V hemogramu je prisotna praviloma normocitna anemija, ki je lahko ob izraziti retikulocitozi tudi makrocitna. V razmazu periferne krvi vidimo sferocite, shizocite itd. V biokemijskih preiskavah so povečane vrednosti holesterola LDH in nekonjugiranega bilirubina. Za opredelitev hemolitične anemije moramo določiti vrednosti indirektnega/direktnega Coombsovega testa ter v nadaljevanju hladnih aglutininov. V iskanju pravilne diagnoze ne smemo pozabiti na izključitev trombotičnih mikroangiopatij, ki jih zaradi specifičnega diagnosticiranja in klinične slike obravnavamo ločeno.

Ukrepanje. Imunsko hemolitično anemijo (pozitivni Coombsovi testi) urgentno zdravimo s kortikosteroidi (metilprednizolon v odmerku 1 mg/kg telesne teže). Če ima bolnik zaradi anemijen hude težave, lahko prejme transfuzije KE. Zaradi prisotnosti avtoprotiteles je zagotavljanje skladne krvi težavno, zato odsvetujemo naročanje krvi na prvo fazo.

TROMBOTIČNA TROMBOCITOPENIČNA PURPURA

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP) sodi v skupino trombotičnih mikroangiopatij (TMA), v katero poleg prirojene in pridobljene TTP uvrščamo še pridobljeno in prirojeno obliko hemolitično-uremičnega sindroma (HUS) (11), ki je pogostejši pri otrocih. Ključna motnja, ki vodi v nastanek TTP, je motena presnova von Willebrandovega faktorja (vWF) v telesu. Faktor sodeluje pri adheziji in agregaciji trombocitov ter je ključen za hemostazo. Za normalno hemostazo in razgradnjo vWF v manjše monomere, ki ne povzročajo tvorjenja strdka, skrbi metaloproteinaza ADAMTS13 (12). Ob odsotnosti ali nezmožnosti delovanja ADAMTS13 v krv-

nem obtoku ostajajo veliki multimeri vWF, kar vodi v nastanek trombocitnih trombov (13). Pri pridobljeni obliki TTP ugotavljamo odsotno ali močno zmanjšano aktivnost ADAMTS13 in v velikem deležu tudi prisotnost protiteles proti tej beljakovini. Bolezen je lahko idiopatska ali sekundarna. Pogosto jo povzročajo vnetna stanja, imunske bolezni, določena zdravila (klopidogrel, estrogeni) idr. Nizke vrednosti ADAMTS13 ugotavljajo tudi pri nosečnicah, novorojenčkih, bolnikih z jetrno boleznijo, razširjeno rakavo boleznijo itd. (11,12).

Klinična slika. Klinična slika je heterogena in obsega krvavitve ob trombocitopeniji, znake anemije ob znotrajžilni hemolizi ter nevrološke simptome zaradi ishemije osrednjega živčevja s prehodnimi spremembami vedenja, senzoričnimi izpadi, afazijo, generaliziranimi krči in komo (11). V različnem obsegu je pri manjšem številu bolnikov prisotno ledvično popuščanje s proteinurijo, hematurijo in azotemijo. Znaki ishemije drugih organov se lahko pokažejo z motnjami vida, prevodnimi motnjami srca in bolečinami v trebuhu.

Diagnosticiranje. V krvni sliki ugotavljamo trombocitopenijo in anemijo različne stopnje ter povečano število retikulocitov, v razmazu krvi pa prisotnost shizocitov ($> 1\%$) (13). Povišane so lahko vrednosti holesterola LDH, tudi kreatinina. V testih hemostaze razen trombocitopenije ne ugotavljamo nepravilnosti. Coombsov test je negativen. Z določitvijo ADAMTS13 ugotavljamo znižane serumske vrednosti beljakovine in pri pridobljeni obliki tudi protitelesa (12).

Ukrepanje. Na TTP torej pomislimo ob trombocitopeniji, po Coombsu negativni hemolitični anemiji in nevroloških simptomih. Pri zdravljenju TTP so ključne izmenjalne plazmafereze (14), ki so se izkazale kot edino učinkovito zdravljenje. S plazmaferezami nadomestimo antigen ADAMTS13 in odstranimo protitelesa. Izvajamo jih do normalizacije števila trombocitov in laboratorijskih kazalnikov hemolize (13). Ker imajo kratkotrajen učinek, bolniki hkrati prejemajo kortikosteroide v visokih odmerkih, običajno metilprednizolon v odmerku 1–2 mg/kg telesne teže. Z imunosupresivnim zdravljenjem zavremo sintezo avtoprotiteles. Druga zdravila, ki jih uporabljamo v ta namen, so rituksimab, ciklosporin, ciklofosfamid in vinkristin (14). TTP se kljub začetnemu uspešnemu zdravljenju ponovi pri 23–44% bolnikov (11), zato za dolgoročno preprečevanje ponovitev nekateri priporočajo splenektomijo ali zdravljenje z rituksimabom (14).

ANEMIJA ZARADI KRVNIH BOLEZNI

Anemija lahko spremlja katero koli hematološko bolezen. Kot prvi znak bolezni se anemija pojavi najpogosteje pri mielodisplastičnih sindromih in limfoproliferativnih boleznih. V primeru nepojasnjene anemije moramo opraviti tudi elektroforezo serumskih beljakovin (diseminirani plazmocitom!). Ob izključitvi vseh najpogostejših vzrokov anemije je smotno, da bolnika napotimo na dodatne preiskave v hematološko ambulantno. Tudi pri bolniku z znano krvno boleznijo in nenadnim poslabšanjem anemije ne smemo pozabiti na najpogostejše vzroke – akutno krvavitev iz prebavil ter pomanjkanje Fe, folatov in vitamina B12.

PRAVA POLICITEMIJA

Prava policitemija ali policitemija rubra vera (PRV) je mieloproliferativna novotvorba, za katero je značilno povečano nastajanje celic eritrocitne vrste, v manjši meri tudi granulocitne in megakariocitne vrste. Nastane postopno in je neozdravljiva bolezen, ki lahko z leti preide v osteomielifibrozo ali akutno levkemijo.

Klinična slika. Klinični znaki bolezni se pojavljajo postopno in so posledica hiperviskoznega sindroma, hipervolemije ali pospešene presnove. Bolniki imajo težave z glavoboli, vrtogla-

vico, šumenjem v ušesih, motnjami vida, težkim dihanjem, bolečinami v mišicah idr. Zaradi hiperacidnosti želodčnega soka in morebitne pridružene hipoksije sluznice ob hiperviskoznosti so pogoste peptične razjede želodca in dvanajstnika. Poseben problem je srbenje, ki je izrazito predvsem po kopanju v topli vodi (pri kar 40 % bolnikov). Vzrok srbenja in hiperacidnosti je veliko izločanje histamina iz bazofilcev (15). Kar tretjina bolnikov ima povišan krvni tlak, po ustreznem zdravljenju PRV pa lahko nekateri antihipertenzivno zdravljenje celo opustijo. Neredko so prva manifestacija bolezni trombotični dogodki (miokardni ali možganskožilni infarkt, tromboze mezenterijskih ven, portalne vene idr.), lahko tudi krvavitve. Pri kliničnem pregledu je koža obraza, dlani in nosu vpadljivo rdeča ali modrikastordeče barve. Nekateri tožijo za eritromelalgijo – pekočimi bolečinami v rokah in nogah, povezanimi z eritemom, bledico ali cianozo. Pri več kot polovici bolnikov tipamo povečano vranico.

Diagnosticiranje. V hemogramu izstopajo eritrocitoza ter povišane vrednosti hematokrita in hemoglobina. Po novih diagnostičnih merilih (WHO 2016) so mejne vrednosti hemoglobina pri moških 165 g/l, pri ženskah pa 160 g/l, mejne vrednosti hematokrita pa pri moškem 0,49 in pri ženskah 0,48 (6). Pri bolnikih so vrednosti eritropoetina običajno znižane, a so lahko so tudi v normalnem območju. Nekateri bolniki imajo v hemogramu tudi povišano število levkocitov in trombocitov. Potrditev diagnoze zahteva biopsijo kostnega mozga.

Sprva moramo razlikovati med absolutno in relativno (lažno) eritrocitozo. Pri relativni eritrocitozi je prostornina eritrocitov normalna, zmanjšana pa je količina plazme (npr. pri opeklinah, driski, dehidraciji). Izključiti moramo tudi sekundarne vzroke eritrocitoze (kajenje, KOPB, druge pljučne bolezni, sindrom apneje v spanju, prejetje androgenov, hidronefroza, cistično bolezen ledvic, paraneoplastično izločanje eritropoetina zaradi številnih tumorjev).

Ukrepanje. Ob pomembnem sumu na PRV – če ni zadržkov – predpišemo antiagregacijsko zdravljenje z acetilsalicilno kislino. Če zaradi drugih vzrokov bolnik že prejema antikoagulantno zdravljenje, dodatnega zdravljenja z acetilsalicilno kislino ne potrebuje. Standardno zdravljenje so še vedno venepunkcije, ki jih izvajamo tako pogosto, da vrednost hematokrita vzdržujemo pod 0,45 (15). Bolnika napotimo v hematološko ambulantno, saj ga ob odsotnosti zdravljenja močno ogrožajo trombotični dogodki (3).

LITERATURA

1. Roškar Z. Interpretacija krvne slike in ostalih laboratorijskih parametrov povezanih s krvnimi boleznimi. In: Kupnik D. Hematološke bolezni: zbornik prispevkov. Maribor: Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca; 2018. p.1–12.
2. Sever M, Škerget M. Kako brati eritrocitno krvno sliko. In: Fras Z, Poredoš P, eds. Izbrana poglavja iz interne medicine 2017. Strokovna monografija. Ljubljana: Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta; 2017. p.293–5.
3. Zver S, Škerget M. Nujna stanja in nepravilnosti v rdeči celični vrsti. In: Sodobna interna medicina 2015: zbornik predavanj. Ljubljana: Združenje internistov SZD; 2015; 27: 141–8.
4. Zver S, Novak P. Uporaba krvnih pripravkov pri nujnih stanjih v urgentni ambulanti. In: Fras Z, Poredoš P, eds. 56. Tavčarjevi dnevi: zbornik prispevkov. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino; 2014. p.63–7.
5. Schrier SL. Causes and diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in adults. Dostopno 10.9.2019 na URL: <https://www.uptodate.com>.
6. Zver S. Bolezni krvi in krvotvornih organov. In: Košnik M, Štajer D, eds. Interna medicina. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Slovensko zdravniško društvo, Buča; 2018. p.1099–247.
7. Roškar Z. Sideropenična anemija v ambulanti družinskega zdravnika. In: Kupnik D. Hematološke bolezni: zbornik prispevkov. Maribor: Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca; 2018; 5: 1–9.
8. Schrier SL, Auerbach M. Treatment of iron deficiency anemia in adults. Dostopno 10.9.2019 na URL: <https://www.uptodate.com>.
9. Colwell C. Initial management of moderate to severe hemorrhage in the adult trauma patient. Dostopno 12.9.2019 na URL: <https://www.uptodate.com>.
10. Nagao T, Hirokawa M. Diagnosis and treatment of macrocytic anemias in adults. J Gen Fam Med 2017;18:200–4.
11. George J, Nester C. Approach to the patient with suspected TTP, HUS, or other thrombotic microangiopathy (TMA). Dostopno 5.9.2019 na URL: <https://www.uptodate.com>.
12. Joly B, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2017;129:2836–47.
13. Nifosi G. Hematologic Emergencies. Open J Intern Med 2016;6:83–92.
14. George J, Cuker A. Acquired TTP: Initial treatment. Dostopno 5.9.2019 na URL: <https://www.uptodate.com>.
15. Tefferi A. Clinical manifestations and diagnosis of polycythemia vera. Dosegljivo 10.9.2019 na URL: <https://www.uptodate.com>.

NUJNA STANJA V LEVKOCITNI CELIČNI VRSTI

Hematological emergencies due to white blood cell abnormalities

BARBARA SKOPEC, LUKA ČEMAŽAR

IZVLEČEK

Hitro prepoznanje nujnih stanjih v levkocitni celični vrsti in pravilno ukrepanje sta pomembni prvini v hematologiji. Življenje ogrožajoča stanja so lahko posledica povečanega ali zmanjšane števila levkocitov. Povečano število levkocitov ob hiperlevkocitozi lahko povzroči levkostazo in hiperviskozni sindrom, ki se kažeta z nevrološkimi simptomi, motnjami vida in znaki zastojnega srčnega popuščanja. Za bolnikovo preživetje je nujno takojšnje ukrepanje. Če je bolnik življenjsko ogrožen in pričakujemo, da citoreduktivno zdravljenje ne bo dovolj hitro učinkovito, ob odkritju bolezni naredimo levkoferezo. Nujno stanje pri zdravljenju akutne promielocitne levkemije s transretinojsko kislino je diferenciacijski sindrom, ki je posledica diferenciacije malignih promielocitov in posledične citokinske nevihte. Diferenciacijski sindrom zdravimo ali ga preprečimo z vsakodnevnimi odmerki kortikosteroidov (navadno deksametazona). Ob začetku zdravljenja levkemij in limfomov z veliko maso levkocitov moramo biti pozorni na nastanek sindroma tumorske lize, pri katerem lahko pride do številnih elektrolitskih in presnovnih motenj, ki jih moramo ustrezno zdraviti takoj. Nujno stanje pri zmanjšanem številu levkocitov zaradi bolezni ali zdravljenja je febrilna nevtropenija. Pri zdravljenju sta ključni pravilna izbira in hitra uvedba širokospektralnih antibiotikov (1).

Ključne besede: hiperlevkocitoza, hiperviskoznost, sindrom tumorske lize, febrilna nevtropenija, diferenciacijski sindrom.

Abstract

Early recognition, accurate diagnosis and immediate treatment are needed when we encounter a patient with haematological emergency. When associated with altered numbers of white blood cells, life-threatening conditions can occur as a result of elevated or decreased leucocyte counts. Extremely elevated counts (hyperleukocytosis) can lead to leukostasis and hyperviscosity syndrome which are defined by symptoms and clinical signs such as neurological disturbances, vision impairment and congestive heart failure. The first-line treatment is cytoreductive therapy. Leukapheresis is used when cytoreductive therapy is expected to give insufficient results by not being effective quick enough. Differentiation syndrome is a result of all-trans-retinoic acid treatment in acute promyelocytic leukaemia. Differentiation of malignant promyelocytes to mature cells leads to cytokine reaction which can be ameliorated or prevented with corticosteroids. Tumour lysis syndrome can occur in patients with acute leukaemias and

aggressive lymphomas with high tumour burden, resulting in metabolic and electrolyte disturbances. With abnormally low neutrophil granulocyte counts, febrile neutropenia can occur and prompt administration of broad-spectrum antibiotics can save our patient's life (1).

Keywords: hyperleukocytosis, hyperviscosity, tumour lysis syndrome, febrile neutropenia.

UVOD

Nujna stanja v levkocitni krvni vrsti so heterogena skupina klinični stanj in sindromov, ki so največkrat posledica malignih hematoloških bolezni. V prispevku se osredotočamo na najpogostejša nujna stanja, ki so posledica akutnih levkemij in agresivnih limfomov. Klinična slika je odvisna od načina, na katerega se maligna bolezen pokaže. Če je v krvni sliki povečano število levkocitov (hiperlevkocitoza), ki se največkrat pojavi v sklopu akutne mieloične ali akutne limfoblastne levkemije, moramo pomisliti na levkostazo in hiperviskozni sindrom. Pri zdravljenju bolnika z veliko tumorsko maso moramo pred začetkom zdravljenja s kemoterapijo ali z biološkimi zdravili uvesti zdravljenje, s katerim preprečujemo pojav sindroma tumorske lize. Posebna entiteta pri nujnih stanjih v levkocitni vrsti je diferenciacijski sindrom, ki nastane zaradi citokinske reakcije ob pričetku zdravljenja akutne promielocitne levkemije. Če sta pri odkritju bolezni v krvi prisotni levkopenija in nevtropenija, se lahko pri bolniku razvije febrilna nevtropenija, ki zahteva takojšnjo uvedbo zdravljenja z ustreznimi protimikrobnimi zdravili. V nadaljevanju predstavljamo vsako od naštetih kliničnih stanj, opisujemo tipično klinično sliko in navajamo ustrezne načine zdravljenja.

HIPERLEVKOCITOZA

Hiperlevkocitozo pri akutni mieloični levkemiji opredelimo z vrednostjo levkocitov, ki je večja od $100 \times 10^9/l$. Pomembno prispeva k zgodnji umrljivosti, ki se po izsledkih nekaterih raziskav giblje med 8 % v 24 urah in 20 % v prvem tednu. Povečana vrednost levkocitov lahko vodi v nastanek zapletov, kot so diseminirana intravaskularna koagulacija, sindrom tumorske lize in levkostaza (2). Levkostaza je »simptomatska hiperlevkocitoza«, ki se kaže s prizadetostjo dihal, srca in obtočil ter osrednjega živčnega sistema (3). Patofiziološko se zaradi znotrajžilne akumulacije velikih blastnih celic zmanjša pretok v majhnih žilah življenjsko pomembnih organov. Zaradi sproščanja citokinov se aktivira tudi endotelna žilna stena, kar v telesu povzroči prokoagulabilno stanje z mikrotrombozami na eni strani ter s krvavitvami zaradi porabne koagulopatije na drugi strani (4). V klinični sliki so lahko prisotni znaki zastojnega srčnega popuščanja, krvavitve, mikrotromboze, nevrološki simptomi in motnje vida. Na rentgenski sliki pljuč vidimo intersticijske ali alveolne infiltrate. Pomembna preiskava pri sumu na levkostazo je pregled očesnega ozadja z znaki papiloedema in krvavitve v mrežnici. Osnovni in najbolj pomemben ukrep pri hiperlevkocitozi je čim hitrejšo zmanjšanje števila levkocitov, tj. citoredukcija. Pred dokončno opredelitvijo podvrste levkemije uporabimo hidroksiureo v dnevnem odmerku 2–3 grame v deljenih odmerkih. Lahko uporabimo tudi kemoterapevtik citarabin v odmerku 100–200 mg intravensko dnevno. Pri sumu na akutno limfoblastno levkemijo uvedemo zdravljenje s kortikosteroidi (npr. 20 mg deksametazona dnevno) (3). Uporaba levkofereze je kontroverzna, saj nimamo podatkov iz prospektivnih raziskav in tudi ne jasnih dokazov o njeni dolgoročni klinični učinkovitosti ali podaljšanju celokupnega preživetja. Kljub vsemu je učinkovita metoda za zmanjšanje števila celic, saj lahko z enkratno levkoferezo vrednosti levkocitov zmanjšamo za 10–70 %. Zaradi hitre mobilizacije celic iz kostnega mozga v periferno kri je njena dolgoročna učinkovitost vprašljiva (5). Pri simpto-

matskih bolnikov različni hematološki centri za začetek levkofereze uporabljajo arbitrarno določene meje glede na podvrsto levkemije (pri akutni mieloični levkemiji $50\text{--}100 \times 10^9/\text{l}$, pri akutni limfoblastni levkemiji $150 \times 10^9/\text{l}$ in pri kronični limfocitni levkemiji nad $500 \times 10^9/\text{l}$). Če pri bolniku z levkostazo ugotovimo motnje v primarni ali sekundarni hemostazi, nadomeščamo trombocitno plazmo pri številu trombocitov pod $10 \times 10^9/\text{l}$, v primeru aktivne okužbe ali sepse pa pri številu trombocitov pod $20 \times 10^9/\text{l}$. Fibrinogen nadomeščamo pri ravni, nižji od $1,5\text{g/l}$, sveže zmrznjeno plazmo v odmerku $10\text{--}20\text{ ml/kg}$ telesne teže pa uporabljamo, če so podaljšani časi strjevanja krvi.

SINDROM TUMORSKE LIZE

Sindrom tumorske lize je posledica hitrega obrata in razpada tumorskih celic ter nastopi bodisi spontano bodisi kot posledica zdravljenja. Ob veliki masi malignih celic in že obstoječi ledvični okvari je verjetnost nastanka tumorske lize večja (1). Izhodiščno povečana vrednost sečne kisline in laktatne dehidrogenaze (LDH) sta dodatna neugodna napovedna dejavnika. Z uporabo novejših in bolj učinkovitih tarčnih bioloških zdravil, kot so obinutuzumab (protitelo anti-CD 20), blinatumumab (protitelo anti-CD3 in CD19) ter venetoklaks (inhibitor BCL 2), je verjetnost tumorske lize še večja. Laboratorijsko sindrom opredeljujejo povečane vrednosti sečne kisline ($\geq 476\text{ }\mu\text{mol/l}$), kalija ($\geq 6,0\text{ mmol/l}$) in fosfata ($\geq 1,45\text{ mmol/l}$) ter zmanjšana vrednost kalcija ($\leq 1,75\text{ mmol/l}$) oziroma 25-odstotna sprememba glede na začetno vrednost. Klinično sindrom opredelimo s pojavom vsaj enega od sledečih stanj – s poslabšanjem ledvičnega delovanja, motnjami srčnega ritma in nevrološkimi okvarami. Vzrok akutne ledvične okvare so toksičnost sečne kisline za ledvične tubule, odlaganje precipitativ kalcija in fosfata, vazokonstrikcija in motena avtoregulacija. Obstajajo štiri stopnje sindroma tumorske lize, ki se razlikujejo glede na prizadetost organskih sistemov (Tabela 1).

Tabela 1. Stopnje sindroma tumorske lize (6).

Vrsta zapleta	Stopnja					
	0	1	2	3	4	
ledvična okvara	$\leq 1,5$ -kratno povečanje vrednosti kreatinina	1,5-kratno povečanje vrednosti kreatinina	$> 1,5$ - do 3,0-kratno povečanje vrednosti kreatinina	$> 3,0$ - do 6,0-kratno povečanje vrednosti kreatinina	$> 6,0$ -kratno povečanje vrednosti kreatinina	smrt
aritmije	brez	ukrepanje ni potrebno	neurgentno ukrepanje	simptomatska aritmija	življenje ogrožajoča aritmija	smrt
epileptični napadi	brez	-	kratek nadzorovan epileptični napad	epileptični napadi z motnjo zavesti	pogosti nenadzorovani epileptični napadi	smrt

Sindrom tumorske lize preprečimo in zdravimo z intenzivnim parenteralnim hidriranjem (npr. z raztopino $0,9\text{ }\%$ NaCl $100\text{--}200\text{ ml/h}$) in z vzpostavitvijo zadostnih dnevni diurez ($2\text{--}3\text{ l}$), ki jih lahko spodbujamo z diuretikom zanke (furosemid), popravo elektrolitskih motenj ter zmanjšanjem serumske vrednosti sečne kisline. Alopurinol vrednosti sečne kisline ne zniža, a prepreči nastajanje nove, saj blokira encim ksantin oksidazo, ki katalizira oksidacijo ksantina in hipoksantina v sečno kislino. Vrednost sečne kisline zmanjša šele po $1\text{--}3$ dneh. Če moramo vrednosti zmanjšati takoj, uporabimo rasburikazo, urat oksidazo, ki pretvarja sečno kislino v topni produkt allantoin. Odmerek je $15\text{--}20\text{ mg/kg}$. Zaradi nevarnosti nastanka he-

molize je rasburikaza kontraindicirana pri bolnikih s pomanjkanjem encima glukoza-6-fosfat dehidrogenaza. Alkalizacijo urina zaradi nevarnosti povečanega odlaganja kalcijevega fosfata in poslabšanja ledvične okvare kljub večji topnosti sečne kisline odsvetujemo. Pred nado-meščanjem kalcija moramo popraviti raven serumskega fosfata. Pri anuriji s hipervolemijo, simptomatski hipokalcemiji in hiperkalemiji svetujemo zdravljenje s hemodializo (7).

DIFERENCIACIJSKI SINDROM

Akutna promielocitna levkemija (APL) je bila v preteklosti razvrščena v skupino M3 po klasifikaciji FAB (*angl.* French-American-British classification), po sedanji klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije pa je opredeljena s prisotnostjo fuzijskega gena PML-RAR alfa in translokacijo kromosomov 15;17 (8). Zdravimo jo s kombinacijo transretinojske kisline in kemoterapije. Ob tem moramo biti posebej pozorni na zakasnjene posledice zdravljenja s transretinojsko kislino, ki povzroči dozorevanje malignih promielocitov v bolj zrele oblike celic, pri čemer lahko pride do citokinske nevihte. Klinična slika se največkrat razvije med 2. in 21. dnevom zdravljenja, praviloma pri bolnikih z izhodiščno velikim številom levkocitov. Bolnik ima lahko povečano telesno temperaturo, akutno dihalno odpoved, plevralne in perikardialne izlive, ledvično okvaro in hipotenzijo (9). Diferenciacijski sindrom je življenje ogrožajoče stanje, zato je pomembno, da ga prepoznamo in ga takoj pričnemo zdraviti z deksametazonom v odmerku 10 mg/12 ur. Pri bolnikih z APL, ki jih ob postavitvi diagnoze razvrstimo v skupino z visokim tveganjem (z vrednostjo levkocitov nad $10 \times 10^9/l$), ob začetku zdravljenja preventivno dodamo deksametazon. Dodaten zaplet zdravljenja s transretinojsko kislino je lahko stanje pseudotumor cerebri, ki nastane kot posledica povečanega znotrajlobanjskega tlaka ter se kaže z motnjami vida, glavobolom in bruhanjem. Ob ukinitvi zdravljenja stanje največkrat spontano izzveni.

FEBRILNA NEVTROPENIJA

Febrilno nevtropenijo opredeljujejo povišana telesna temperatura nad $38,3^\circ \text{C}$ oziroma dve zaporedni meritvi nad 38°C v dveh urah pri bolnikih z absolutno vrednostjo nevtrofilnih granulocitov pod $0,5 \times 10^9/l$. Večino protokolov, ki ji uporabljamo pri zdravljenju akutnih levkemij in agresivnih limfomov, uvrščamo v skupino z visoko napovedno verjetnostjo za podaljšano obdobje nevtropenije. Pojavnost febrilne nevtropenije pri standardni kemoterapiji ocenjujejo na 8–10 primerov na 1000 bolnikov, a je pri intenzivni kemoterapiji mnogo višja in se pri akutni mieloični levkemiji približa celo 90 %. Dodatni dejavniki tveganja febrilne nevtropenije so bakteriemija, možni lokalni vzroki okužbe (mukozitis, pljučnica, celulitis), pridružene kronične bolezni in srčno-žilne bolezni ter napredovala osnovna krvna bolezen. Za primarno protimikrobno profilakso pri hematoloških bolnikih z visokim tveganjem podaljšane obdobja nevtropenije uporabljamo fluorokinolone (npr. levofloksacin v odmerku 500 mg dnevno), s katerimi preprečujemo predvsem okužbe s po Gramu negativnimi bakterijami, kot sta *Pseudomonas aeruginosa* in *Klebsiella pneumoniae*. Dodatno priporočamo profilaktično antimikotično zdravljenje z azoli (posakonazol ali flukonazol). Primarno profilakso z rastnimi dejavniki za granulocite uporabljamo po kemoterapiji pri agresivnih limfomih in akutni limfoblastni levkemiji. Pri akutni mieloični levkemiji jo uporabljamo redkeje, pogosteje pri kon-solidacijskih krogih kemoterapije, ko je bolezen že zamejena, ali izjemoma v času indukcijskega zdravljenja pri neobvladanih okužbah, ki ogrožajo bolnikovo življenje. Ob pojavu febrilne nevtropenije moramo takoj uvesti zdravljenje s širokospektralnim parenteralnim antibiotikom. Na Kliničnem oddelku za hematologijo je antibiotik izbire piperacilin/tazobaktam v od-

merku 4,5 g/8 ur. Glede na podatke raziskav so primerljivo učinkoviti tudi drugi širokospektralni, proti psevdomonasu delujoči antibiotiki, kot so cefalosporini (ceftazidim in cefepim) in karbapenemi (imipenem in meropenem). Če ima bolnik mukozitis ali vstavljen centralni venski kateter in po 48 urah zdravljenja ni dobrega kliničnega odziva, v zdravljenje dodamo antibiotik, ki deluje širše proti po Gramu pozitivnim bakterijam (npr. vankomicin, alternativno teikoplanin ali linezolid). Zdravljenje z makrolidnimi antibiotiki je smiselno ob sumu na atipične povzročitelje, kot sta *Legionella* in *Mycoplasma pneumoniae*. Pri zdravljenju akutne limfoblastne levkemije uporabljamo visoke odmerke kortikosteroidov, zato moramo pomisliti tudi na možnost pojava okužb s povzročiteljem *Pneumocystis pneumoniae*, ki jih zdravimo s trimetoprimom/sulfametoksazolom.

Če febrilna nevtropenija kljub antibiotičnemu zdravljenju vztraja 5 dni, v zdravljenje empirično dodamo še antimikotik, ki deluje tudi proti plesnim (*Aspergillus* sp. in *Fusarium* sp.). V to skupino uvrščamo ehinokandine, vorikonazol in liposomski amfotericin (10,11).

ZAKLJUČEK

Za ustrezno obravnavo in preživetje bolnikov z akutnimi levkemijami in agresivnimi limfomi je izjemno pomembno, da nujna stanja v levkocitni vrsti hitro prepoznamo in jih takoj pričnemo pravilno zdraviti.

LITERATURA

1. Zuckerman T, Ganzel C, Tallman MS, Rowe JM. How I treat hematologic emergencies in adults with acute leukemia. *Blood* 2012;120:1993–2002.
2. Pastore F, Pastore A, Wittmann G, Hiddemann W, Spiekermann K. The role of therapeutic leukapheresis in hyperleukocytotic AML. *PloS One* 2014;9:e95062.
3. Röllig C, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Blood* 2015;125:3246–52.
4. Porcu P, Cripe LD, Ng EW, Bhatia S, Danielson CM, Orazi A, McCarthy LJ. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leuk Lymphoma* 2000;39:1–18.
5. Korkmaz S. The management of hyperleukocytosis in 2017: Do we still need leukapheresis? *Transfus Apher Sci* 2018;57: 4–7.
6. Coiffier B, Altman A, Pui C-H, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008;26:2767–78.
7. Howard SC, Trifilio S, Gregory TK, Baxter N, McBride A. Tumor lysis syndrome in the era of novel and targeted agents in patients with hematologic malignancies: a systematic review. *Ann Hematol* 2016;95:563–73.
8. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 19 2016;127:2391–405.
9. Larson RA. Initial treatment of acute promyelocytic leukemia in adults. Dosegljivo 12.08.2019 na URL: <https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-acute-promyelocytic-leukemia-in-adults>.
10. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, idr. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2016;27:Suppl N:111–8.
11. Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, Duarte RF, Kibbler CC, Ljungman P, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:3221–30.

NUJNA STANJA V HEMOSTAZI

Emergencies in haemostasis

KARLA RENER, GAJA CVEJIĆ VIDALI

IZVLEČEK

Bolnika s spontano krvavitvijo brez znane motnje v hemostazi obravnavamo stopenjsko. Ključni sta temeljita anamneza o pričetku in obliki krvavitve ter anamneza morebitne predhodne hemoragične diateze. Glede na vse večji spekter zdravil, ki motijo hemostazo, je zelo pomembna anamneza prejetanja zdravil, saj ni redko, da bolniki ne poznajo njihovega vpliva na strjevanje krvi. Bolnika natančno pregledamo, poiščemo izvor krvavitve in ocenimo tip krvavitve. Sam fenotip krvavitve nam da vpogled v možno motnjo strjevanja, ki je na ravni primarne hemostaze drugačna kot na ravni sekundarne hemostaze. Včasih je motnja kompleksna na ravni celotne hemostaze. Krvna slika in osnovni testi hemostaze vodijo k nadaljnjemu specifičnemu diagnosticiranju. V prispevku poudarjamo pridobljene motnje v hemostazi, ki lahko pomenijo nujno stanje, zato je hitro diagnosticiranje ključno za pravilno obravnavo.

Ključne besede: pridobljene motnje strjevanja krvi, imunska trombocitopenija, pridobljena hemofilija, trombotična trombocitopenična purpura, diseminirana intravaskularna koagulacija, s heparinom povzročena trombocitopenija.

ABSTRACT

Patients with spontaneous haemorrhage without known history of haemostatic disorder are treated stepwise. A thorough history of the onset and form of hemorrhage and a past history of possible hemorrhagic diathesis are crucial. Given the growing spectrum of haemostasis-disrupting drugs, a history of medication is very important, as it is not uncommon for patients to be unaware of the effect of drugs on clotting. The patient is examined closely, the source and type of the bleeding is evaluated. The bleeding phenotype itself gives us the first insight into a probable clotting disorder that is different at the level of primary than secondary hemostasis. Sometimes the disorder can be complex. Blood picture and basic tests of hemostasis are a guide to further specific diagnostics. The paper focuses on acquired haemostasis disorders, which may indicate an emergency and their rapid diagnosis is crucial for proper treatment.

Keywords: acquired haemostatic disorder, immune thrombocytopenia, acquired hemophilia, thrombotic thrombocytopenic purpura, disseminated intravascular coagulation, heparin-induced thrombocytopenia.

UVOD

Hemostaza je preplet natančno uravnavanih procesov, ki kri v žilah ohranjajo v tekoči obliki (1). V fizioloških razmerah vzdržujejo integriteto žilne stene, ob poškodbi pa poskrbijo za na-

stanek krvnega strdka, ki je omejen na mesto poškodbe žile. Sistem hemostaze sestavljajo žilna stena, trombociti, koagulacijske in fibrinolitične beljakovine ter zaviralci koagulacije in fibrinolize. Za lažje razumevanje si hemostatske procese predstavljamo kot sosledje dogodkov, čeprav ti procesi in vivo potekajo hkrati. Sprva na mestu endotelne poškodbe pride do kontrakcije žilne stene, adhezije in agregacije trombocitov ter tvorbe trombocitnega strdka (primarna hemostaza). Nato se aktivira koagulacijska kaskada, ki vodi v nastanek trombina in učvrstitev trombocitnega strdka s fibrinskimi nitmi (sekundarna hemostaza). Zaščitni mehanizmi zaviralcev strjevanja krvi omejujejo nastajanje strdka v fizioloških okvirih, procesi fibrinolize pa kasneje, ko je poškodba endotela zaceljena, pričnejo z odstranjevanjem strdka.

Prepoznavna motenj v hemostazi se prične z natančno anamnezo, ki mora poleg aktualne anamneze vsebovati tudi preteklo in družinsko anamnezo ter anamnezo prejemanja zdravil. Sledi temeljit klinični pregled z oceno krvavitve, pri katerem ne smemo pozabiti na pregled celotne kože in sluznic. Motnje na ravni primarne in sekundarne hemostaze se kažejo z različnim fenotipom krvavitve (Tabela 1).

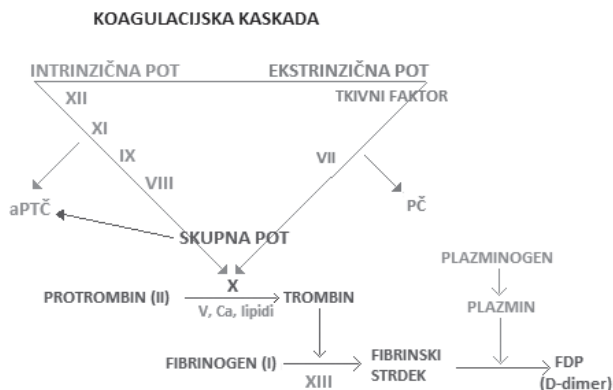
Tabela 1. Klinične značilnosti motenj v strjevanju krvi (2).

Značilnosti krvavitve	Tip motnje strjevanja krvi	
	primarna hemostaza	sekundarna hemostaza
mesto krvavitve	kožno-sluznične (ustna sluznica, nosna sluznica, prebavila, menoragija, hematurija)	globoka tkiva (sklepi, mišice) ali mehka tkiva
petehije	pogoste	redke
ekhimoze	manjše in površinske	lahko obsežne
obsežna krvavitev po manjšem vrezu	da	ne
obsežna krvavitev med operacijo ali invazivnim posegom	pogosto takojšnja; odvisna od stopnje trombocitopenije	pogosto med posegom; neredko zakasnjena krvavitev

Glede na anamnezo in klinični pregled lahko že sodimo o morebitnem vzroku krvavitve. Sledi laboratorijsko diagnosticiranje, ki v začetni obravnavi zajema osnovne teste hemostaze. Ti vključujejo krvno sliko z vrednostmi trombocitov, aktiviran parcialni tromboplastinski čas (aPTČ), protrombinski čas (PČ/INR), koncentracijo fibrinogena in vrednost D-dimerja (3). Pri opredeljevanju motenj so pomembni še trombinski čas (TČ) in zapiralni časi. Poleg števila trombocitov je pomembna tudi njihova funkcija, saj imajo stanja z motenim delovanjem trombocitov prav tako klinično sliko okvare primarne hemostaze. Vrednost trombocitov je pri teh normalna, zapiralni časi pa so podaljšani.

Z aPTČ merimo aktivnost faktorjev intrinzične in skupne poti koagulacije. Podaljšan je pri pomanjkanju faktorjev VIII, IX, XI in XII (intrinzična pot), pri zdravljenju s heparinom ter ob prisotnosti lupusnih antikoagulantov. Slednji preiskavo zgolj motijo in niso povezani z večjim tveganjem krvavitve. S PČ merimo ekstrinzično pot, v kateri sodelujejo faktorji VII, X, V in II ter fibrinogen. Največkrat je motena ob zdravljenju z antagonistom vitamina K. Za dobro strjevanje je ključna dovoljšna količina fibrinogena, zato ga moramo meriti. Ob nastanku dovoljšne količine trombina, ki cepi fibrinogen v fibrin, se strdek učvrsti. Ko strdek ni več potreben, prične prevladovati proces fibrinolize, v katerem nastajajo različni produkti fibrinolize. V klinični praksi določamo vrednost D-dimerja.

Na Sliki 1 prikazujemo poenostavljeno shemo koagulacijske kaskade.



Slika 1. Poenostavljena shema koaguacijske kaskade.

Legenda: aPTČ – aktiviran parcialni tromboplastinski čas, PČ – protrombinski čas, FDP – produkti razgradnje fibrinogena.

URGENTNE MOTNJE NA RAVNI PRIMARNE HEMOSTAZE

Motnje na ravni primarne hemostaze imajo praviloma drugačen klinični fenotip kot motnje na ravni sekundarne hemostaze (Tabela 1). Primarna hemostaza je motena pri okvari žilne stene, ob trombocitopeniji ali moteni funkciji številčno sicer zadostne količine trombocitov. O trombocitopeniji govorimo, ko je število trombocitov pod $150 \times 10^9/l$. Pri vrednosti trombocitov pod $20 \times 10^9/l$ govorimo o hudi trombocitopeniji, pri kateri se zelo poveča tveganje spontanih krvavitev.

Diferencialno diagnostične možnosti trombocitopenije so široke in jih predstavljamo v Tabeli 2. V naboru vzrokov moramo ob zmerni oz. hudi trombocitopeniji presoditi, ali je morda v ozadju katero od nujnih stanj, kot so diseminirana intervaskularna koagulacija (DIK), trombotična mikroangiopatija (trombotična trombocitopenična purpura (TTP)/hemolitično-uremični sindrom (HUS)) in s heparinom povzročena trombocitopenija (HIT). Vrednosti trombocitov pod $10 \times 10^9/l$ so značilne za imunske trombocitopenije (ITP).

Tudi številna zdravila lahko motijo delovanje trombocitov (npr. antiagregacijska zdravila, nesteroidna protivnetna zdravila), klinično pa so lahko prisotna bolezenska stanja, ob katerih prav tako pričakujemo moteno delovanje (uremija).

Imunska trombocitopenija (ITP) je avtoimunska bolezen. Nastanek trombocitopenije je povezan s protitelesi povzročeni uničenjem trombocitov in okrnjeno tvorbo novih megakariocitov. Bolniki nujno pomoč poiščejo zaradi petehij po koži udov, epistaks ter krvavitev iz prebavil, rodim in drugih krvavitev. V krvni sliki značilno najdemo izolirano trombocitopenijo, v testih strjevanja krvi pa ni drugih odstopanj. Za postavitev diagnoze ni specifičnega testa, pomembno je, da izključimo druge vzroke trombocitopenije. Bolezen neredko sproži virusna okužba zgornjih dihal. Pri kliničnem pregledu ne smemo pozabiti na pregled ustne sluznice, kjer so lahko prisotni znaki krvavitev (t. i. vlažna purpura, ki je povezana z večjim tveganjem znotrajmožganske krvavitve). Bolniki imajo praviloma hudo trombocitopenijo, navadno pod $10 \times 10^9/l$, zato je potrebna nujna obravnava.

Že v urgentni ambulanti uvedemo zdravljenje s kortikosteroidi, in sicer z deksametazonom v odmerku 40 mg, s katerim nadaljujemo 4 dni. Pri mokri purpuri dodamo intravaskularne imunoglobuline (IVIg). Za boljši nadzor nad krvavitvami uvedemo še antifibrinolitik, traneksamski kislino v odmerku 500 mg na 6–8 ur intravensko ali per os. Slednja je kontraindicirana pri hematuriji. Razen pri življenju ogrožajoči krvavitvi bolnikov z ITP ne zdravimo s trombocitno plazmo. Vse bolnike, ki ob trombocitopeniji krvavijo ali imajo hudo stopnjo trombocitopenije (pod $20 \times 10^9/l$), zdravimo v bolnišnici. Če ima bolnik višje vrednosti trombocitov in je brez znakov krvavitve, lahko diagnosticiranje in zdravljenje vodimo ambulantno.

Tabela 2. Diferencialno diagnosticiranje trombocitopenije.

Vzroki trombocitopenije		
motnje nastajanja trombocitov	primarna hemostaza	sekundarna hemostaza
• mielosupresivno zdravljenje • pomanjkanje vitamina B12 ali folne kisline • primarne bolezni KM • toksični vpliv alkohola na KM • zasevki v kosteh • okužbe z mielosupresivnimi virusi • prirojene trombocitopenije • imunska trombocitopenija	• primarna ITP • sekundarna ITP (sistemske vezivnotkivne bolezni, virusne okužbe itd.) • DIK • TTP/HUS • hude okužbe/sepsa • aloimunska trombocitopenija (posttransfuzijska purpura) • HIT • z zdravili povzročena trombocitopenija	• portalna hipertenzija • infiltrativne bolezni vranice

Legenda: Tr – trombociti, KM – kostni mozeg, ITP – imunska trombocitopenija, TTP – trombocitna trombocitopenična purpura, DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija, HIT – s heparinom povzročena trombocitopenija.

S heparinom povzročena trombocitopenija (HIT) je imunsko pogojeno dogajanje, ki je posledica vnosa heparina, pogosteje nefrakcioniranega kot nizkomolekularnega, v terapevtske ali profilaktične namene (5). Značilna je trombocitopenija, lahko s pridruženimi arterijskimi ali/in venskimi trombozami brez krvavitev. Trombocitopenija se najpogosteje pojavi 5–10 dni po začetku zdravljenja s heparinom. Značilno je zmanjšanje števila trombocitov pod $150 \times 10^9/l$ oz. zmanjšanje za več kot 50 % izhodiščne vrednosti. Točkovnik 4T, s katerim ocenimo verjetnost HIT, predstavljamo v Tabeli 3 (1).

Tabela 3. Ocena klinične verjetnosti pri sumu na HIT (v točkah): 6–8 velika, 4–5 srednja, 0–3 majhna (1).

Točke	0	1	2
trombocitopenija	zmanjšana vrednost Tr za < 30 % ali najnižja vrednost Tr < $10 \times 10^9/l$ krvi	zmanjšana vrednost Tr za 30–50 % ali najnižja vrednost Tr $10–19 \times 10^9/l$ krvi	zmanjšana vrednost Tr za > 50 % in najnižja vrednost Tr $\geq 20 \times 10^9/l$ krvi
čas nastanka	< 4 dni; brez predhodne izpostavljenosti heparinu	> 10 dni; po enem dnevu, če je predhodna izpostavljenost pred 30–100 dnevi	5–10 dni; po enem dnevu, če je predhodna izpostavljenost pred < 30 dnevi
tromboza ali druge posledice	brez simptomov	napredovanje tromboze, sum na trombozo (brez dokaza), kožni eritem	dokazana tromboza, kožna nekroza na mestu dajanja
drugi verjetni vzroki trombocitopenije	prisotni	možni	odsotni

Ob srednji ali visoki predtestni verjetnosti HIT takoj prekinemo vnos heparina, uvedemo zdravljenje z neheparinskim antikoagulacijskim zdravilom ter izpeljemo laboratorijske diagnostične preiskave za potrditev HIT. Antikoagulacijsko zdravljenje, ki ga pri nas uporabljamo po ukinitvi heparina, sta navadno fondaparin in bivalirudin (6).

URGENTNE MOTNJE NA RAVNI SEKUNDARNE HEMOSTAZE

Motnje v sekundarni hemostazi se kažejo s spontanimi krvavitvami v mehka tkiva, sklepe in telesne votline, vključno z znotrajmožgansko krvavitvijo. Značilno je, da se po poškodbi lahko pojavijo z zakasnitvijo (1). V vsakodnevni praksi se najpogosteje srečujemo z iatrogenimi motnjami (antikoagulacijska zdravila). Indikacije in nabor zdravil, ki se vpletajo v sekundarno hemostazo, se z leti povečuje, zato je zelo pomembno, da pri obravnavi krvavitve v urgentni ambulanti natančno preverimo prejetje zdravil. Pridobljene motnje sekundarne hemostaze, ki so nujno stanje (npr. pridobljena hemofilija), so zelo redke, zato je zelo pomembno, da pomislimo nanje, saj zahtevajo specifično obravnavo.

Pridobljena hemofilija (PH) je avtoimunska bolezen, ki jo povzročajo protitelesa proti enemu od faktorjev strjevanja krvi, najpogosteje proti faktorju VIII (7). Protitelesa imajo lastnost inhibitorja, njihov nastanek je v 50 % povezan z maligno boleznijo, avtoimunske boleznijo, nosečnostjo, okužbo in zdravili. Pri ostali polovici bolnikov ozadja pogosto ne uspemo opredeliti. Zbolevajo tako ženske kot moški, ki v anamnezi sicer nimajo znane motnje v strjevanju krvi. Za PH so značilne obsežne kožno-sluznične krvavitve, redko krvavitve v mišice in sklepe, kot jih poznamo pri prirojeni hemofiliji. V krvni sliki je navadno prisotna posthemoragična normocitna anemija. Ključna laboratorijska najdba, ob kateri posumimo na PH, je izolirano podaljšan aPTČ. S specialnimi preiskavami nato določimo ravni faktorja VIII ali IX, ki so običajno močno znižane, ter protitelesa proti faktorju strjevanja, s katerimi potrdimo diagnozo. Raven manjkajočega faktorja ne odraža resnosti krvavitve, kot velja za prirojeno hemofilijo. Zdravljenje je dvosmerno. Pomembno je, da zaustavimo akutno krvavitve, pri čemer uporabljamo t. i. obvodna zdravila, saj gre za avtoimunske bolezen, pri kateri nadomeščanje manjkajočega faktorja ni učinkovito. Pri nas je na voljo rekombinantni aktivirani FVII (NovoSeven®), ki ga dajemo v odmerku 90 µg/kg TT intravensko, in ga lahko kombiniramo z antifibrinolitičnim, traneksamično kislino (razen pri hematuriji). V poštev pride tudi koncentrat aktiviranega protrombinskega kompleksa (FEIBA®). Na drugi strani pa moramo zaradi avtoimunske narave bolezni uvesti imunosupresivno zdravljenje; navadno pričnemo z metilprednizolonom v odmerku 1 mg/kg TT.

Medtem ko je prirojena von Willebrandova bolezen najpogostejša motnja v hemostazi, je **pridobljena von Willebrandova bolezen (vWB)** veliko redkejša (8). Nižjo vrednost von Willebrandovega faktorja (vWf) lahko sprožijo številne bolezni. Verjetno najbolj znano stanje z nastankom pridobljene vWB je Heydejev sindrom, pri katerem zaradi zožitve aorte pride do proteolize vWf in nastanka krvavečih angiodisplazij črevesa. Zdravljenje pridobljene vWB primarno temelji na zdravljenju osnovne bolezni, ki je sprožila nastanek pridobljene vWB. Diagnosticiranje je usmerjeno v odkrivanje hematološke bolezni, avtoimunskih bolezni, bolezni zaklopov in delovanje ščitnice.

DRUGE URGENTNE MOTNJE

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP) je redka in življenje ogrožajoča krvna bolezen. Če je ne odkrijemo in zdravimo, jo spremlja 90-odstotna smrtnost (9). Uvrščamo jo med trombotične mikroangiopatije (TMA). Vsem kliničnim sindromom v sklopu TMA sta skupni trombocitopenija in mikroangiopatična hemolitična anemija (MAHA). Težave, ki bolnika s TTP pripeljejo do urgentne obravnave, so zelo raznolike. Zaradi hude anemije so bolniki utrujeni in bledi. Lahko imajo glavobol, bolečine v trebuhu, slabost z bruhanjem, nevrološke izpade (zmedenost, motnje govora, senzorične motnje, epileptični napadi) in tudi prizadetost dru-

gih organov, zlasti srca. Pri dlje trajajoči TTP se poleg nevroloških motenj lahko pojavita povišana telesna temperatura in akutna ledvična odpoved. Akutna ledvična odpoved je kot glavna bolnikova težava prisotna pri hemolitično-uremičnem sindromu (HUS). HUS je lahko tipičen, če ga spremljata podatek o driski in kasneje določen toksin (*Shigella* ali enterohemoragična *E. coli*) v blatu. Pri atipičnem HUS gre za motnjo na ravni komplemента.

V krvnih izvidih ugotavljamo trombocitopenijo, ki je običajno nižja od $30 \times 10^9/l$, Coombs-negativno hemolitično anemijo, retikulocitozo in zvišano vrednost shizocitov nad 2 %. Med biokemijskimi parametri so ugotavljamo zvišane vrednosti hemolize (povišane vrednosti indirektnega bilirubina in laktatne dehidrogenaze (LDH), znižana raven haptoglobina) ter odstopanja, ki so odvisna od hkratne prizadetosti različnih organskih sistemov (zvišana tropoin in laktat, okrnjeno ledvično delovanje itd.).

Mehanizem nastanka TTP je avtoimunski. Avtoprotitelesa so usmerjena proti ADAMTS13 metaloproteinazi, ki cepi ultradolge multimerne von Willebrandovega faktorja. Ker encim ne deluje, se dolge multimeri, ki so sicer najbolj aktivne, kopičijo v mikrožilju in povzročajo nastanek mikrotrombov s posledično porabno trombocitopenijo. Ob prehodu krvi skozi prizadeto mikročilje pride do trganja in razpadanja eritrocitov, zato nastanejo shizociti, katerih vrednost je nad 2 %. Pri bolniku z vsemi parametri TTP pričnemo s terapevtskimi plazmaferezami še pred potrditvijo diagnoze. Ključno je, da vse diagnostične krvne preiskave opravimo pred prvo plazmaferezo (hemogram s celotno biokemijo, virusni označevalci, ščitnični hormoni, proteinogram, komplement ter določitev ravni ADAMTS13 in protiteles). Z nizko aktivnostjo ADAMTS13 (pod 10 %) in visokim titrom protiteles potrdimo diagnozo. Gre za specialne teste, ki jih izvajajo v specializiranem hematološkem laboratoriju in ne v urgentnem laboratoriju, zato so rezultati izvidov na voljo z zamikom.

Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) je zaplet v poteku številnih bolezenskih stanj, pri katerem pride do sistemske aktivacije koagulacije, odlaganja fibrina in nastanka tromboz v mikrocirkulaciji s posledično hipoksemijo tkiv in ishemijo tarčnih organov. Hkrati se ob sistemskem pojavu tromboz porabljajo trombociti, faktorji strjevanja krvi in proteini fibrinolize, kar vodi v motnjo strjevanja krvi in krvavitve (10). Klinična slika DIK je pestra. Tromboze se pojavijo pogostejše kot krvavitve, ki nastopijo pri vrednostih trombocitov pod $50 \times 10^9/l$. Bolniki z DIK lahko zakrvavijo v trebušno in prsno votlino, lahko se pojavijo znotrajlobanjske krvavitve. Zapora mikrocirkulacije povzroči ishemijo, nekrozo in infarkte. Na koži se pojavijo spremembe v obliki hemoragičnih bul in nekroz, ki so ostro omejene od okolnega tkiva, ter gangrene prstov rok in stopal.

Ocenjujejo, da se DIK pojavi pri tretjini bolnikov s hudo obliko sepse. S pojavom DIK so povezane maligne bolezni, predvsem razsejani adenokarcinomi in limfoproliferativne bolezni. Nastane lahko po poškodbah, opeklinah, obporodnih zapletih in redkeje ob vaskulitisih, jetrnih boleznih, nekrotizirajočem pankreatitisu idr.

Tipičen izvid testov hemostaze pri DIK so trombocitopenija, podaljšan PČ/INR, podaljšan aPTČ, znižana vrednost fibrinogena ter povišana vrednost D-dimerja. S podatkom o podaljšanih časih strjevanja krvi (PČ/INR, aPTČ) izključimo diferencialno diagnostično možnost trombotične mikroangiopatije, trombocitopenije ob septičnem šoku/SIRS in HIT. Vrednost fibrinogena pri hudi sepsi ni povedna, saj je kot reaktant akutne faze vnetja lahko povišana.

Zdravljenje DIK ni usmerjeno h korekciji laboratorijskih izvidov. Nadomeščanje trombocitne plazme, sveže zmrznjene plazme in faktorjev strjevanja krvi je indicirano zgolj pri bolnikih z

aktivno krvavitvijo, pri bolnikih z večjim tveganjem krvavitev in pri bolnikih, ki potrebujejo invazivni poseg. Odločitev o podpornem zdravljenju koagulopatije je zelo odvisna od vzroka in poteka bolezni pri posameznem bolniku. V hematologiji se pogosto srečujemo z izrazitim DIK v sklopu malignih bolezni. Motnja je značilna za akutno promielocitno levkemijo (APL), pri kateri je v ospredju fenotip krvavitev in praviloma zahteva agresivno zdravljenje krvavitev z nadomeščanjem trombocitne plazme, faktorjev strjevanja krvi in antifibrinolitikom. Značilne izvide testov strjevanja krvi pri bolniku z APL in DIK prikazujemo v Tabeli 4.

Tabela 4. Rezultati testov strjevanja krvi pri bolniku z APL in DIK.

Preiskava		Vrednost	Enota	Referenčno območje
PČ	L	0,49	1	0,70–1,30
INR	H	1,57		< 1,3
aPTČ	H	36,7	S	25,9–36,6
fibrinogen	L	1,1	g/l	1,8–3,5
trombinski čas		18,2	S	< 21,0
D-dimer	H	32471	µg/l	do 500

ZAKLJUČEK

Pri obravnavi bolnika s spontano krvavitvijo in brez znane motnje strjevanja krvi, ki ne pre-jema zdravil, ki motijo strjevanje, moramo pomisliti na opisana nujna stanja. Njihovo prepo-znavanje je ključno za pravilno in pravočasno obravnavo. Zaradi zelo nizke pojavnosti neka-terih od opisanih bolezenskih stanj je verjetnost, da se pri svojem delu srečamo s tovrstnimi bolniki majhna, a so velik diagnostični izziv. Na podlagi kliničnega poteka in razpoložljivih preiskav moramo diagnostično obravnavo usmeriti v specialne preiskave, a je največkrat po-trebno ukrepati še pred potrditvijo diagnoze. Ključno je, da ob odstopanjih v klinični sliki in laboratorijskih izvidih pravočasno pomislimo na našete entitete.

LITERATURA

1. Andoljšek A, Anžej Doma S, Preložnik Zupan I, Renner K. Hemostaza. In: Košnik M, Štajer D, eds. Interna medicina. Ljubljana: Medicinska fakulteta; Slovensko zdravniško društvo; Knjigotrštvo Buča; 2018. p.1213–42.
2. Girolami A, Luzzatto G, Varvarikis C, Pellati D, Sartori R, Girolami B. Main clinical manifestations of a bleeding diathesis: an often disregarded aspect of medical and surgical history taking. *Haemophilia* 2005;11:193.
3. Preložnik Zupan I. Kako beremo preiskave strjevanja krvi in kako ukrepamo. In: Fras Z, Poredoš P, eds. Izbrana poglavja iz interne medicine 2018. Stokovna monografija. Ljubljana: Katedra za interno medicine, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, 2018. p. 72-6.
4. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113:2386.
5. Aster RH. Heparin-Induced Thrombocytopenia and Thrombosis. *N Engl J Med* 1995;332:1374–6.
6. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, Crowther M. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e495S.
7. Giangrande P. Acquired hemophilia. Treatment of hemophilia. 2012;38:1–7.
8. Tiede A, Rand JH, Budde U. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 2011;117:6777–85.
9. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2017;129:2836–46.
10. Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood* 2018;131:845–54.

KDAJ V HEMATOLOŠKEM LABORATORIJU IZSLEDEK OPOZARJA NA NUJNO STANJE?

When an abnormal value of hematology laboratory test indicates life-threatening situation?

HELENA PODGORNIK

IZVLEČEK

Kritični rezultati laboratorijskih preiskav lahko kažejo na dogajanje, ki ogroža bolnikovo življenje. V laboratorijski hematologiji razlikujemo med kritičnimi vrednostmi v krvni sliki, ki jih dobimo s hematološkim analizatorjem, in kritičnimi najdbami pri mikroskopskem pregledu krvnega razmaza. Pri zahtevnejših krvnih preiskavah so opredeljeni tudi kritični rezultati genetskih in imunoloških preiskav. Čeprav je v hematologiji nabor kritičnih rezultatov precej poenoten, jih mora vsak laboratorij vendarle najprej določiti sam. To velja zlasti za citarne vrednosti hemograma, ki jih je smiselno prilagoditi zdravstveni ravni in posebnostim naročnika. Pri kritičnih najdbah (blasti, shizociti, paraziti itd.) pa spreminjanje široko sprejetega nabora ni sprejemljivo. Laboratoriji morajo poleg kritičnih rezultatov jasno opredeliti tudi postopek njihovega posredovanja osebju, ki je odgovorno za bolnika. Ti postopki so pogosto podvrženi napakam in nepotrebnim zakasnitvam, ki so ob kritičnih rezultatih nesprejemljivi. Zato moramo predpisane postopke nujno nenehno preverjati in jih izboljševati.

Ključne besede: kritične vrednosti, kritične najdbe, parametri krvne slike.

ABSTRACT

The critical results of laboratory tests are extremely abnormal values that may indicate conditions that are life-threatening for a patient. In laboratory hematology, we distinguish the critical values in the blood picture obtained by a hematological analyzer and the critical findings observed through microscopic examination of blood smears. Critical results of genetic and immunological tests are also identified for more complex blood analysis. Although there is a rather standardized set of critical results in hematology, each laboratory must first determine them. This is especially true for the blood count values, which should be adjusted to the health level and the specificity of ordering physicians. However, in the case of critical findings (blasts, schizocytes, parasites,...), modifying a widely accepted set is not acceptable. Laboratories should clearly define the notification process for communicating critical results to the clinical personnel responsible for the patient's care. These procedures are often prone to errors and unnecessary delays, which are unacceptable at critical results. Therefore, it is imperative that the prescribed procedures be constantly reviewed and improved.

Keywords: critical values, critical results, blood count parameters.

UVOD

Leta 1972 je Lundberg prvi opredelil kritične rezultate preiskav kot tako ekstremna odstopanja, da gre pri bolniku lahko za usodno dogajanje, ki ogroža njegovo življenje, zato je potrebno takojšnje ukrepanje (1). Mnjenja o tem, kateri parametri in kolikšne vrednosti teh parametrov sodijo med kritične, se zelo razlikujejo. Podobno kot v laboratorijski medicini nasploh jih tudi v hematologiji ni zelo veliko. Nekatere vrednosti in najdbe pa so nedvomno kritične, zato jih moramo prepoznati in opredeliti (2).

Zaželeno je, da so kritični rezultati – razen ob utemeljenem razlogu za raznolikost – čim bolj enotni. Predpogoj kakršnega koli poenotenja je vedno standardizacija postopkov in poročanja rezultatov. V mednarodnem prostoru so se predlogi za poenotenje poročanja merskih enot v krvni sliki pojavili pred 30 leti (3). Sledila je standardizacija na različnih področjih laboratorijske hematologije, med drugim tudi standardizacija kritičnih vrednosti (4). V Sloveniji se je projekta poenotenja kritičnih vrednosti lotila delovna skupina za laboratorijsko hematologijo pri Slovenskem združenju za klinično kemijo in laboratorijsko medicino, ki je v skladu z mednarodnimi priporočili oblikovala nabor kritičnih vrednosti in najdb ter jih predlagala slovenskim laboratorijem (5).

Še večja težava kot samo prepoznavanje kritičnih rezultatov je morda izpeljava postopka, ki mora slediti kritičnemu rezultatu. Ta namreč vključuje različne deležnike, zato je izrazito podvržen napakam, ki se v kritičnih okoliščinah ne bi smele dogajati. Ker celovito obvladovanje kritičnih vrednosti in najdb neposredno odraža učinkovitost laboratorija in tudi neposredno vpliva na varnost bolnikov, je vključeno v vrednotenje laboratorijske kakovosti. Dolžnost laboratorija je, da zagotovi, da takšni rezultati pridejo čim prej do naročnika preiskave (6). V večini držav dokumentacijo, ki opredeljuje sporočanje nujnih in kritičnih rezultatov izvidov naročniku, zahtevajo akreditacijski postopki, v Sloveniji pa jo v 11. členu določa »Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za izvajanje preiskav na področju laboratorijske medicine« (7). Ustreznost predpisanih postopkov in njihovo izvajanje mora laboratorij nenehno preverjati.

KRITIČNI REZULTATI IN PREISKAVE V SPLOŠNI LABORATORIJSKI HEMATOLOGIJI

Nabor kritičnih vrednosti hemograma, ki zahtevajo takšno ukrepanje, je odvisen od populacije preiskovancev in zdravstvene ravni (8). Zato je smiselno, da laboratorij nabor kritičnih vrednosti in najdb opredeli v dogovoru z naročniki. Med izsledki krvne slike razlikujemo številčne vrednosti, ki jih dobimo z analizatorjem, ter morfološke posebnosti, ki jih opazimo pri mikroskopskem pregledu krvnega razmaza. Pri opredelitvi kritičnih vrednosti je pomembno, za katero območje gre glede na okvirne referenčne meje. Lahko sta opredeljeni zgornja in spodnja kritična vrednost, lahko le ena od njiju. Pri tem je seveda ključno, kakšne so klinične posledice odstopanj. Pri parametrih krvne slike imajo laboratoriji večkrat opredeljene spodnje kot zgornje vrednosti.

Številčno koncentracijo levkocitov in nevtrofilcev večina medicinskih laboratorijev uvršča med parametre, za katere imajo opredeljene kritične vrednosti (8). Oba parametra sta ključna za prepoznavanje ogrožujočih okužb oziroma krvnih bolezni. Dodatna parametra, ki imata praviloma tudi določene kritične meje, sta koncentracija hemoglobina ter številčna koncentracija trombocitov. Pri nevtrofilcih (sepsa) in trombocitih (spontane krvavitve) je usodnejše,

če so vrednosti pod spodnjo mejo, zato je delovna skupina Slovenskega združenja za klinično kemijo in laboratorijsko medicino priporočila uporabo podobnih vrednosti, kot jih navajamo v Tabeli 1, izpustila pa zgornje vrednosti za nevtrofilce in trombocite (5). Pri levkocitih je zaradi okužb in krvnih bolezni večkrat presežena zgornja meja. Največkrat uporabljane vrednosti za poročanje kritičnih rezultatov za krvno sliko prikazujemo v Tabeli 1, nekateri laboratoriji pa imajo kot kritično opredeljeno tudi pancitopenijo (2).

Tabela 1. Odločitvene meje za številčne parametre krvne slike (2).

Parameter	Spodnja kritična vrednost	Zgornja kritična vrednost
levkociti (*10 ⁹ /l)	1	100
nevtrofilci (*10 ⁹ /l)	0,5	50
hemoglobin (g/l)	70	200
trombociti (*10 ⁹ /l)	20–50	1000

Za vse kritične vrednosti in najdbe velja, da njihov pojav sam po sebi ne zadošča za to, da ga opredelimo kot kritičnega. Ključno je namreč, v kakšnem kliničnem kontekstu se izsledek pojavi. Tako avtomatizacija izvajanja preiskav kot tudi uvajanje informacijske tehnologije v vlogi preverjanja rezultatov sta bistveno pripomogla k hitrejšemu prepoznavanju izsledkov preiskav, ki sodijo med kritične. Hkrati pa prihaja do naraščanja števila podatkov, ki jih vse težje obvladamo (2). Prepogosto poročanje o vrednostih, ki v kliničnem kontekstu niso zaskrbljujoče, lahko namreč vodi v poplavo irelevantnih informacij ter v spregled resnično kritičnih. Ker v laboratorijih razpolagamo z omejenim naborom informacij o bolniku, si pomagamo s pogojem, da odstopanje pri bolniku zaznamo prvič. Pojem »prvič« vključuje odstopanja pri bolniku, ki ga še nismo obravnavali, ali če rezultat za isti parameter še ni nikoli odstopal. Laboratoriji vse navedene pogoje preverjajo sami, dodatno pa z ustreznimi programskimi orodji lahko opredelijo tudi dopustne oziroma kritične odmike od predhodnih vrednosti (preverjanja delta).

Odstopanja citarnih vrednosti hemograma, zlasti kritična, narekujejo mikroskopski pregled krvnega razmaza. Mikroskopski pregled je potreben tudi zaradi t. i. sumljivih opozoril, ki jih izda hematološki analizator. Pregled razmaza lahko razkrije najdbe, ki še bolj od številčnih vrednosti zahtevajo neposredno predajo informacije napotnemu zdravniku, ker so neposredno povezane z nekaterimi nujnimi stanji (Tabela 2).

Tabela 2. Kritične najdbe v krvnem razmazu in z njimi povezana nujna stanja.

Najdba	Celična vrsta	Pogoj	Povezano stanje
blasti	levkocitna	vedno	akutna levkemija
promielociti	levkocitna	najdba brez sklenjenega pomika v levo	akutna promielocitna levkemija
plazmatke	levkocitna	> 20 %	plazmacelična levkemija
shizociti	eritrocitna	> 1 % ob trombocitopeniji in anemiji	trombotična mikroangiopatija
paraziti	eritrocitna, levkocitna in zunajcelično	vedno	malaria in druge okužbe
bakterije	levkocitna in zunajcelično	vedno	sepsa

KRITIČNE VREDNOSTI IN NAJDBE PRI ZAHTEVNEJŠIH PREISKAVAH V HEMATOLOGIJI

Medtem ko kritične vrednosti in najdbe v splošni laboratorijski hematologiji zadevajo vse naročnike, so izsledki zahtevnejših hematoloških preiskav ključni predvsem za specialiste hematologe. Kritični rezultati, ki jih navajamo v Tabeli 3, so takšni zaradi takojšnjega začetka oziroma izbire ustreznega zdravljenja. Predhodno osebno poročanje rezultatov pri teh preiskavah je pomembno predvsem zato, ker so časi do izdaje izvida pri teh preiskavah daljši, zato moramo zagotoviti, da ne bodo spregledani.

Tabela 3. Kritične najdbe pri zahtevnejših hematoloških preiskavah.

Najdba	Metoda	Povezano stanje	Razlog za posredovanje
značilen imunofenotip	pretočna citometrija	akutna promielocitna levkemija	uvedba takojšnjega zdravljenja (ATRA)
značilen imunofenotip	pretočna citometrija	Burkittov limfom	uvedba takojšnjega zdravljenja
fuzijski gen <i>PML-RARA</i>, translokacija t(15;17)	PCR FISH kariotipizacija	akutna promielocitna levkemija	uvedba/prekinitiv zdravljenja
fuzijski gen <i>BCR-ABL1</i>, translokacija t(9;22)	PCR FISH kariotipizacija	akutna limfoblastna levkemija	uvedba zdravljenja s TKI
mutacija v genu <i>FLT3</i>	PCR	akutna mieloblastna levkemija	uvedba zdravljenja (zaviralci <i>FLT3</i>)

Legenda: ATRA – all trans retinojska kislina, TKI – zaviralci tirozin kinaze.

Akutna promielocitna levkemija je zaradi kritičnega začetnega poteka bolezni in hkrati zaradi velike verjetnosti uspešnega zdravljenja ob njenem pravočasnem prepoznavanju podvrsta levkemije, na katero smo na vseh ravneh zdravstva najbolj pozorni. Tako osamljena najdba promielocitov (Tabela 2) kot značilen imunofenotip sta kritična za takojšnjo uvedbo specifičnega zdravljenja. Redkeje se zgodi, da tako citomorfološko kot imunofenotipsko APL ne prepoznamo. Tedaj je kritična šele najdba fuzijskega gena *PML-RARA*. Tudi izključitev tega gena uvrščamo med kritične izsledke, ker se zdravljenje praviloma začne že na osnovi rezultatov predhodnih preiskav, potrditev dokončne diagnoze pa je izključno na ravni genetike. Zaradi agresivnosti poteka bolezni med kritične najdbe sodi tudi imunofenotip, ki kaže na *Burkittov limfom*. Fuzijski gen *BCR-ABL1* oziroma translokacija t(9;22)(q34;q22) pri akutni limfoblastni levkemiji oziroma mutacija v genu *FLT3* pri akutni mieloblastni levkemiji sta ključna za uvedbo zdravljenja z zaviralci tirozin kinaze (TKI) oziroma *FLT3*. Ta rezultata javljamo osebno predvsem zato, da pravočasno uvedemo dodatno tarčno zdravljenje. Nova tarčna zdravljenja bodo tudi v prihodnje vplivala na opredelitev novih kritičnih rezultatov.

UKREPI OB POJAVU KRITIČNEGA REZULTATA

Ko je na laboratorijski strani povsem preverjeno, da je določen rezultat kritičen, se prične postopek, ki je tako kot njihov nabor nedvoumno (pisno) opredeljen in določa, kdo, komu, na kakšen način in v kolikšnem času posreduje rezultat. Velika večina laboratorijev posreduje kritičen podatek telefonsko in pri tem zahteva ponovitev prejete informacije. Ker je ta način zelo zamuden, bi bilo smiselno bolj izkoristiti nove tehnologije, ki omogočajo tudi potrditev prejema rezultatov. Tako bi bistveno razbremenili laboratorij pri iskanju ustreznega prejemnika informacije, kar je zlasti ob menjavah izmen včasih neizvedljiva naloga. Predpisani

čas ukrepanja (navadno do ene ure) ne more biti izpolnjen, če ne najdemo ustreznega prejemnika informacije. Zaželeno je, da je to napotni zdravnik oziroma oseba, ki neposredno skrbi za bolnika. Informacijo pogosto predajajo tudi sestram, ostalim delavcem pa redko. Praviloma kritične vrednosti sporočajo laboratorijski strokovnjaki, ki lahko po potrebi nudijo tudi ustrezno svetovanje. Pooblastila se lahko prenesejo tudi na drugo osebje. Ravnanje s kritičnimi rezultati se v laboratoriju dokumentira (čas poročanja, osebe, vključene v izmenjavo informacij), da lahko občasno preverjamo skladnost ravnanja s predpisanimi postopki. Na tej osnovi sprejememo ukrepe za odpravo morebitnih pomanjkljivosti in izboljšavo predpisane postopka.

ZAKLJUČEK

Ustrezno ravnanje s kritičnimi rezultati je temeljni element zagotavljanja kakovosti dela v laboratorijski dejavnosti. Obvladovanje kritičnih rezultatov je zato dolžnost laboratorijev, a ti postopki zdravnikov nikakor ne odvezujejo nujne pozornosti na rezultate preiskav. So samo dodatna varovalka, ki zagotavlja večjo varnost bolnika.

LITERATURA

1. Lundberg GD. When to panic over abnormal values. *Med Lab Obs* 1972;4:47–54.
2. McFarlane A, Aslan B, Raby A, Bourner G, Padmore R. Critical values in hematology. *Int J Lab Hematol* 2015;37:36–43.
3. Lewis SM Standardization and harmonization of the blood count: the role of International Committee for Standardization in Haematology (ICSH). *Eur J Haematol Suppl* 1990;53:9–13.
4. Keng TB, De La Salle B, Bourner G, Merino A, Han JY, Kawai Y, et al. Standardization of haematology critical results management in adults: an International Council for Standardization in Haematology, ICSH, survey and recommendations. *Int J Lab Hematol* 2016;38:457–71.
5. Uljarević P, Žontar D, Berce K, Božnar Alič E, Podgornik H, Trampuš Bakija A. Izhodišča za kritične vrednosti in najdbe v hematologiji. Dosegljivo 2.9.2019 na URL: <http://www.szklm.si/si/vsebina/projekti-zdruzenja/delovne-skupine/kriticne-vrednosti-v-hematologiji>.
6. International Organization for Standardization. ISO 15189:2012. Medical Laboratories– Requirements for Quality and Competence. Geneva: International Organization for Standardization; 2012.
7. Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za izvajanje preiskav na področju laboratorijske medicine. Ljubljana: Uradni list, št. 020-5/2002, 2004.
8. Llovet MI, Biosca C, Martínez-Iribarren A, Blanco A, Busquets G, Castro MJ, et al. Reaching consensus on communication of critical laboratory results using a collective intelligence method. *Clin Chem Lab Med* 2018;56:403–12.



5 /

**KARDIOLOGIJA IN
VASKULARNA MEDICINA**

SRČNO POPUŠČANJE PRI ODRASLIH BOLNIKI S PRIROJENIMI SRČNIMI NAPAKAMI

Heart failure in adult congenital heart disease

MIRTA KOŽELJ^{1,2}

IZVLEČEK

Napredek v kirurških tehnikah prirojenih srčnih napak je omogočil, da več kot 85 % otrok s prirojenimi srčnimi napakami preživi v odraslost. Pri teh bolnikih se srčno popuščanje v odraslosti pojavlja v približno 25 %, zato lahko pričakujemo vse več odraslih s prirojenimi srčnimi napakami in srčni popuščanjem. Zdravljenje srčnega popuščanja odraslih s prirojeno srčno napako je velik izziv. Ker smernic za zdravljenje srčnega popuščanja za te bolnike ni, se poslužujemo smernic za zdravljenje srčnega popuščanja pridobljenih bolezni srca. Izkazalo se je, da le to v obeh skupinah bolnikov ni enako uspešno. V prispevku opisujemo patofiziologijo srčnega popuščanja pri prirojenih srčnih napakah in diagnostično-terapevtski algoritem.

Ključne besede: srčno popuščanje, prirojene srčne napake, odrasli.

ABSTRACT

Advances in surgical techniques for congenital heart defects have allowed 85% of children with congenital heart disease to survive into adulthood. In these patients, heart failure in adulthood occurred in approximately 25%. Thus, more and more adults with congenital heart disease and heart failure are expected. Treating heart failure in adults with congenital heart disease is a big challenge. There are no guidelines for the treatment of heart failure for these patients and we have to follow guidelines for the treatment of heart failure of acquired heart disease. It turned out that this was not equally successful in both groups of patients. The paper mentions the pathophysiology of heart failure in congenital heart defects and the diagnostic-treatment algorithm.

Keywords: heart failure, congenital heart disease, adults.

UVOD

V razvitem svetu zahvaljujoč hitremu razvoju interventne kardiologije in kirurgije srca kar 85 % otrok s prirojenimi srčnimi napakami (PSN) preživi v odraslost. Tako se soočamo s povečevanjem števila odraslih bolnikov s PSN. Prirojena srčna napaka je lahko bolj ali manj popravljena, a imajo odrasli s PSN številne ostanke PSN, posledice ali zaplete. Po razpoložljivih podatkih je v Evropi 2,3 milijona odraslih bolnikov s PSN in le 1,9 milijona otrok s PSN. Število odraslih s PSN se hitro in nezadržno povečuje, do 25 % teh bolnikov pa razvije srčno popuščanje. Ugotavljamo tudi povečano število hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja, srčno popuščanje pa je tudi najpogostejši vzrok smrti odraslih s PSN.

Vzroki, patofiziologija, klinična slika in zdravljenje srčnega popuščanja pri PSN se precej razlikujejo od pridobljenih bolezni srca. Ker smernic za zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja pri PSN ni, si pomagamo si s prenosom smernic za kronično srčno popuščanje pri pridobljenih boleznih srca na PSN, kar se je žal izkazalo kot manj učinkovito. Prvo uradno stališče (angl. position paper) glede zdravljenja srčnega popuščanja pri odraslih s PSN je objavila delovna skupina za odrasle s PSN pri Evropskem kardiološkem združenju leta 2016 (1). Srčno popuščanje se najpogosteje pojavlja pri bolnikih z univentrikularnim srcem po Fontanovi operaciji, pri bolnikih s sistemskim desnim prekatom in po popolni popravi Fallotove tetralogije. Pojavnost srčnega popuščanja se s starostjo povečuje in se z leti pojavlja tudi pri bolnikih z bolj enostavnimi PSN.

PATOFIZIOLOGIJA SRČNEGA POPUŠČANJA PRI ODRASLIH S PSN

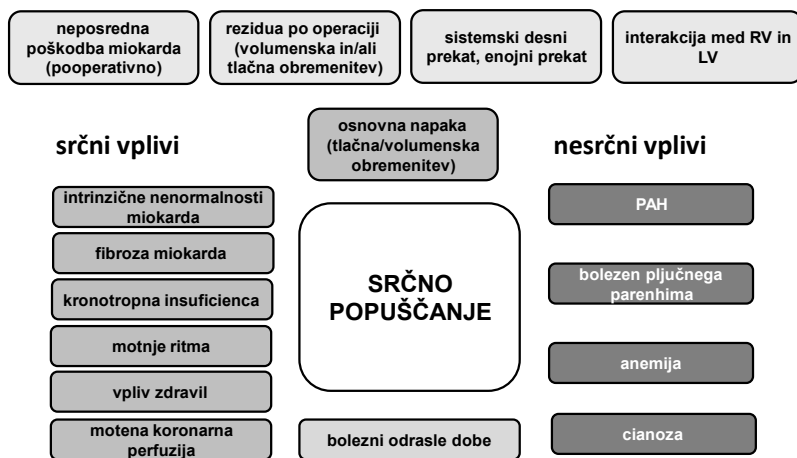
Pri pridobljenih boleznih srca se srčno popuščanje v večini pojavlja zaradi odpovedi levega prekata. Odpoved desnega prekata je navadno posledica odpovedi levega prekata. Pri PSN enako kot pri pridobljenih boleznih razlikujemo med srčnim popuščanjem z oslabeo sistolično funkcijo in srčnim popuščanjem z ohranjeno sistolično funkcijo. Razlika med pridobljenimi boleznimi srca in PSN je predvsem v tem, kateri prekat popušča. Zato sistolično srčno popuščanje pri PSN razdelimo na:

- sistolično popuščanje sistemskega morfološko levega prekata;
- sistolično popuščanje subpulmonalnega morfološko desnega prekata;
- sistolično popuščanje sistemskega morfološko desnega prekata;
- sistolično popuščanje sistemskega enojnega prekata in
- sistolično popuščanje cianotičnega sistemskega in/ali subpulmonalnega prekata s pljučno hipertenzijo ali brez nje.

Srčno popuščanje pri PSN ni toliko posledica izgube kontraktilnih elementov, kar je značilno za pridobljene bolezni odraslosti (npr. miokardni infarkt, kardiomiopatije), ampak gre za odgovor na od rojstva prisotno tlačno in/ali volumensko obremenitev enega ali obeh prekatov. Pri tem imajo verjetno veliko vlogo geni, ki so udeleženi v morfogenezi med zgodnjim razvojem in imajo tudi ključno vlogo pri uravnavanju miokardne funkcije, predvsem pri odgovoru na trajen stres PSN. Srčno popuščanje pri PSN ni le posledica strukturne napake, ampak tudi motene krčljivosti ali prevajanja. Dokazali so tudi, da vse vrste PSN povzročijo nevrohormonalno aktivacijo natriuretičnih hormonov, endotelina, adrenergičnega in RAAS (2). Obremenitvi zaradi PSN se v odraslosti pridružijo še pridobljene bolezni srca (ishemična bolezen, arterijska hipertenzija, bolezn zaklopk). Pri PSN je pogosto najbolj obremenjen desni prekat, ki ima svoje anatomske in prilagoditvene značilnosti, različne od levega prekata. Obstajajo

razvojne razlike v strukturi desnega in levega prekata. Desni prekat ima drugo embrionalno zasnovo kot levi prekat pa tudi struktura mišičnih viter je drugačna in ima tanjšo steno. Vse to pomembno vpliva na možnost in način prilagoditve desnega prekata na stres.

V osnovi je vzrok srčnega popuščanja osnovna PSN, ki povzroča tlačno ali volumensko obremenitev prekata. Disfunkcijo povzročajo štirje glavni srčni vzroki: neposredna poškodba miokarda (številne operacije za korekcijo napake), rezidua po operaciji, ki povzročajo tlačno ali volumensko obremenitev, specifične značilnosti sistemskega desnega prekata ali enojnega prekata ter interakcija med desnim in levim prekatom. Na razvoj srčnega popuščanja vplivajo srčni in nesrčni vplivi. Srčni vplivi so nenormalnosti miokarda (PSN pridružene kardiomiopatije), fibroza miokarda, kronotropna insuficienca, motnje srčnega ritma, negativni vplivi zdravil in motena koronarna perfuzija. Nesrčni vplivi, ki pospešujejo srčno popuščanje pri PSN, so pljučna arterijska hipertenzija, bolezni pljučnega parenhima, anemije in cianoza. Naštetemu se pridružijo še pridobljene bolezni, značilne za odraslost (Slika 1).



Slika 1. Patofiziologija kroničnega srčnega popuščanja pri odraslih bolnikih s prirojenimi srčnimi napakami. Legenda: RV – desni prekat, LV – levi prekat, PAH – pljučna arterijska hipertenzija.

SPREMLJAJOČE BOLEZNI IN SRČNO POPUŠČANJE PRI PSN

Pri PSN se pojavljajo bolezni, ki so posledica same PSN in/ali srčnega popuščanja. Tako povečan sistemski venski tlak povzroča okvaro in celo cirozo jeter, ki je najbolj izražena pri odpovedi Fontanove cirkulacije. Pri bolnikih po Fontanovi operaciji se pojavljata še enteropatija z izgubljanjem beljakovin in plastični bronhitis. Pri cianotičnih srčnih napakah prihaja do ledvične odpovedi in hematoloških motenj (povečan hematokrit s povečano viskoznostjo krvi zaradi sekundarne eritrocitoze; motnje v strjevanju krvi; tromboze; anemija; trombocitopenija) ter do putike. Vse omenjene spremljajoče bolezni pomembno vplivajo na zdravljenje in na potek srčnega popuščanja.

SISTOLIČNO POPUŠČANJE SISTEMSKEGA MORFOLOŠKO LEVEGA PREKATA

Običajno je anatomsko levi prekat tudi sistemski prekat. Vzroki za srčno popuščanje so tlačna ali volumenska obremenitev levega prekata. Najpogostejši vzroki tlačne obremenitve so zožitev (stenoza) aortne zaklopke, subvalvularna aortna stenoza in koarktacija aorte. Vzroki volumenske obremenitve so npr. aortna regurgitacija, defekt interventrikularnega septuma in odprt ductus arteriosus z levo-desnim šantom. Odpoved levega prekata je lahko tudi posledica nezadostne zaščite miokarda med operacijami, spremenjene strukture miokarda (npr. nekompakcijske kardiomiopatije) in vpliva spremenjene geometrije desnega prekata na diastolično polnitev levega prekata (npr. pulmonalna regurgitacija po popolni korekciji Fallotove tetralogije). Pri zdravljenju je seveda na prvem mestu poprava osnovne napake. Pri popuščanju sistema morfološko levega prekata lahko v zdravljenju upoštevamo smernice za kronično srčno popuščanje (3).

SISTOLIČNO POPUŠČANJE SUBPULMONALNEGA MORFOLOŠKO DESNEGA PREKATA

Subpulmonalni prekat je pri normalni anatomski zgradbi srca anatomsko desni prekat. Vzrok za popuščanje je tlačna obremenitev zaradi zapore v iztoku iz desnega prekata (subvalvularna, valvularna in supravvalvularna pulmonalna stenoza). Volumensko obremenitev desnega prekata pa povzročata npr. defekt interatrijskega septuma z levo-desnim šantom in pulmonalna regurgitacija. Smernic za zdravljenje srčnega popuščanja subpulmonalnega morfološko desnega prekata ni. Pri zdravljenju je na prvem mestu poprava osnovne napake. Pri simptomatskem srčnem popuščanju pride v poštev zdravljenje z diuretikom. Pri popuščanju desnega prekata s pljučno arterijsko hipertenzijo v zdravljenje poleg diuretikov vključimo še antagoniste endotelinskih receptorjev s fosfodiesteraznimi inhibitorji in prostaciklinom.

SISTOLIČNO POPUŠČANJE SISTEMSKEGA, MORFOLOŠKO DESNEGA PREKATA

Anatomsko desni prekat podpira sistemsko cirkulacijo v primeru kongenitalno korigirane transpozicije velikih arterij (l-transpozicija) in v primeru Mustardove ali Senningove operacije transpozicije velikih arterij (d-TGA). V teh primerih gre za tlačno obremenitev anatomsko desnega prekata, ki strukturno ni prilagojen na črpanje v visokotlačni sistemski krvni obtok. Zaradi neprimerne koronarne oskrbe samo z desno koronarno arterijo se pridruži tudi kronična ishemija miokarda tega prekata. Tudi v tem primeru ni smernic za zdravljenje srčnega popuščanja, zato ekstrapolacija smernic za kronično srčno popuščanje pri pridobljenih boleznih srca ni mogoča. Izkazalo se je, da preventivno zdravljenje z inhibitorji ACE pri brezsimptomnih bolnikih ni učinkovito. Pri teh bolnikih je glede uporabe blokatorjev receptorjev beta zaradi možnih motenj prevajanja potrebna previdnost. Omenjajo resinhronizacijsko zdravljenje, ki se zdi obetavno. Podatkov je malo (4). Ob odsotnosti specifičnega zdravljenja, ki bi se izkazalo kot učinkovito pri popuščanju anatomsko desnega prekata, se zadovoljimo z načeli zdravljenja kroničnega srčnega popuščanja, čeprav se ni izkazalo kot učinkovito (5).

SISTOLIČNO POPUŠČANJE SISTEMSKEGA ENOJNEGA PREKATA

Z razvojem kirurških tehnik za zdravljenje PSN, preživijo v odraslost tudi bolniki, ki so se rodili z enojnim prekatom (hipoplastično levo srce, pulmonalna atrezija z intaktnim interven-

trikularnim septumom, trikuspidalna atrezija). Kirurško zdravljenje po stopnjah zaključi s Fontanovo operacijo. Sistemska cirkulacijo podpira en sam prekat, bodisi anatomsko desni ali levi, kri pa priteka v pljučno arterijo zaradi razlike tlakov med centralnim venskim in tla-
kom v pljučni cirkulaciji. Do srčnega popuščanja pride zaradi odpovedi prekata, ki je zaradi okvare miokarda po več operativnih posegih lahko še dodatno obremenjen. Možne so tudi prirojene spremembe v strukturi miokarda (npr. nekompakcijski miokard). Zdravljenje sis-
toličnega popuščanja enojnega prekata zaradi pomanjkanja smernic temelji na izkušnjah, ki pa niso podprte z raziskavami. Pri povečani pljučni žilni upornosti pridejo v poštev antago-
nisti endotelinskih receptorjev in inhibitorji fosfodiesteraze. Kljub pomanjkanju dokazov pri zdravljenju uporabljamo še inhibitorje ACE in blokatorje receptorjev beta. Z zdravljenjem z
diuretiki moramo biti zelo previdni, saj je cirkulacija odvisna od centralnega venskega tlaka. Pri bolnikih z intrakardialnim šantom (Fontanova operacija s fenestracijo) moramo skrbno
premisлити o smiselnosti zdravljenja z zdravili, ki zmanjšujejo afterload, ker z njimi povečamo desno-levi šant.

SISTOLIČNO POPUŠČANJE CIANOTIČNEGA SISTEMSKEGA IN/ALI SUBPULMONALNEGA PREKATA S PLJUČNO HIPERTENZIJO ALI BREZ NJE

To so bolniki z npr. interventrikularnim septalnim defektom s pulmonalno stenozo in bolniki z Eisenmengerjevim sindromom, pri katerih gre za poškodbo miokarda zaradi kronične hi-
poksemije.

ISHEMIČNA BOLEZEN SRCA PRI PSN

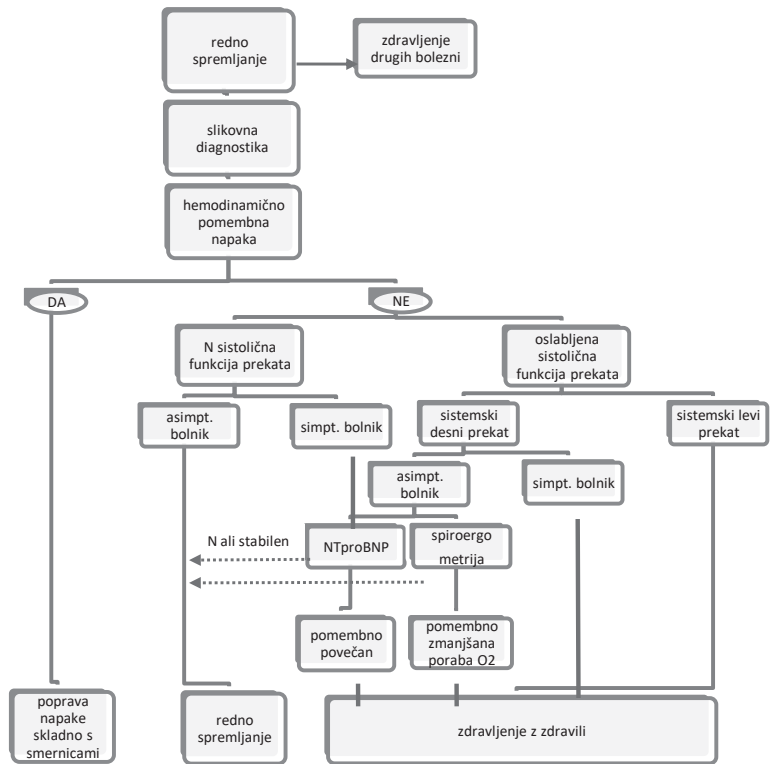
Ishemična bolezen srca pospešuje srčno popuščanje. Pri odraslih s PSN je ishemija miokarda lahko pridobljena (koronarna ateroskleroza ob dejavnikih tveganja, kot so arterijska hiper-
tenzija, hiperlipidemija, sladkorna bolezen). Ishemijo miokarda povzročajo tudi anomalije koronarnih arterij, npr. anomalno izstopišče koronarnih arterij, anomalnen potek koronarnih
arterij, ki povzroči pritisk od zunaj (potek med aorto in pulmonalno arterijo), in stenoza koro-
narnih arterij po kirurški reimplantaciji.

SRČNO POPUŠČANJE Z OHRANJENO SISTOLIČNO FUNKCIJO PREKATA (HFPEF)

Srčno popuščanje z ohranjeno sistolično funkcijo prekata (HFpEF) je zelo pogost pojav pri
starejši odrasli populaciji, pri PSN pa se pojavlja redko. Tovrstno srčno popuščanje sreča-
mo pri bolnikih s Shonovim kompleksom (več obstruktivnih lezij v iztoku iz levega prekata,
»parachute« mitralna zaklopka, supralvalvularna membrana, subaortna stenoza, koarktacija
aorte), zaporo v iztoku iz levega prekata, koarktacijo aorte, pulmonalno atrezijo in pri bolnikih
z večjimi aorto-pulmonalnimi kolateralami.

DIAGNOSTIČNI PRISTOP

V diagnostičnem postopku srčnega popuščanja PSN je zelo pomembno poznavanje osnovne
prirojene napake in opravljenih kirurških posegov (pregled dokumentacije, skrbna anamneza
in pregled telesnega stanja). Tako kot pri vseh boleznih srca tudi pri PSN iščemo povod za
srčno popuščanje. Osnovne preiskave so ultrazvočna preiskava srca, obremenitveno testi-
ranje, opredelitev morebitne pljučne arterijske hipertenzije in spremljanje vrednosti natriu-
retičnih hormonov (NT-proBNP). Diagnostično-terapevtski algoritem prikazujemo na Sliki 2.



Slika 2. Diagnostično-terapevtski algoritem za odrasle bolnike s prirojenimi srčnimi napakami (1).

SIMPTOMI IN ZNAKI SRČNEGA POPUŠČANJA PRI PSN

V Tabeli 1 navajamo simptome in znake srčnega popuščanja pri PSN glede na prizadetost prekata.

Tabela 1. Simptomi in znaki srčnega popuščanja pri PSN.

Simptomi popuščanja sistemskega prekata	Znaki popuščanja sistemskega prekata
utrujenost, dispneja, suh kašelj, zmanjšana telesna zmogljivost, nočna dispneja	3. in 4. ton, zastojni poki
Simptomi popuščanja subpulmonalnega prekata	Znaki popuščanja subpulmonalnega prekata
utrujenost, izguba teka, zmanjšana telesna zmogljivost, povečan obseg trebuha	povišan CVT, hepatomegalija, ascites, edemi, povečanje telesne teže

Legenda: CVT – centralni venski tlak.

TELESNA ZMOGLJIVOST

Objektivna opredelitev telesne zmogljivosti je osrednji podatek pri obravnavi bolnikov s PSN. Opredelitev po klasifikaciji NYHA je zaradi vseživljenjskega prilagajanja telesnih naporov nezanesljiva. Potrebna je objektivizacija z obremenitvenim testiranjem, najbolje z ergospirometrijo, s katero natančno določimo stopnjo slabe telesne zmogljivosti in njen vzrok.

Bolniki s cianotično srčno napako in/ali pljučno arterijsko hipertenzijo, z univentrikularnim srcem in s sistemskim desnim prekatom imajo najslabšo telesno zmogljivost in najnižjo porabo kisika. Zanimivo, da že dokaj enostavne srčne napake spremljata zmanjšana telesna zmogljivost in znižana poraba kisika.

Poraba kisika med obremenitvijo je prognostični dejavnik preživetja odraslih bolnikov s PSN.

ZDRAVLJENJE NAPREDOVALEGA SRČNEGA POPUŠČANJA PRI ODRASLIH S PSN

Raziskav, ki bi potrdile uspešnost zdravljenja s kombinacijo zdravil sakubitril/valsartan za zdaj ni. Poročila o uspešnosti si nasprotujejo (6, 7). Tudi glede resinhronizacijskega zdravljenja raziskav ni, njegovo uporabo pa omejuje heterogenost anatomije PSN. Znano pa je, da je odgovor sistemskega levega prekata na resinhronizacijsko zdravljenje boljši kot odgovor sistemskega desnega prekata (4).

Uporaba mehanske podpore je omejena tudi zaradi heterogenosti anatomije PSN. Omenjajo jo predvsem kot premostitev do presaditve srca (8).

Presaditev srca je uveljavljena metoda v zdravljenju napredovalega srčnega popuščanja pri PSN. Smernic sicer ni. Za presaditev srca se odločimo pri bolnikih s hudimi simptomi, pri bolnikih, pri katerih ni mogoče kirurško ali interventno zdravljenje in če je pričakovana starost brez presaditve manj kot eno leto. Omejitve so pljučna arterijska hipertenzija, počasi napredujoča PSN, nepredvidljiva pričakovana starost in kompleksna anatomija PSN. Zgodnje preživetje po presaditvi ni dobro. Bolniki, ki preživijo zgodnje zaplete, imajo najboljše preživetje po presaditvi srca (9).

UMRLJIVOST PRI BOLNIKI S SRČNIM POPUŠČANJEM

Srčno popuščanje je najpogostejši vzrok smrti pri odraslih s PSN (26–38 %). Dejavniki tveganja smrtnega izida so razred NYHA, kompleksnost osnovne napake in popuščanje sistemskega prekata. Nenadno srčno smrt preprečujemo z vstavitvijo defibrilatorja.

ZAKLJUČKI

Število odraslih bolnikov s PSN se povečuje in s tem tudi število bolnikov s srčnim popuščanjem. Mehanizmi srčnega popuščanja pri odraslih s PSN se razlikujejo od srčnega popuščanja pri pridobljenih boleznih srca. Raziskav o načinih zdravljenja ni. Zdravljenje srčnega popuščanja še vedno temelji na smernicah za kronično srčno popuščanje, a z nekaterimi modifikacijami glede na fiziologijo PSN, čeprav dokazov, da bi bilo (enako) učinkovito kot pri pridobljenih boleznih srca, ni. Pri zdravljenju napredovalega srčnega popuščanja se pojavljajo obetavna poročila, ki govorijo v prid uporabe mehanske podpore za resinhronizacijsko spodbujanje in predvsem za presaditev srca.

LITERATURA

1. Budts W, Roos-Hesselink J, Rädle-Hurst T, Eicken A, McDonagh TA, et al. Treatment of heart failure in adult congenital heart disease: a position paper of the Working Group of Grown-Up Congenital HeartDisease and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016;37:1419–27.
2. Bolger AP, Sharma R, Li W, Leenarts M, Kalra PR, Kemp M, et al. Neurohormonal Activation and the Chronic Heart Failure Syndrome in Adults With Congenital Heart Disease. *Circulation* 2002;106:92–9.
3. Yancy CW, Bozkurt B, Hollenberg SM, Butler J, Lindenfeld JA, Casey DE, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:776–803.
4. Koyak Z, de Groot JR, Krimly A, Mackay TM, Bouma BJ, Silversides CK, et al. Cardiac resynchronization therapy in adults with congenital heart disease. *Europace* 2018;20: 315–22.
5. Stout KK, Broberg CS, Book WM, Cecchin F, Chen JM, Dimopoulos K, et al. Chronic Heart Failure in Congenital Heart Disease. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:770–801.
6. Maurer SJ, Salvador PJ, Schiele S, Hager A, Ewert P, Tutarel O. Sacubitril/valsartan for heart failure in adults with complex congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2019 Jun 13. pii: S0167-5273(19)31521-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.06.031.
7. Lluri G, Lin J, Reardon L, Miner P, Whalen K, Aboulhossn J. Early Experience With Sacubitril/Valsartan in Adult Patients With Congenital Heart Disease. *World J Ped Cong Heart Surg* 2019;10:292–5.
8. Mulukutla V, Franklin WJ, Villa CR, Morales DL. Surgical device therapy for heart failure in the adult with congenital heart disease. *Heart Fail Clin* 2014;10:197–206.
9. Crossland DS, Jansen K, Parry G, Harper A, Perri G, Davidson A et al. Outcome following heart transplant assessment in adults with congenital heart disease. *Heart* 2019;0:1–7.

PRIPOROČILA ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV Z MIOKARDITISOM

Management of patients with myocarditis

ANDREJA ČERNE ČERČEK

IZVLEČEK

Miokarditis je vnetje srčne mišice in je najpogostejše posledica z mikrobi povzročene in/ali avtoimunske poškodbe srca pri sicer zdravih osebah. Miokarditis je v kar 20 % vzrok nenadne srčne smrti pri mladih ljudeh in je eden najpomembnejših vzrokov nastanka dilatatsijske kardiomiopatije. Diagnoza miokarditis temelji na klinični sliki in rezultatih neinvazivnih testov, kot je slikanje srca z magnetno resonanco, ki omogoča tkivno karakterizacijo in umestitev vnetnih infiltratov. Z razvojem molekularne genetike in imunohistokemijskih tehnik se je povečala diagnostična vrednost biopsije miokarda, ki je zlati standard za dokaz miokarditisa *in vivo*. Napoved izida bolezni pri bolnikih z miokarditisom je navadno ugodna. Večina bolnikov se dobro odzove na počitek in standardno zdravljenje srčnega popuščanja. Hujši potek bolezni včasih zahteva prehodno mehansko podporo srcu ali presaditev srca. Kljub številnim dokazom o uspešnosti imunosupresijskega in imunomodulatornega zdravljenja kronične vnetne kardiomiopatije brez dokaza virusne okužbe širokega strokovnega soglasja glede rutinske uporabe tovrstnega zdravljenja še ni. V prispevku predstavljamo priporočila za obravnavo bolnikov z miokarditisom, ki jih je oblikovalo Evropsko združenje za kardiologijo, in prikazujemo algoritem ukrepanja pri teh bolnikih v Sloveniji.

Ključne besede: miokarditis, etiopatogeneza, diagnoza, neinvazivni testi, zdravljenje.

ABSTRACT

Myocarditis is an inflammatory disease of the heart frequently resulting from infectious and/or autoimmune-mediated responses in previously healthy subjects. Myocarditis has been reported in up to 20% of young adults presenting with sudden cardiac death and is one of the most important cause of dilated cardiomyopathy. The diagnosis is usually made based on clinical presentation and non-invasive diagnostic methods such as cardiovascular magnetic resonance imaging that can provide tissue characterization and localize inflammatory infiltrates. Development of immunohistochemical staining for characterization of inflammation and molecular analysis for detection of viral genome have expanded the role for endomyocardial biopsy which remains the golden standard for in vivo diagnosis of myocarditis. Prognosis in myocarditis is usually good. Most patients respond well to standard heart failure therapy and physical rest, although in severe cases, mechanical circulatory support or heart transplantation is indi-

cated. There is some evidence that immunosuppressive and immunomodulating therapy is effective for chronic, virus-negative inflammatory cardiomyopathy, however there is currently no widely accepted consensus with regard of its use. The scope of this article includes a review of diagnostic and therapeutic guidelines for myocarditis by European society of cardiology as well as our current recommendation for management of these patients in Slovenia.

Keywords: myocarditis, etiopathogenesis, diagnosis, non-invasive imaging, therapy.

UVOD

Miokarditis je vnetje srčne mišice, ki je najpogostejše posledica z mikrobi povzročene in/ali avtoimunske poškodbe srca pri sicer zdravih osebah. Čeprav lahko prizadene ljudi vseh starostnih skupin, je najpogostejši pri mladih moških. Miokarditis je zaradi pestre klinične slike še vedno velik diagnostični izziv. V letu 2013 je Evropsko združenje za kardiologijo oblikovalo priporočila v obliki konsenza strokovnjakov, ki so v pomoč pri obravnavi miokarditisa (1).

OBSEG IN POMEN PROBLEMA

Klinična slika miokarditisa je raznolika. Miokarditis je vzrok nenadne srčne smrti pri mladih odraslih brez znane srčne bolezni v 20 %, idiopatske ventrikularne tahikardije (VT) v 30 %, akutnega srčnega popuščanja v 10 % in dilatacijske kardiomiopatije (KMP) v 9 % (2,3). Zaradi možnosti klinično nemega poteka bolezni in redkega izvajanja biopsije miokarda natančne pogostosti miokarditisa ne poznamo.

OPREDELITEV

Miokarditis lahko poteka akutno, subakutno ali kronično, srčno mišico pa prizadene žariščno ali difuzno. Na miokarditis pomislimo pri novonastali prsni bolečini (podobni ishemični ali perikardni), nepojasnjene popuščanju srca, novonastalih motnjah srčnega ritma, nepojasnjene kardiogenem šoku ali pri nenadni srčni smrti. Pomožni dejavniki, ki podpirajo klinični sum na miokarditis, so simptomi in znaki nedavno prebolele okužbe dihal ali prebavil ali ugriz klopa z eritemom znotraj 30 dni, poporodno obdobje, preboleli miokarditis, osebna ali družinska anamneza alergijske astme, drugih alergij, avtoimunskih bolezni in izpostavljenosti toksičnim agensom ter družinska anamneza dilatacijske KMP ali prebolelega miokarditisa. Diagnozo klinično sumljiv miokarditis postavimo na osnovi diagnostičnih meril, ki obsegajo spremembe v EKG, pozitivno vrednost troponina in novonastale morfološke ali funkcijske spremembe srca, vidne z ultrazvočno preiskavo (UZ) ali s slikanjem srca z magnetno resonanco (MRI). O klinično verjetnem miokarditisu govorimo, če je pri simptomatskem bolniku prisotno vsaj eno diagnostično merilo, pri brezsimptomnem bolniku pa vsaj dve diagnostični merili (Tabela 1) (1,4) ob odsotnosti ishemične bolezni (koronarna stenoza ≥ 50 %), valvularne bolezni in pljučne srčne bolezni, prirojenih srčnih napak in nesrčnih vzrokov. Diagnozo **potrjeni miokarditis** lahko postavimo le z endomiokardno biopsijo, ki jo opravljamo redko.

DIAGNOSTIČNA OBRAVNAVA

Algoritem obravnave bolnikov s sumom na miokarditis prikazujemo na Sliki 1 (5). Bolnika s sumom na akutni miokarditis moramo sprejeti v bolnišnico zaradi razširjene diagnostične obravnave in 24 ur monitorirati zaradi morebitnih motenj srčnega ritma. Ob sprejemu opra-

vimo osnovne laboratorijske preiskave (hemogram z diferencialno krvno sliko, vnetni parametri, troponin I in NT-proBNP). Na osnovi negativne vrednosti troponina I miokarditisa ne moremo izključiti. Vrednost troponina I je povišana v akutni fazi bolezni in kaže na miokardno poškodbo. Časovni potek normalizacije je podoben kot pri akutnem miokardnem infarktu (7–10 dni), pri < 5 % bolnikov pa je zaradi kroničnega vnetja in izplavljanja troponina podaljšan več tednov ali mesecev, kar je prognozično slab znak. Med dopolnilne preiskave uvrščamo serološke preiskave (sum na HIV, hepatitis C in boreliozo, ostale po posvetu z infektologom) in imunološke preiskave (RF, Hep2, anti-ENA, ANCA), ki jih opravimo pri sumu na okužbo ali sistemsko vezivnotkivno bolezen.

Tabela 1. Diagnostična merila za klinično sumljiv in potrjen miokarditis.

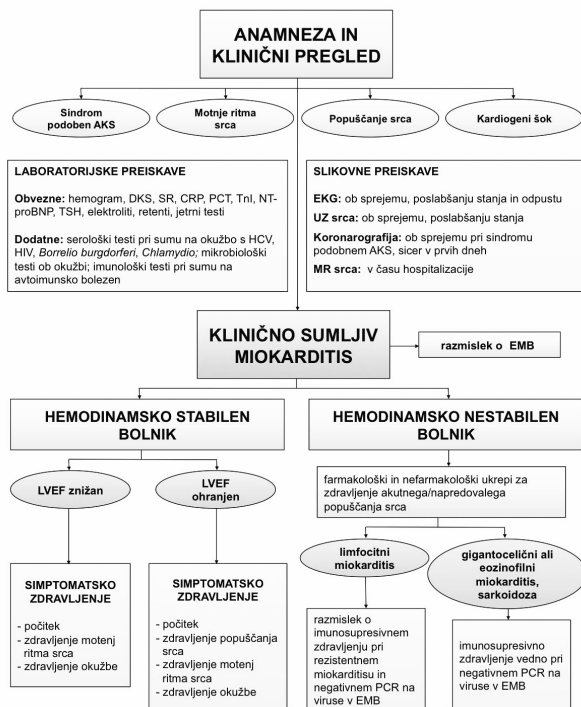
Diagnostična merila za klinično sumljiv miokarditis (1)
Klinične prezentacije 1. sindrom, podoben AKS 2. novonastalo srčno popuščanje (akutno/fulminantno) ali poslabšanje 3. kronično srčno popuščanje (> 3 mesece) 4. maligne motnje srčnega ritma ali primarni srčni zastoj z uspešnim oživiljanjem
Diagnostična merila I. novonastale spremembe v EKG/CEM: spremembe ST/T, zobci Q, razširitev QRS, sinusna tahikardija, AF/SVT, SVES/VES, VT/VF, AV blok I.–III. stopnje, DKB/LKB II. zvišan troponin III. novonastale funkcijske in strukturne spremembe srca (UZ ali MRI srca): oslABLJena sistolična ali motena diastolična funkcija LV/RV ali segmentne motnje krčenja ± zadebelitev sten ± dilatacija votlin ± perikardialni izliv ± krvni strdek v srcu IV. tkivne spremembe, značilne za vnetje srčne mišice (MRI srca): edem in/ali za miokarditis značilno kopičenje kontrasta gadolinija epikardno ali intramuralno
Klinično sumljiv miokarditis • simptomatski bolnik (≥ 1 klinična prezentacija) + ≥ 1 diagnostično merilo (I–IV) • brezsimptomni bolnik + ≥ 2 diagnostični merili + izključitev ishemične, valvularne, kongenitalne in pljučne srčne bolezni ter drugih vzrokov
Diagnostična merila za potrjen miokarditis (4)
Miokarditis (WHO/ISFC): vnetna bolezen srčne mišice glede na histološka, imunološka in imunohistokemijska merila *histološka merila: prisotnost vnetnega infiltrata in degeneracije miocitov oz. nekroze v miokardu **imunohistokemijska merila: ≥ 14 levkocitov/mm ² ; ≤ 4 monocitov/mm ² in ≥ 7 CD3+ limfocitov T
Vnetna kardiomiopatija (WHO/ISFC): miokarditis v povezavi s srčno disfunkcijo

Legenda: AKS – akutni koronarni sindrom; CEM – cikloergometrija; UZ – ultrazvočna preiskava; MRI – magnetnoresonančno slikanje; WHO/SFC – Svetovna zdravstvena organizacija/Mednarodno kardiološko združenje (angl. World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology).

Tabela 2. Indikacije za endomiokardno biopsijo (7).

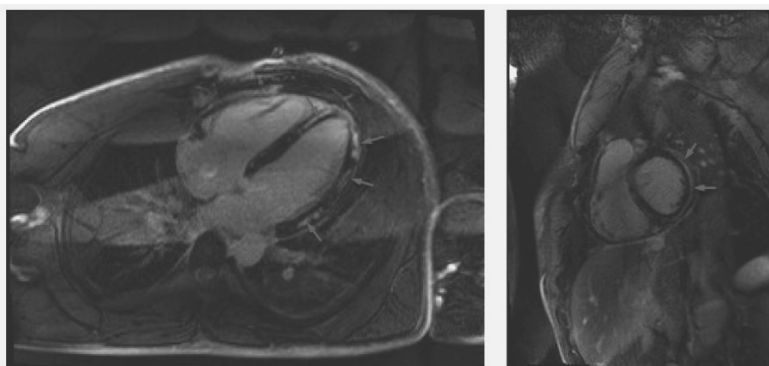
Indikacije za endomiokardno biopsijo	Razred	Raven
novonastalo srčno popuščanje (< 2 tedna) z normalno velikim ali povečanim LV in hemodinamsko nestabilnostjo (npr. pri fulminantnem miokarditisu)	I	B
novonastalo srčno popuščanje (2 tedna do 3 mesece) s povečanim LV in novonastalimi ventrikularnimi motnjami ritma ali AV blokom II.–III. stopnje, ki se po dveh mesecih optimalnega zdravljenja z zdravili ne izboljša		
sum na gigantocelični miokarditis		
sum na eozinofilni miokarditis		
sum na miokarditis v sklopu sistemskih vezivnotkivnih bolezni in granulomatoz		

Legenda: LV – levi prekat.



Slika 1. Algoritem obravnave bolnikov s sumom na miokarditis (5).

Legenda: AKS – akutni koronarni sindrom; UZ – ultrazvočna preiskava; MRI – magnetnoresonančno slikanje; EMB – endomiokardna biopsija; LVEF – iztisni delež levega prekata; PCR – verižna reakcija s polimerazo.



Slika 2. Slikanje srca z magnetno resonanco pri bolniku z akutnim miokarditisom.

IR (angl. inversion recovery) T1 poudarjena slika v fazi poznega obarvanja z gadolinijevim kontrastnim sredstvom v ravnini štirih votlin (levo) in v ravnini kratke osi (desno). Hiperintenzivni signal (rdeče puščice) predstavlja za miokarditis značilno patološko kopičenje gadolinijevega kontrastnega sredstva žariščno subepikardno v inferolateralni in anterolateralni steni levega prekata ter v sredini stene medprekatnega pretina.

Rutinske serološke preiskave na virusne povzročitelje miokarditisa zaradi slabe korelacije z rezultati PCR v miokardnem biopatu in prekuženosti populacije ne opravljamo več. EKG je pri miokarditisu pogosto spremenjen, a spremembe za miokarditis niso specifične. Ultrazvočni izvid pri bolnikih z miokarditisom prav tako ni specifičen in lahko posnema ishemično

bolezen srca ter dilatacijsko, restriktivno ali hipertrofično KMP. Iztisni delež levega prekata (LV) je pogosto nizko normalen ali le blago znižan, vendar je indeks mehanske deformacije v vzdolžni smeri (*angl.* global longitudinal strain, GLS) pomembno zmanjšan, kar kaže na zgodnjo okvaro sistolične funkcije LV. Za izključitev ishemične bolezni srca pri vseh bolnikih obvezno opravimo koronarno angiografijo. Pri vseh bolnikih opravimo tudi MRI srca z uporabo gadolinijevega kontrastnega sredstva, ki omogoča neinvazivno tkivno karakterizacijo in umestitev vnetnih infiltratov. Za razliko od ishemične poškodbe, kjer se kontrast kopiči predvsem endokardno ali transmuralno, se pri miokarditisu spremembe nahajajo epikardno ali mezokardno in so bodisi difuzne ali imajo žariščno porazdelitev, ki presega povirje ene koronarne arterije (Slika 2). Metoda zagotavlja visoko diagnostično natančnost (76 %) in je zlati standard v slikovnem diagnosticiranju miokarditisa (6). Miokarditis lahko potrdimo samo z endomiokardno biopsijo, ki jo izvedemo pri ogroženih bolnikih (7) (Tabela 2). Navadno odvzamemo pet koščkov tkiva za histološke, imunohistokemijske in genetske preiskave (verižna reakcija s polimerazo; *angl.* polymerase chain reaction (PCR) na virusno RNK ali DNK).

NAPOVED IZIDA BOLEZNI IN ZDRAVLJENJE

Napoved izida bolezni pri bolnikih z akutnim miokarditisom je navadno dobra. Zdravljenje miokarditisa je večinoma podporno, saj povzročitelja prepoznamo zelo redko. V akutni fazi je obvezen počitek, telesnim naporom pa se moramo izogibati vsaj 6 mesecev. Pred uvedbo športnih dejavnosti nujno ocenimo delovanje srca z ultrazvočno preiskavo. Srčno popuščanje in motnje srčnega ritma zdravimo glede na trenutno uveljavljene smernice ESC/AHA (8). Zaradi ugodne napovedi izida bolezni ob zdravljenju z zdravili pri bolnikih z miokarditisom odsvetujemo zgodnjo vstavitve srčnih spodbujevalnikov in ICD v akutni fazi vnetja. Imunosupresijsko zdravljenje s kortikosteroidi, azatioprinom ali ciklosporinom A je indicirano pri gigantoceličnem, eozinofilnem in avtoreaktivnem kroničnem limfocitnem miokarditisu ter pri prizadetosti srčne mišice v sklopu sarkoidoze in sistemskih vezivnotkivnih boleznih (9,10) samo v primeru negativnega izvida PCR na viruse v miokardnem biopatu (Slika 1). Zdravljenje z interferonom β se je izkazalo kot delno uspešno pri miokarditisu, povzročenem z enterovirusi in adenovirusi (11), zdravljenje z intravenskimi imunoglobulini pa pri miokarditisu, povzročenem s parvovirusom B19, adenovirusi in citomegalovirusom (12).

Pri hujšem poteku bolezni je včasih potrebna prehodna mehanska podpora srcu ali presa-ditev srca. Uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil pri bolnikih z miokarditisom odsvetujemo, empirično antibiotično zdravljenje z azitromicinom pa je indicirano samo ob sumu na bakterijsko okužbo. Po odpustu iz bolnišnice so potrebni kontrolni pregledi po 1, 6 in 12 mesecih ter nato enkrat na leto, skupaj tri leta oz. ob vsakem poslabšanju stanja. Napoved izida bolezni je običajno dobra. Umrljivost bolnikov z miokarditisom je največja v prvih treh letih, nato pa doseže plato. Pogostost ponovitve miokarditisa znotraj treh let po akutnem dogodku je 5–10 %.

LITERATURA

1. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636–48.
2. Hosenpud JD, McNulty JH, Niles NR. Unexpected myocardial disease in patients with life threatening arrhythmias. *Br Heart J* 1986;56:55.
3. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1077.
4. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841–2.
5. Černe Čerček A, Poglajen G, Lejko Zupanc T, Berden P, Koželj M. Predlog obravnave bolnika s sumom na miokarditis. *Slov Kardiolog* 2014;11:52–61.
6. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. International consensus group on cardiovascular magnetic resonance in myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1475–87.
7. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease. A scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation* 2007;116:2216–33.
8. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2129–200.
9. Maish B, Alter P. Treatment options in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *Herz* 2018;43:423–30.
10. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J* 2009;30:1995–2002.
11. Schultheiss HP, Piper C, Sowade O, Waagstein F, Kapp JF, Wegscheider K, et al. Betaferon in chronic viral cardiomyopathy (BICC) trial: Effects of interferon- β treatment in patients with chronic viral cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol* 2016;105:763–73.
12. Maisch B, Alter P. Treatment options in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy : Focus on i. v. immunoglobulins. *Herz* 2018;43:423–30.

BOLNIK S TAHIKARDIJO V AMBULANTI DRUŽINSKEGA ZDRAVNIKA

Patient with tachycardia at the family medicine doctor's office

MATJAŽ ŠINKOVEC

IZVLEČEK

Družinski zdravnik ima osrednjo vlogo pri odkrivanju bolnikov z motnjami srčnega ritma in pri odločanju o nadaljnjih postopkih. Odločiti se mora, če bo bolnika napotil h kardiologu aritmologu ali v urgentno ambulantno ali pa bo s temeljnim diagnosticiranjem in zdravljenjem začel sam ter šele nato poiskal nasvet specialista. Nenazadnje lahko prav družinski zdravnik tudi najbolje nadzoruje uspešnost antiaritmičnega in ablacijskega zdravljenja ter v primeru ponovitve motnje ritma ustrezno ukrepa. V prispevku izpostavljamo vlogo družinskega zdravnika na področju aritmologije. Omejujemo se na tahikardije, ki jih zdravimo s katetrsko ablacijo, zlasti na atrijsko fibrilacijo.

Ključne besede: tahikardija, družinski zdravnik.

ABSTRACT

Family doctor has a central role in diagnosing patients with heart rhythm problems and in further managing decisions. He has to choose between sending the patient to arrhythmologist or to emergency outpatients' department, or starting himself with the basic diagnostics and treatment. And finally, family doctor has the best opportunity for the follow-up after antiarrhythmic and ablation treatments performed and for the reintervention in the case of recurrence. The aim of this short communication is to draw attention to the role of family doctor in the field of arrhythmology. We are focusing on tachycardias that are amenable to catheter ablation, particularly atrial fibrillation.

Keywords: tachycardia, family medicine doctor.

ODKRIVANJE TAHIKARDIJ V AMBULANTI DRUŽINSKEGA ZDRAVNIKA

Družinski zdravnik je vstopni člen v zdravstveni sistem tudi za bolnika s tahikardijo. Opredele namreč simptome in opažanja bolnika ter postavi sum na tahikardijo. Pridobi podatke o srčni frekveni, krvnem tlaku in rednosti srčnega utripa med napadom. Poizve kaj je napad sprožilo in kaj prekinilo ter kakšna sta pogostost in trajanje napadov. Za odkrivanje tahikardij naj bi družinski zdravnik imel na voljo standardni elektrokardiograf (napravo EKG), s katerim lahko z 12 odvodov zabeleži aritmijo med ali hitro po nastopu simptomov. Ker je zapis EKG med

»značilnim napadom« v visokem odstotku diagnostičen, naj bo dostopnost do te preiskave pri družinskem zdravniku čim večja, morda tudi v okviru referenčnih ambulant. Pravilen postopek beleženja EKG in merila za normalne vrednosti smo opisali v nedavno objavljenem EKG priločniku (1). Vsakega bolnika s sumom na tahikardijo naj družinski zdravnik napoti na ultrazvočno preiskavo srca. Normalen izvid namreč v visokem odstotku pomeni dobro napoved o resnosti tahikardije.

Najpogostejša tahikardija v ambulantni družinskega zdravnika je atrijska fibrilacija (AF). Diagnosticanje paroksizmalne AF otežuje dejstvo, da je pri tretjini bolnikov nema. V ambulantni družinskega zdravnika in v referenčnih ambulantah bi zato morali pri starejših od 65 let vpejati redno merjenje srčnega utripa, preiskovance pa poučiti, kako si sami otipajo srčni utrip in izmerijo krvni tlak (tudi merilniki tlaka pokažejo nereden utrip). Tudi zdravniki, medicinske sestre in negovalke v domovih starejših občanov bi morali oskrbovancem sistematično spremljati srčni utrip in krvni tlak ter v sumljivih primerih takoj zapisati EKG. Na tak način bi preprečili marsikatero možgansko kap (in druge trombotične zaplete), ker bi lahko pravočasno začeli z antikoagulacijskim zdravljenjem.

ANTIARITMIČNO ZDRAVLJENJE V AMBULANTI DRUŽINSKEGA ZDRAVNIKA

Pri redni tahikardiji z ozkimi kompleksi QRS je prvi terapevtski ukrep poskus z vagalnimi manevri, ki so tudi področje ukrepanja družinskega zdravnika. Bolniki največkrat že sami ugotovijo, da z napenjanjem in počepom lahko prekinejo napad (Valsalvin maneuver). Če hkrati beležimo EKG (kar je zelo zaželeno), sta najprimernejša manevra *draženje žrela na bruhanje* in *pritisk na karotidni sinus* (z jagodicami treh prstov, ne masiranje!). Pritisk na karotidni sinus naj izvaja izkušen zdravnik, ki prej preveri, če je na vratu prisoten sistolični šum. Manever izvedemo s čvrstim, petsekundnim pritiskom na predel karotidnega sinusa, najprej na eni strani in nato še na drugi. *Omočitev obraza s hladno vodo* ni praktična, ker je treba obraz omočiti nenadno, nepričakovano, voda pa mora biti hladnejša kot tista, ki priteče iz pipe. Če je vagalni maneuver učinkovit, naj ga bolnik izvaja tudi doma. Družinski zdravnik v teh primerih predpiše še *zaviralec receptorjev beta* in bolnika napoti k aritmologu.

Družinski zdravnik lahko predpiše antiaritmik, ki ga je bolnik z znano tahikardijo že prejemal in dobro prenašal. Pri paroksizmalni AF brez disfunkcije levega ventrikla in brez koronarne bolezni lahko predpiše *propafenon* v enkratnem odmerku 300–450 mg ob pojavu AF (ali 300 mg takoj, po dveh urah pa še 300 mg, če AF v tem času ne mine). V praksi se je pri nekaterih bolnikih izkazal tudi *amiodaron* v oralnem odmerku 400 mg/12 ur 2–3 dni, a moramo prej oceniti ščitnično funkcijo (TSH). Pri rednem zdravljenju z amiodaronom mora biti družinski zdravnik pozoren še na njegove druge toksične pojave (Tabela 1). Amiodaron je najučinkovitejše antiaritmično zdravilo in hkrati edino varno za bolnike s srčnim popuščanjem ali s koronarno boleznijo. Družinski zdravnik naj ne povečuje odmerkov propafenona, amiodarona in zaviralcev receptorjev beta do največjih priporočenih. Ko je antiaritmično zdravljenje preizkušeno, ga bolnik lahko izvaja tudi doma (angl. pill in the pocket), saj vsakokratna napotitev v urgentno ambulantno nikakor ni potrebna. V Tabeli 1 prikazujemo značilnosti amiodarona in propafenona, ki sta trenutno edini široko dostopni in dobro preizkušeni antiaritmični zdravili pri nas. Vsakega bolnika s paroksizmalno in kratkotrajno perzistentno AF mora družinski zdravnik napotiti k aritmologu, ki presodi, če je bolnik primeren kandidat za katetrsko ablacijo. Zaviralci receptorjev beta (bisoprolol, karvedilol, metoprolol) imajo posreden antiaritmični učinek in upočasnijo prevajanje prek AV vozla. S tem upočasnijo tahikardijo in zato zmanjšajo simptome. Ker jih dobro

poznamo, jih podrobneje ne bomo opisovali. Seveda mora družinski zdravnik vedno pretehtati tudi indikacijo za *antikoagulacijsko zdravljenje*, o čemer pišemo na drugem mestu (2).

Tabela 1. Značilnosti propafenona in amiodarona.

Antiaritmik	Glavna indikacija	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek	Farmakokinetika in presnova	Neželeni učinki in kontraindikacije	Interakcije
propafenon (IC)*	AF, AT, PSVT, VT brez disfunkcije LV in ishemije	i.v. bolus 1 mg/kg v 5 min nato 1–2 mg/kg v 1–3 urah	p.o. 150–300 mg/8–12 ur (največ 900 mg/24 ur)	T _{1/2} = 2–10 ur (do 32 ur) jetra	bradikardija, podaljšanje PR in QRS, navzea, negativno inotropni učinek, proaritmija – VT, AU disfunkcija LV, ishemija POZOR! ↑ QRS > 25 %	verapamil, diltiazem, zaviralci receptorjev beta, varfarin, digoksin
amiodaron (III (I–IV))	AF, AU, AT, VT, VF, rezistentna VT/VF tudi pri srčnem popuščanju in ishemiji	i.v. 300 mg v 15–30 min p.o. začetni odmerek 800–1200 mg/24 ur; 400 mg/24 ur, 3–4 td, nato 100–200 mg/24 ur	p.o. 100–200 mg/24 ur	T _{1/2} = 25–110 dni jetra topen v maščobah, velika distribucija v tkivih izloča se skozi kožo, žolč, solzne žleze	bradikardija, AVB, i.v. – hipotenzija hipotiroza, hipertiroza, pnevmonitis , hepatitis, fotodermatitis, kornealni depoziti, POZOR! QTc > 500 ms, AF – frekvenca upočasni za 10–12/min	zdravila, ki podaljšujejo QT – PVT, zaviralci beta, verapamil, diltiazem, varfarin, digoksin, statini – miopatija

Legenda: *razredi po Vaughn-Williamsovi klasifikaciji; AF – atrijska fibrilacija; AT – atrijska tahikardija; PSVT – paroksizmalna supraventrikularna tahikardija; VT – ventrikularna tahikardija; LV – levi ventrikel; AU – atrijska undulacija; PVT – polimorfna ventrikularna tahikardija; VF – ventrikularna fibrilacija; KK – kreatininski klirens; SA bolezen – sinoatrijska bolezen; CYP – encimi citokromi P v jetrih; T_{1/2} – plazemski razpolovni čas, učinkovita razpolovna doba, razpolovni eliminacijski čas.

SPREMLJANJE BOLNIKA PO VPELJANEM ANTIARITMIČNEM ZDRAVLJENJU ALI PO KATETERSKI ABLACIJI TAHIKARDIJE

Zaradi morebitnih zapletov, sopojavov in ocene uspešnosti je potrebno bolnike, v prvih mesecih po vpeljanem antiaritmičnem zdravljenju ali opravljenem ablacijskem posegu, skrbno spremljati. Običajno je, da ima bolnik po ablacijskem posegu zaradi AF napade fibrilacije še mesec ali dva. Zato lahko družinski zdravnik v teh primerih predpiše antiaritmik, ki ga je bolnik prejemal pred ablacijo. Ta antiaritmik je namreč po ablaciji pogosto spet učinkovit. Pri teh bolnikih se lahko v redkih primerih pojavi netipična atrijska undulacija s hitrim utripom, ki jo z antiaritmiki težko prekinemo ali upočasnimo. V teh primerih moramo opraviti električno kardioverzijo in bolnika napotiti k aritmologu, ki je opravil ablacijski poseg. O vsakih neobičajnih novih simptomih v prvih dveh mesecih po ablacijskem posegu AF mora družinski zdravnik osebno obvestiti izvajalca posega (!).

Družinski zdravnik skrbi tudi za rednost zdravljenja s predpisanimi antiaritmičnimi zdravili (adherenco), za prilagajanje (titriranje) odmerkov ter za zaznavanje neželenih pojavov in medsebojnih učinkov zdravil (interakcij). Dosledno mora upoštevati napotke za antikoagulacijsko zdravljenje. Nikdar ni odveč, da bolnika opozorimo na realne cilje zdravljenja (npr. odprava tahikardije ali le blažitev simptomov itd.). Bolniku z AF zelo koristi, če shujša, preneha s kajenjem in krvni tlak vzdržuje v normalnem območju.

SKLEP

Družinski zdravnik ima pri obravnavi bolnika s tahikardijo osrednjo vlogo. V tem procesu enakovredno sodeluje s kardiologom aritmologom, ki je bolniku predpisal antiaritmično zdravljenje ali opravil ablacijski poseg.

LITERATURA

1. Šinkovec M. Normalen EKG. In: Šinkovec M, ed. EKG priročnik 2018. Šola EKG: genetske aritmije in kardiomiopatije s prikazom primerov. Ljubljana: Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, 2018. p. 1–9.
2. Šinkovec M. Idiopatska prekatna fibrilacija. In: Šinkovec M, ed. Genetski vzroki aritmij in kardiomiopatij. Ljubljana: Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Združenje kardiologov Slovenije; 2018. p. 119–21.

SODOBNI IZZIVI FARMAKOTERAPIJE PRI PREPREČEVANJU ZAPLETOV Z ATEROSKLEROZO POGOJENIH BOLEZNI SRCA IN ŽILJA

Contemporary challenges of pharmacotherapy in prevention of atherosclerosis related diseases

ZLATKO FRAS^{1,2}

IZVLEČEK

Prvenstveni namen sodobne srčno-žilne preventive je preprečevanje nastanka, napredovanja in zapletov z aterosklerozo pogojenih bolezni srca in žilja (ABSŽ). Obsega ocenjevanje ogroženosti, obvladovanje dejavnikov tveganja, zagotavljanje ustrezne (farmakološke) preventivne zaščite pri bolnikih z izraženo ABSŽ ter rehabilitacijo bolnikov. Najnovejše smernice presegajo strogo razlikovanje med primarno in sekundarno preventivo ter poudarjajo celovito oceno ogroženosti, s katero lahko preventivne ukrepe usmerjamo bodisi pretežno na populacijski ravni (pri zmerno ogroženih posameznikih) bodisi v kliničnem okolju (pri najbolj ogroženih posameznikih brez ABSŽ ter pri bolnikih z že izraženo boleznijo). Smernice pri obvladovanju poglavitnih dejavnikov tveganja za ABSŽ izrecno poudarjajo pomen zdravega, aktivnega življenjskega sloga, dodatno pa na osnovi dognanj novjših randomiziranih raziskav priporočajo strožje ciljne vrednosti posameznih med njimi. Priporočeno vrednost za holesterol LDL ($< 1,4$ mmol/l) lahko pri najbolj ogroženih dosežemo le z zdravili (statini, ezetimibom in/ali zaviralci PCSK9), uravnavanje krvnega tlaka (s ciljem vsaj $< 140/90$ mmHg) pa temelji na praktično takojšnji uvedbi kombinacije zdravilnih učinkovin (zlasti zaviralcev renin-angiotenzin-aldosteronske (RAAS) osi, zaviralcev kalcijevih kanalčkov, diuretikov in/ali zaviralcev receptorjev beta). Zanašajoč se na številne dokazane koristi sladkorne bolezni so pomembni dokazi o neposrednem preventivno-zaščitnem delovanju nekaterih sodobnejših zdravilnih učinkovin (zaviralcev SGLT2 in agonistov receptorjev GLP-1) za uravnavanje hiperglikemije (s ciljem HbA1c $< 7\%$). Na področju protitrombotične farmakološke srčno-žilne zaščite sta sodoben izziv podaljševanje dvojne antiagregacijske zaščite pri bolnikih po revaskularizaciji ter uporaba kombiniranega, antiagregacijskega in antikoagulacijskega zdravljenja pri najbolj ogroženih bolnikih z ABSŽ (s kombinacijo aspirina in nizkih odmerkov neposrednih oralnih antikoagulacijskih zdravil). Nezadovoljivo udejanjanje dokazano učinkovitih ukrepov v klinični praksi bi morda lahko presegli z oblikovanjem strukturiranih programov in vključitvijo večdisciplinarnih timov, ki učinkovito delujejo na področju optimizacije vseh vidikov srčno-žilne zaščite, vključno s programi srčne rehabilitacije, ki so lahko njihovo jedro poslanstvo. Poseben in pomemben imperativ je dosledno uveljavljanje modela večje

osredotočenosti na bolnika, ki se kaže tudi z vse večjim poudarkom na personaliziranem, tj. individualnem pristopu k predpisovanju zdravil za preprečevanje zapletov ABSŽ.

Ključne besede: bolezni srca in žilja, preprečevanje, ocenjevanje ogroženosti, dejavniki tveganja, zdravljenje z zdravili.

ABSTRACT

The primary purpose of modern cardiovascular prevention is to prevent the onset, progression, and complications of atherosclerosis related cardiovascular disease (ASCVD). It consists of comprehensive absolute risk assessment, management of risk factors, provision of adequate (pharmacological) preventive protection for patients with manifest ASCVD, and cardiac rehabilitation. The latest guidelines go beyond the strict distinction between primary and secondary prevention and emphasize a comprehensive absolute risk assessment that can be used to target preventative measures either at the population level (in individuals at moderate risk), or in the clinical setting (in high and very-high risk individuals, including patients with already manifest ASCVD). The guidelines emphasize the importance of a healthy, active lifestyle and, in accordance with the findings of recent randomized clinical trials, recommend also more stringent target values for each of them. The recommended LDL cholesterol value (<1.4 mmol/L) can only be achieved with the use of drugs (statins, ezetimibe, and/or PCSK9 inhibitors) in most of our patients, while an appropriate blood pressure management (with a target below at least 140/90 mmHg) is based on almost immediate initiation of a combined drug therapy (in particular renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) inhibitors, calcium channel blockers, diuretics and / or beta-blockers). For the continuously increasing number of patients with diabetes (where the general aim for glycemic control is HbA1c below 7%) the direct cardiovascular protective action of some of the modern antihyperglycemic drugs (SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists) is especially relevant. In the field of antithrombotic pharmacological cardiovascular protection, there are two main contemporary challenges to be discussed. The first is the (appropriate) extension of dual antiplatelet therapy in patients after revascularization, and the second is related to the use of combination of antiplatelet and anticoagulation therapy in patients with ASCVD at the highest risk (with a combination of aspirin and low doses of direct oral anticoagulants). The unsatisfactory implementation of proven effective ASCVD preventative measures could be overcome by designing structured programs and the operation of multidisciplinary teams with the aim of optimization of all of the aspects of cardiovascular prevention, including cardiac rehabilitation, which may represent their core mission. Particular imperative is the more consistent implementation of the patient-centered model, which is also reflected in the increasing emphasis on a personalized, individualized approach to medicines prescription in order to prevent ASCVD complications.

Keywords: cardiovascular disease, prevention, risk assessment, risk factors, pharmacotherapy.

UVOD

Bolezni srca in žilja (BSŽ) so kljub nenehnemu zmanjševanju njihove pogostosti tudi v Sloveniji še vedno vodilni vzrok umrljivosti. Vsako leto povzročijo skoraj 8.000 (tj. kar 40 % vseh) smrti (1). Znano je, da sta izmed njih vsaj dve tretjini povezani z aterosklerozo kot osnovnim bolezenskim procesom (ABSŽ). Natančnih sodobnih podatkov o obolevnosti (prevalenci) ABSŽ nimamo, a lahko na osnovi izsledkov nekaterih starejših slovenskih in primerjalnih podatkov iz literature sklepamo, da ima ABSŽ približno 8–10 % odrasle populacije (oziroma približno 120.000 oseb) (2–4). Med pojavnimi oblikami je najpogostejša koronarna srčna bolezen, ki jo v najhujši različici, srčnem infarktu, v Sloveniji vsako leto srečamo pri približno 5000 osebah, razmerje med prvim in ponovnim pojavom bolezni pa je približno 2,5:1.

Ob znano veliki razširjenosti ABSŽ se kopičijo tudi znanstveni dokazi, da lahko s preventivnimi ukrepi bolezenski proces upočasnimo in znatno, tudi za 80 % zmanjšamo pojavnost njenih posledic oziroma zapletov (med katerimi so najpogostejše v raziskavah omenjeni končni zasledovani izidi pojavnost srčnega infarkta, potreba po revaskularizaciji, možganska kap in/ali srčno-žilne smrti) (5,6). V okviru klasične delitve ravni preventivnih ukrepov poznamo: (a) primordionalno preventivo (ki vključuje zlasti populacijske ukrepe, usmerjene v bolj zdrav življenjski slog), (b) primarno preventivo (pri kateri z urejanjem že izraženih dejavnikov tveganja manifestne oblike ABSŽ odložimo) ter (c) sekundarno preventivo, ki obsega ukrepe za preprečevanje ponovnega pojavljanja zapletov bolezni pri že zbolelih. V nasprotju s tovrstno delitvijo se v zadnjem obdobju uveljavlja sodobnejši **koncept integralnega ocenjevanja absolutne ogroženosti za pojav in zaplete ABSŽ**, po katerem posameznega bolnika uvrstimo v eno od štirih kategorij ogroženosti (Tabela 1). Najpomembnejši poudarek pri tem je, da lahko tudi posamezniki brez znane manifestne oblike ABSŽ (a z več pridruženimi stanji, ki tveganje znatno povečujejo) sodijo v skupino najbolj ogroženih (7–10). Med poglavitnimi dejavniki, ki jih pri tem upoštevamo, so predvsem:

1. sladkorna bolezen (predvsem trajanje bolezni in prisotnost dodatnih dejavnikov tveganja oziroma že izražene okvare tarčnih organov (mikroalbuminurija, retinopatija, nevropatija));
2. kronična ledvična bolezen (stopnjo ocenimo na podlagi ocenjene glomerulne filtracije) in
3. visoka hiperholesterolemija (ki je pogosto genetsko pogojena, družinska) ali
4. hkratna prisotnost več zelo izraženih poglavitnih dejavnikov tveganja, ki skupaj prispevajo k veliki absolutni srčno-žilni ogroženosti.

Z uravnavanjem izraženosti omejenega števila poglavitnih (in najpomembnejših) dejavnikov tveganja lahko znatno zmanjšamo tako obolevnost kot tudi umrljivost zaradi ABSŽ. Pri tem so v ospredju ukrepi, kot so opustitev kajenja, zniževanje holesterola v lipoproteinih nizke gostote (h-LDL) in uravnavanje krvnega tlaka. V štiri desetletja trajajoči opazovalni raziskavi na vzorcu finskega prebivalstva (v raziskavi FINRISK) so ocenjevali, do kolikšne mere lahko s spremembami treh poglavitnih dejavnikov tveganja (kajenja, hiperholesterolemije in zvišanega sistoličnega krvnega tlaka) razložimo zmanjšanje umrljivosti zaradi BSŽ, in ugotovili, da so spremembe navedenih treh dejavnikov v prvem desetletju prispevale k zmanjšanju umrljivosti skoraj 100 %, v zadnjem desetletju pa do 70 % (11). Pri že zbolelih z ABSŽ lahko k uspešnosti zdravljenja znatno pripomore tudi preprečevanje ponovnih trombotičnih zapletov.

V klinični preventivni kardiologiji imamo na voljo paleto zelo učinkovitih ukrepov. Osnovni pristop pri uravnavanju katerega koli poglavitnega biološkega dejavnika tveganja je še vedno prizadevanje za **spremembo življenjskega sloga**, zlasti v smislu ustrezne prehrane in redne zmerne telesne dejavnosti, čeprav ima glede na v smernicah priporočene ciljne vrednosti

omejen domet (plazemski holesterol lahko npr. z doslednim in vztrajnim uveljavljanjem zdravega življenjskega sloga znižamo za največ 20 %). Zato se v klinični praksi – v skladu z uveljavljenimi mednarodnimi in domačimi smernicami pri osebah z izraženimi dejavniki tveganja – bodisi posamič ali v skupkih **praviloma poslužujemo tudi zdravil** (pri osebah, pri katerih ocenjena verjetnost pojava manifestne koronarne bolezni po Framinghamskem točkovniku presega 20 % v 10 letih, verjetnost srčno-žilne smrti po točkovniku SCORE pa 5 % v prihodnjih 10 letih (3-10).

Tabela 1. Kategorije srčno-žilne ogroženosti glede na najnovejše smernice Evropskega kardiološkega združenja (5–8).

ZELO VELIKA OGROŽENOST	Posamezniki z vsaj enim (katerim koli) od naslednjih stanj: (1) klinično ali s slikovnodidiagnostično metodo dokumentirana aterosklerotična bolezen srca/žilja (ABSŽ)*; (2) bolniki s SB z okvaro tarčnih organov** ali s prisotnimi tremi poglavitnimi dejavniki tveganja ali zgodnji začetek SB1, ki traja dolgo (> 20 let); (3) huda kronična ledvična bolezen (KLB) (oGFR < 30 ml/min/1,73 m²); (4) družinska hiperholesterolemija (DH) z ABSŽ ali s pridruženim vsaj še enim poglavitnim dejavnikom tveganja; (5) izračunana zelo velika srčno-žilna ogroženost z uporabo točkovnikov: - po točkovniku SCORE ≥ 10–odstotna ogroženost za usodni srčno-žilni dogodek oz. - po Framinghamskem točkovniku ≥ 40–odstotna ogroženost za koronarni dogodek v prihodnjih 10 letih.
VELIKA OGROŽENOST	Posamezniki: (1) z zelo zvišanimi vrednostmi posameznih dejavnikov tveganja , zlasti z vrednostjo celokupnega holesterola > 8,0 mmol/l oz. h-LDL > 4,9 mmol/l ali vrednostjo KT ≥ 180/110 mmHg; (2) s SB, a še brez okvare tarčnih organov*, s SB, ki traja ≥ 10 let, ali z dodatnim poglavitnim dejavnikom tveganja; (3) z zmerno KLB (oGFR 30–59 ml/min/1,73 m²); (4) z DH brez pridruženih dejavnikov tveganja; (5) z izračunano veliko srčno-žilno ogroženostjo z uporabo točkovnikov: - po točkovniku SCORE ≥ 5–odstotna in ≤ 10–odstotna ogroženost za usodni srčno-žilni dogodek v prihodnjih 10 letih oz. - po Framinghamskem točkovniku ≥ 20–odstotna in ≤ 40–odstotna ogroženost za koronarni dogodek v prihodnjih 10 letih.
ZMERNJA OGROŽENOST	(1) mlajši bolniki s SB (pri SB1 < 35 let; pri SB2 < 50 let) s trajanjem SB ≤ 10 let in brez drugih poglavitnih dejavnikov tveganja; (2) izračunana zmerna srčno-žilna ogroženost z uporabo točkovnikov: - po točkovniku SCORE ≥ 1–odstotna in ≤ 5–odstotna ogroženost za usodni srčno-žilni dogodek v prihodnjih 10 letih oz. - po Framinghamskem točkovniku ≥ 10–odstotna in ≤ 20–odstotna ogroženost za koronarni dogodek v prihodnjih 10 letih.
MAJHNA OGROŽENOST	(1) izračunana majhna srčno-žilna ogroženost z uporabo točkovnikov: - po točkovniku SCORE ≤ 1–odstotna ogroženost za usodni srčno-žilni dogodek v prihodnjih 10 letih oz. - po Framinghamskem točkovniku ≤ 10–odstotna ogroženost za koronarni dogodek v prihodnjih 10 letih.

Legenda: * – dokumentirana ABSŽ so: predhodni AKS (MI ali NAP), stabilna AP, opravljena koronarna revaskularizacija (PCI ali CABG ali druge oblike arterijske revaskularizacije), možganska kap/TIA, periferna arterijska bolezen. Nedvoumno dokumentirana ABSŽ s slikovnodidiagnostično metodo vključuje najdbe, za katere vemo, da napovedujejo klinične dogodke, npr. prikaz aterosklerotične lehe z arteriografijo ali slikanjem s CT (za večžilno koronarno bolezen velja prikaz > 50–odstotnih zožitev na vsaj dveh epikardnih koronarnih arterijah) ali z ultrazvočnim prikazom bolezni v karotidnih arterijah; ** – mikroalbuminurija, retinopatija ali nevropatija.

Okrajšave: ABSŽ – aterosklerotična bolezen srca in žilja, AKS – akutni koronarni sindrom, MI – srčni infarkt, NAP – nestabilna angina pectoris, KLB – kronična ledvična bolezen, SB – sladkorna bolezen, SB1 – sladkorna bolezen tipa 1, SB2 – sladkorna bolezen tipa 2, DH – družinska hiperholesterolemija, PCI – perkutana koronarna intervencija, CABG – aortokoronarna obvodna (by-pass) operacija, KT – krvni tlak, h-LDL – holesterol v lipoproteinih nizke gostote, oGFR – ocenjena glomerulna filtracija.

V preglednem prispevku se omejujemo na farmakoterapijo v zvezi z uravnavanjem hiperholesterolemije (dislipidemije), zvišanih vrednosti krvnega tlaka (arterijske hipertenzije) in hiperglikemije oziroma s sladkorno boleznijo povezane srčno-žilne ogroženosti ter na z aterotrombotično boleznijo povezano preprečevanje prvih, predvsem pa ponovnih trombotičnih zapletov. Na kratko obravnavamo tudi pomembnost ukrepov za izboljšanje sodelovanja in vztrajanja bolnikov pri zdravljenju ter vse večji pomen osebnega (personaliziranega), individualnega pristopa k osebam, ki jih ogrožajo ABSŽ.

URAVNAVANJE HIPERHOLESTEROLEMIJE (DISLIPIDEMIJE)

Med najpomembnejše dejavnike ogroženosti za ABSŽ ter s tem povezanih zvečanih pojavnosti in umrljivosti uvrščamo različne vrste dislipidemij. V aterogenezo so vpleteni številni mehanizmi, najpomembnejšo vlogo pa imajo zvišane vrednosti holesterola v t. i. aterogenih lipoproteinih (z vsebnostjo apoproteina B-100), zlasti tistih z nizko gostoto oziroma LDL (angl. low-density lipoproteins) (h-LDL) (7,9). Ogroženost za pojavljanje (usodnih in neusodnih) manifestnih dogodkov ABSŽ s povečevanjem vrednosti plazemskega h-LDL dokaj strmo sorazmerno narašča. To med drugim pomeni, da so med najbolj ogroženimi predvsem bolniki z različnimi oblikami genetsko pogojenih hiperlipidemij. Znižanje plazemske vrednosti h-LDL za vsak mmol/l zmanjša ogroženost za pomembne srčno-žilne dogodke za 22 %, kar med drugim pomeni, da je dosledna uporaba zdravil za zniževanje krvnih maščob eden ključnih podpornih stebrov za učinkovito preprečevanje srčno-žilnih zapletov (12).

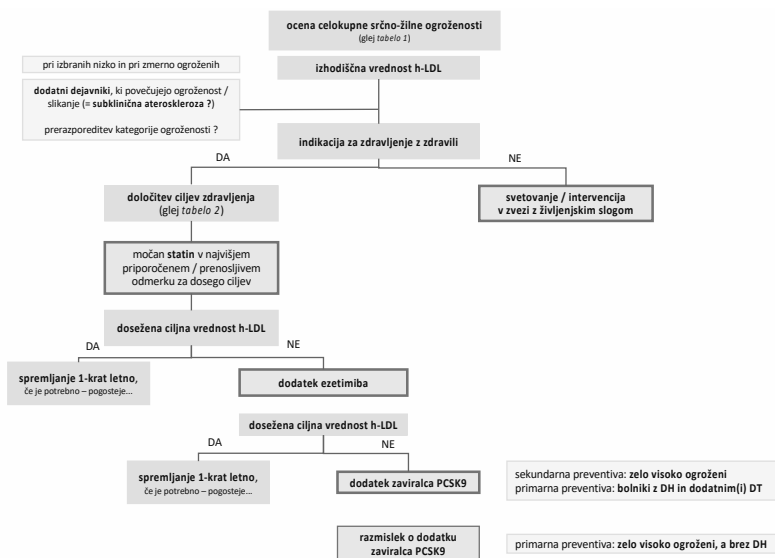
Glede na izsledke opazovalnih in intervencijskih raziskav so cilji zdravljenja zelo ambiciozni (Tabela 2). Ključen namen zdravljenja pri posameznikih z veliko ogroženostjo je kar največje možno zmanjšanje koncentracije h-LDL, tj. za vsaj 50 % ali pod 1,8 mmol/l, pri tistih z zelo veliko ogroženostjo (npr. bolnikov s klinično že izraženo ABSŽ) pa so ciljne vrednosti h-LDL še nižje, saj si koncentracijo h-LDL prizadevamo znižati pod 1,4 mmol/l (oz. jo zmanjšati za vsaj 50 %, če je v izhodišču med 1,8 mmol/l in 3,5 mmol/l). Posebna skupina so bolniki z manifestno ABSŽ, ki v obdobju dveh let po prvem kliničnem dogodku utrpijo ponovni klinični dogodek (ne nujno v istem žilnem povirju), čeprav so bili zdravljeni z največjim možnim odmerkom »močnega« statina; pri njih je ciljna vrednost h-LDL < 1,0 mmol/l (9).

Tabela 2. Cilji zdravljenja hiperholesterolemije v lipoproteinih nizke gostote (h-LDL) glede na kategorijo (raven) srčno-žilne ogroženosti (9).

Zelo velika srčno-žilna ogroženost	- znižanje h-LDL za ≥ 50 % glede na izhodiščno vrednost - ciljna vrednost h-LDL < 1,4 mmol/l - potrebno intenzivno zdravljenje s statini (močan statin, visok odmerek) *ciljna vrednost h-LDL < 1,0 mmol/l – za bolnike z manifestno ABSŽ, ki v obdobju dveh let utrpijo ponovni klinični dogodek (ne nujno v istem žilnem povirju), čeprav so bili zdravljeni
Velika srčno-žilna ogroženost	- znižanje h-LDL za ≥ 50 % glede na izhodiščno vrednost - ciljna vrednost h-LDL < 1,8 mmol/l
Zmerna srčno-žilna ogroženost	- ciljna vrednost h-LDL < 2,6 mmol/l
Majhna srčno-žilna ogroženost	- ciljna vrednost h-LDL < 3,0 mmol/l

Algoritem pristopa oziroma farmakoterapevtskega ukrepanja z namenom priporočene- ga uravnavanja vrednosti h-LDL prikazujemo na Sliki 1. V kombinaciji z upoštevanjem načel zdravega življenjskega sloga so zdravila prve izbire statini, kar ni novost. **Zdravljenje z »močnimi« statini** (rosuvastatin, atorvastatin) v najvišjem možnem (oziroma za bolnika še prenosljivem) odmerku je dobro uveljavljeno in se je v obsežnih in kakovostno izvedenih raziskavah izkazalo kot zelo koristno. Dejstvo pa je, da pri znatnem deležu zelo ogroženih bolnikov zgolj s statini ne moremo doseči ustreznega oziroma priporočenega nadzora nad vrednostjo holesterola v krvi, zato v teh primerih priporočamo uporabo **kombinacije statinov z ezetimibom ali zaviralcem PCSK9** (evolokumab, alirokumab) (9,13). Zlasti z uporabo slednjih lahko ob znatnem dodatnem znižanju vrednosti h-LDL (do 70 % v monoterapiji oziroma do 85 % v kombinaciji s statini in/ali ezetimibom) pričakujemo pomembno dodatno zmanjšanje pojavnosti števila srčno-žilnih zapletov, kot so srčna smrt, srčni infarkt, možgan-

ska kap, hospitalizacije zaradi nestabilne angine pektoris ali potreba po koronarni revaskularizaciji (kar potrjujejo izsledki raziskav FOURIER in ODYSSEY Outcomes) (14,15). LDL-aferezo uporabljamo le v izrazito težkih primerih.



Slika 1. Algoritem (farmakološkega) zdravljenja z namenom kar največjega (oz. vsaj 50-odstotnega) znižanja koncentracije holesterola v lipoproteinih nizke gostote (h-LDL) (povzeto po (9)).

Največji težavi in trajen izziv pri doseganju optimalnih učinkov farmakoterapije hiperholesterolemije LDL pri preprečevanju prvih ali ponovnih zapletov ASBŽ v klinični praksi sta slabo sodelovanje in nezadovoljivo vztrajanje bolnikov pri predpisanem zdravljenju. Na to vpliva več dejavnikov – poleg izrazito negativističnega naboja zapisov v laičnih in spletnih medijih, zlasti v zvezi z zdravljenjem s statini, so zelo pomembni bolnikovo slabo razumevanje bolezni in pomena zdravljenja pa tudi prikriti in nezdravljeni psihični dejavniki (16). Zato je nadvse priporočljivo kar najbolj poenostaviti režim zdravljenja, pri čemer tudi pri obvladovanju tega dejavnika tveganja zelo pridobivajo na pomenu različne oblike t. i. fiksnih kombinacij zdravilnih učinkovin v posamični tableti (koncept »polipilule«). Ugledni strokovnjaki priporočajo tudi večjo osredotočenost na izboljšanje komunikacije z bolniki in uvedbo naprednih oblik spremljanja poglavitnih dejavnikov tveganja (z različnimi tehnikami samonadzora ter komuniciranja na daljavo).

URAVNAVANJE KRVNEGA TLAKA

Arterijska hipertenzija je dodobra proučen vodilni spremenljivi dejavnik tveganja neželenih srčno-žilnih izidov (ki tudi največ prispeva k globalnemu bremenu BSŽ), vključno s koronarno boleznijo. Krvni tlak je med vrednostmi približno 115/70 mmHg in 170/100 mmHg bolj ali manj premosorazmerno povezan s srčno-žilnim tveganjem (17), zato ga evropske smernice arbitrarno razvrščajo v različne kategorije, ki so: normalen krvni tlak (< 130/85 mmHg), visoko normalen krvni tlak (130 - 139 / 85 - 89 mmHg) ter arterijska hipertenzija 1. stopnje (140 - 159 / 90 - 99 mmHg), arterijska hipertenzija 2. stopnje (160 - 179 / 100 - 109 mmHg) in arterijska hipertenzija 3. stopnje ($\geq$ 180 / 110 mmHg) (8). Pri tem se moramo zavedati, da se lahko vrednosti krvnega tlaka, ki jih izmerimo v različnih okoliščinah (v ordinaciji, med 24-urnim merjenjem in doma), pomembno razlikujejo, s tem v zvezi pa tudi opredelitev arterijske hipertenzije (Tabela 3) (8).

Opisani razvrstitvi v veliki meri sledijo tudi cilji zdravljenja (Tabela 4), pri čemer najnovejše smernice upoštevajo tudi izsledke raziskav, v katerih so proučevali koristi zdravljenja glede na starost bolnikov in strategijo terapevtskega pristopa (Slika 3) (8). Cilji glede zniževanja KT so pri starejših nekoliko manj ambiciozni.

Tabela 3. Opredelitev arterijske hipertenzije glede na vrednosti krvnega tlaka (KT), izmerjenega v ordinaciji, s 24-urnim merjenjem oz. merjenjem v domačem okolju.

Kategorija	Sistolični KT (v mmHg)		Diastolični KT (v mmHg)
KT, izmerjen v ordinaciji	≥ 140	in/ali	≥ 90
KT med 24-urnim merjenjem			
- povprečje čez dan (oz. med budnostjo)	≥ 130	in/ali	≥ 85
- povprečje ponoči (oz. med spanjem)	≥ 120	in/ali	≥ 70
- 24-urno povprečje	≥ 130	in/ali	≥ 80
KT, izmerjen doma (povprečje)	≥ 135	in/ali	≥ 85

Vsem posameznikom priporočamo ustrezno spremembo življenjskega sloga (zlasti zmanjšanje telesne teže ter omejitev vnosa soli in alkohola), medtem ko odločitve o uvedbi zdravil temelji na celokupni ogroženosti (pridruženi dejavniki tveganja) in prisotnosti srčno-žilne, sladkorne ali ledvične bolezni oziroma okvare tarčnih organov (6–8).

Zvišan sistolični krvni tlak je vsaj enako močan koronarni dejavnik tveganja kot diastolični krvni tlak. Kakovostni in zelo prepričljivi izsledki metaanaliz so pokazali, da lahko z znižanjem diastoličnega krvnega tlaka tveganje možganske kapi zmanjšamo za več kot 40 %, tveganje koronarnih dogodkov pa za 15 %. Izolirano sistolično hipertenzijo obravnavajo kot posebno kategorijo, saj visok pulzni tlak pomeni bolj izrazito tveganje srčno-žilnih dogodkov.

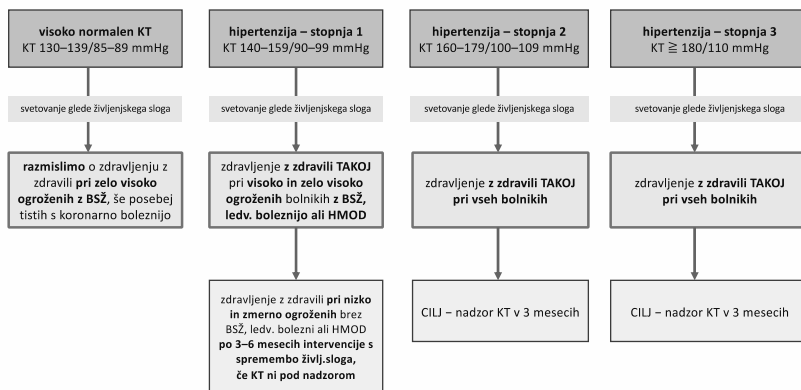
Koristi zdravljenja z zdravili so praviloma povezane s stopnjo zniževanja krvnega tlaka, zato so **antihipertenzijska zdravila enakovredna**, algoritmi zdravljenja pa temeljijo na petih poglavitnih skupinah zdravil (zaviralcih ACE, zaviralcih angiotenzinskih receptorjev, zaviralcih kalcijevih kanalčkov, tiazidnih ali njim podobnih diuretikih ter zaviralcih receptorjev beta) (8). Priviligiranje posameznih skupin zdravil je povezano predvsem s pridruženimi boleznimi. Do zaviralcev beta smo zaradi njihove povezanosti s pridobivanjem telesne teže, neugodnimi spremembami v profilu krvnih maščob in tveganjem za razvoj sladkorne bolezni sicer zadržani pri posameznikih s presnovnim (metaboličnim) sindromom, medtem ko so pri bolnikih po srčnem infarktu in pri bolnikih s srčnim popuščanjem temelj kardioprotektivnega zdravljenja, zato jim specifične smernice pri teh skupinah bolnikov dajejo prednost. Zaviralci renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS) so povezani z bolj ugodnim potekom ABSŽ (zlasti npr. v zgodnjem obdobju po srčnem infarktu) ter veljajo za temeljno zdravilo pri srčnem popuščanju in okrnjeni sistolični funkciji levega prekata. Ker zmanjšajo mikroalbuminurijo, proteinurijo in ledvično odpovedovanje pri sladkornih bolnikih, imajo zlasti pri teh skupinah bolnikov absolutno prednost. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem in okrnjenim sistoličnim delovanjem tako na primer že v začetnem koraku pride v poštev tudi razmislek o uporabi enega izmed sodobnejših zdravil za zdravljenje, kombinacije zaviralca angiotenzinskih receptorjev in neprilizina (sakubitril/valsartan), ki prav tako učinkovito znižuje KT (18), medtem ko pri bolnikih z okrnjenim ledvičnim delovanjem že v zgodnejši fazi zdravljenja posežemo po diuretikih zanke.

Tabela 4. Razpon ciljnih vrednosti v ambulantni izmerjenega krvnega tlaka (KT) pri zdravljenju arterijske hipertenzije (8).

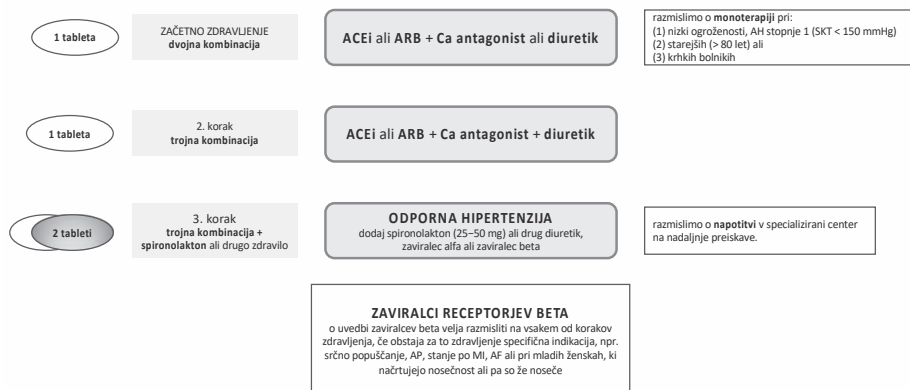
Starostna skupina	Razpon vrednosti SKT (v mmHg), izmerjenega v ambulantni					Razpon ciljnega DKT (ambulantno)
	hipertenzija	+ SB	+ KLB	+ KB	+ MK/TIA	
18–65 let	cilj do 130 ali nižje* ne < 120	cilj do 130 ali nižje* ne < 120	cilj do < 140 do 130*	cilj do 130 ali nižje* ne < 120	cilj do 130 ali nižje* ne < 120	70–79
65–79 let	cilj do 130–139*	cilj do 130–139*	cilj do 130–139*	cilj do 130–139*	cilj do 130–139*	70–79
80 let ali več	cilj do 130–139*	cilj do 130–139*	cilj do 130–139*	cilj do 130–139*	cilj do 130–139*	70–79
razpon ciljnega DKT (ambulantno)	70–79	70–79	70–79	70–79	70–79	

* - če bolnik tak režim prenaša.

V zadnjih letih v zdravljenju, tj. zniževanju arterijske hipertenzije, vse več uporabljamo **tablete s fiksnimi odmerki več zdravilnih učinkovin** (19). Čedalje več je namreč dokazov, da lahko s sestavljenimi tabletami znižanje KT dosežemo bolj učinkovito kot z uporabo posamičnih zdravil v večjih odmerkih in tudi brez večje pojavnosti neželenih učinkov, vemo pa tudi, da lahko s kombinacijo treh zdravil krvni tlak uspešno uravnamo pri več kot 80 % bolnikov (20). Smotrnost uporabe kombiniranih tablet se dodatno odraža zlasti v luči boljšega sodelovanja in vztrajanja bolnikov pri zdravljenju (19–21).

**Slika 2.** Priporočila za terapevtsko ukrepanje pri različnih ravneh arterijskega krvnega tlaka (izmerjenega v ordinaciji) (8).

Pomembna novost v najnovejših, v lanskem letu izdanih evropskih smernicah je tako tudi priporočilo, da je ob odločitvi za zdravljenje z zdravili smiselna takojšnja uporaba kombinacije dveh zdravilnih učinkovin v eni tableti (Slika 3) (8). Praviloma z zaviralci RAAS v začetnem koraku kombiniramo zaviralce kalcijevih kanalčkov ali diuretike. Če s takšnim zdravljenjem nismo uspešni, v kombinirano shemo dodamo tretje zdravilo in na koncu še spironolakton in/ali druga zdravila (kot so zaviralci receptorjev alfa, nedihidropiridinski zaviralci kalcijevih kanalčkov ali centralnodelujoča zdravila).



Slika 3. Osnovna strategija zdravljenja ob nezapleteni arterijski hipertenziji (povzeto po (8)).

Legenda: ACEi – zaviralci angiotenzinske konvertaze, ARB – zaviralci angiotenzinskih receptorjev, Ca antagonist – zaviralec kalcijevih kanalčkov, AH – arterijska hipertenzija, SKT – sistolični krvni tlak, AP – angina pectoris, MI – srčni infarkt, AF – atrijska fibrilacija.

SODOBNE PERSPEKTIVE IN IZZIVI BOLJŠE CELOSTNE OBRAVNAVE BOLNIKOV S SLADKORNO BOLEZNIJO TIPA 2

Zaradi vse večje pojavnosti metabolnega sindroma in sladkorne bolezni tipa 2 (SB2) se ob izkazano veliki ogroženosti za srčno-žilne zaplete (tako mikrovaskularne kot makrovaskularne) povečuje tudi pomen kar najhitrejšega in doslednega uravnavanja glikemije ter že naštetih poglavitnih dejavnikov tveganja tudi pri osebah s temi bolezenskimi stanji. V raziskavah kakovosti udejanjanja priporočil za preprečevanje zapletov pri bolnikih z manifestno ASŽB se je jasno pokazal izrazit trend naraščanja pogostosti SB2 (npr. pri koronarnih bolnikih v raziskavah EUROASPIRE), zlasti če pri njenem odkrivanju uporabljamo ustrezna diagnostična merila (npr. oralni glukoznotolerančni test, OGTT) (22). SB2 diagnosticiramo pogosto šele takrat, ko je ASŽB pri bolniku že prisotna oziroma ima zelo izražene poglavitne dejavnike tveganja. Znano je, da ima skoraj polovica bolnikov, ki jih srečamo v okviru elektivne ali urgentne kardiovaskularne službe, neprepoznano disglukemijo.

Za boljšo klinično prakso prihodnosti je torej nujno, da se v zdravljenje vpeti zdravniki nujno in nenehno zavedajo, da so med bolniki z manifestno ASŽB (npr. po prebolelem srčnem infarktu ali možganski kapi) z zapleti verjetno najbolj ogroženi prav diabetiki (23). Uravnavanje glikemije se je pri bolnikih s SB2 že pred desetletji izkazalo kot koristno pri zmanjševanju srčno-žilnih zapletov (zlasti mikrovaskularnih, npr. retinopatije, nevropatije in nefropatije) (24). Ugoden učinek na makrovaskularne posledice (pojavljanje srčnih infarktov, možganske kapi in/ali srčno-žilnih smrti) pa se je kljub dokazom, da lahko s hkratnim doslednim obvladovanjem poglavitnih dejavnikov tveganja ASŽB zmanjšamo tveganje zapletov tudi za 60 %, kar nekako odmikalo (24,25). V razvitem delu sveta pri teh bolnikih ob sicer približno polovični urejenosti posamičnih dejavnikov tveganja (glikemije, krvnega tlaka in aterogene dislipidemije) beležijo zgolj 25-odstotno hkratno obvladovanje poglavitnih med njimi.

Osredotočenje diabetologov na uravnavanje vrednosti glikiranega hemoglobina do nedavnega ni bilo podprto z dokazi o posledičnem znatnem in pomembnem zmanjševanju zapletov ABSŽ. Tak cilj se je zdel nedosegljiv, celo več – intenzivna glikemična kontrola z uporabo novejših zdravil se je v nekaterih primerih izkazala celo za potencialno škodljivo (26). Pogled na

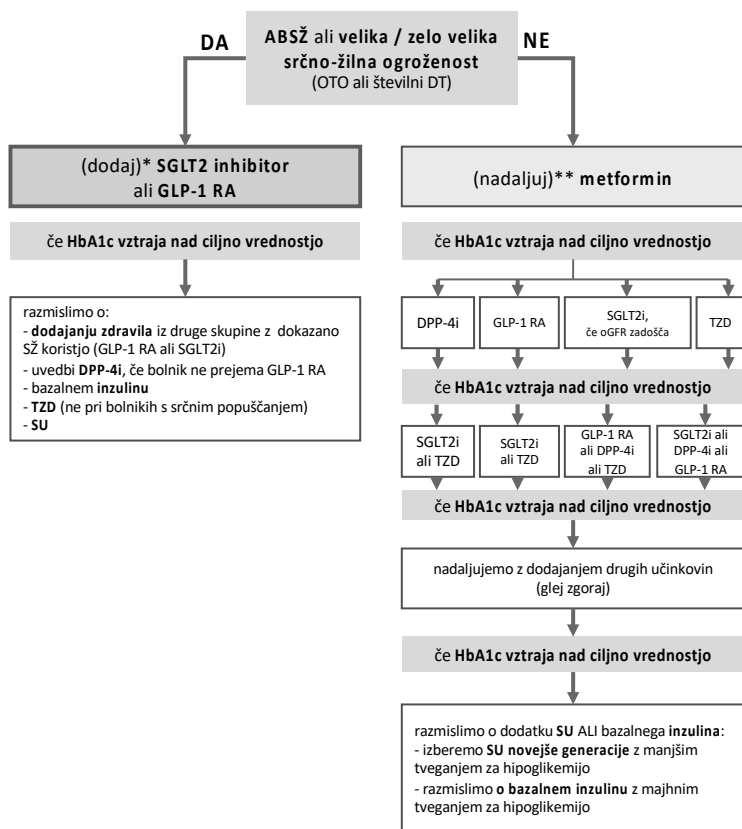
celotno problematiko se danes zaradi trdnih obetov koristnosti uporabe nekaterih novejših skupin antihiperglikemičnih zdravil bistveno spreminja. Na osnovi rezultatov več sodobnih raziskav (številne sicer še potekajo) postaja uporaba novih skupin antidiabetičnih zdravil, kot so (1) zaviralci SGLT-2 (npr. canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin) ter (2) agonisti receptorjev GLP-1 (zlasti npr. liraglutid in semaglutid), vse bolj pomembno orožje pri zdravljenju diabetikov z manifestno ABSŽ (27–30). Zdravila iz teh skupin – ki delujejo učinkovito na različnih segmentih oziroma na celotni srčno-ledvično-metabolni osi – so se izkazala kot učinkovita ne le pri zmanjševanju neusodnih srčno-žilnih dogodkov, pač pa tudi pri zmanjševanju srčno-žilne smrtnosti; število bolnikov, ki jih moramo zdraviti, da bi preprečili posamični dogodek, je primerljivo z učinkovitostjo nekaterih drugih, klasičnih načinov "sekundarnega" preprečevanja ponovnih, z ABSŽ povezanih makrovaskularnih zapletov. Ker bolniki s SB2 še vedno najpogosteje kot najtežje (usodne ali neusodne) utrpijo prav srčno-žilne zaplete, se je torej praktični potencial njihovega preprečevanja bistveno povečal.

Tabela 5. Povzetek ciljev zdravljenja pri preprečevanju ABSŽ in njihovih zapletov pri bolnikih s sladkorno boleznijo (10).

Dejavnik tveganja	Cilj
krvni tlak	- ciljni SKT 130 mmHg za večino odraslih oz. < 130 mmHg, če to prenašajo, ne pa < 120 mmHg - manj strog cilj SKT 130–139 mmHg pri starejših (> 65 let)
nadzor glikemije (HbA1c)	- ciljna vrednost HbA1c za večino odraslih < 7 % - strožji cilj < 6,5 % določimo na individualni (personalizirani) osnovi, če ga lahko dosežemo brez hipoglikemij ali drugih neželenih učinkov - manj strog cilj < 8 % ali < 9 % lahko zadošča pri starejših bolnikih
lipidogram (h-LDL)	- pri bolnikih s SB in zelo veliko srčno-žilno ogroženostjo ciljna vrednost h-LDL < 1,4 mmol/l - pri bolnikih s SB in veliko srčno-žilno ogroženostjo ciljna vrednost h-LDL < 1,8 mmol/l - pri bolnikih s SB in zmerno srčno-žilno ogroženostjo ciljna vrednost h-LDL < 2,5 mmol/l
antiagregacijsko zdravljenje	pri bolnikih s SB in veliko oziroma zelo veliko srčno-žilno ogroženostjo
kajenje	prenehanje kajenja obvezno (nujno) za vse bolnike
telesna dejavnost	zmerna do intenzivna vadba, 150 minut tedensko, kombinirana aerobna vadba in vadba za moč (rezistenčna)
telesna teža (masa)	pri prekomerni telesni teži oz. debelosti je pri SB potrebna "stabilizacija" telesne teže (mase), ki temelji na energijski uravnoveženosti; pri bolnikih z moteno toleranco za glukozo je za preprečevanje napredovanja stanja v SB smiselno zmanjšanje telesne teže
prehranske navade	pri debelih bolnikih s SB je priporočljivo zmanjšanje energijskega vnosa za zmanjšanje telesne teže, a priporočila glede idealnega razmerja kalorij iz ogljikovih hidratov, beljakovin oziroma maščob za vse bolnike s SB ni

Najnovejše smernice za obravnavo srčno-žilne ogroženosti pri osebah s stanji, ki posameznike ogrožajo s SB2, ali pri osebah, ki jo že imajo, nam bodo zagotovo za vedno ostale v spominu po najmanj dveh ključnih spremembah z znanstvenimi dokazi podkrepljenih priporočil (10). Prva je v zvezi z oceno in dojemanjem ter zlasti izboljšanim ukrepanjem **pri bolnikih s SB2 na podlagi razvrščanja v štiri skupine srčno-žilne ogroženosti** (glej zgoraj) ne glede na to, ali posameznik že ima bolezen srca in/ali žilja ali je še nima, medtem ko druga pomeni do neke mere resnično »revolucionarno« novost s **prednostno razvrstitvijo oziroma priporočilom možnosti takojšnje uporabe najnovejših dveh skupin zdravil za urejanje glikemije (zaviralcev SGLT-2 oziroma agonistov receptorjev GLP-1)**, ki imata dokazane, od antihiperglikemičnega delovanja neodvisne pomembne učinke tudi na zmanjšanje ogroženosti za pojavljanje kliničnih dogodkov oziroma zapletov ABSŽ (Slika 4). Pri tem seveda ne smemo pozabiti na že dlje znane dokaze o znatnem zmanjševanju ogroženosti z **doslednim**

uravnavanjem vrednosti krvnih maščob (zlasti h-LDL) in **krvnega tlaka**. Trdno torej verjamo, da so prenovljene smernice pomemben doprinos k izboljšanju obravnave in s tem tudi napovedi izida zdravljenja pri osebah s SB2, zlasti pri najbolj ogroženih.



Slika 4. Algoritem zdravljenja s protihiperглиkemičnimi zdravili pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in veliko/zelo veliko srčno-žilno ogroženostjo oziroma klinično že izraženo, z aterosklerozo pogojeno boleznijo srca in žilja, kot ga priporočajo najnovejše evropske smernice (prirejeno po (10)). Opombi: * – najnovejša priporočila umeščajo možnost presoje takojšnjega pričetka zdravljenja bodisi s SGLT-2i bodisi z GLP1-RA pri novoodkritem bolniku oziroma bolniku, ki še ne prejema metformina; ** – če bolnik že prejema metformin, z zdravljenjem nadaljujemo, sodobnejša zdravila (SGLT-2i ali GLP1-RA) pa dodamo v terapevtsko shemo. Legenda: ABSŽ – z aterosklerozo pogojena bolezen srca in žilja, SŽ – srčno-žilna, DT – dejavnik tveganja, OTO – okvara tarčnih organov (mikroalbuminurija, retinopatija in/ali nevropatija), SB2 – sladkorna bolezen tipa 2, DPP4i – zaviralci encima dipeptidil peptidaze-4, oGFR – ocenjena glomerulna filtracija, GLP1-RA – agonisti glukagonu podobnih receptorjev-1, SGLT-2 – zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2, TZD – tiazolidindioni, SU – sulfonilsečnina.

Naraščajoče breme z boleznijo povezanih zapletov in povečevanje števila bolnikov s SB2 na oddelkih srčno-žilne medicine na eni strani ter obstoj novih antidiabetičnih zdravil z dokazano (tudi makrovaskularno) srčno-žilno koristjo na drugi strani so odločilna podlaga za spremembo oziroma prilagoditev kliničnega pristopa (31,32). Napočil je čas, ko bomo morali prav vsi v zdravljenje bolnikov s SB2 vpleteni zdravniki pristati na bolj dosledno in bolj celostno, skratka v resnici integrirano sistematično obravnavo, za začetek zlasti v odnosu med specialistom endokrinologom/diabetologom in kardiologom ter v trikotniku obeh s specialistom družinske/splošne medicine. Pri tem je bistvenega pomena oblikovanje soglasja o deljenih

oskrbi in sprejemanju odločitev ter klinični poti bolnikov v okvirih obstoječega zdravstvenega sistema (33). Pomembno je zavedanje, da gre pri številnih bolnikih s SB2 za hkratno ogroženost ali že prizadetost različnih organskih sistemov, nenazadnje pa ima svojstveno vlogo tudi polifarmacija s kompleksnimi kombiniranimi režimi zdravljenja ter izrazito povečanim bremenom razumevanja in samooskrbe več hkrati prisotnih bolezenskih stanj s številnimi zdravili.

PROTITROMBOTIČNO ZDRAVLJENJE

Protitrombotično zdravljenje je eden ključnih z dokazi podprtih pristopov k preprečevanju ishemičnih zapletov ABSŽ. Ker sta indikacija in pomen dolgoročne zaščite z nizkim odmerkom acetilsalicilne kisline (ASA) ob klinično manifestnih ABSŽ v splošnem dobro znana (34,35), se v nadaljevanju nekoliko podrobneje omejujemo na predstavitev oziroma razpravljanje v zvezi s tremi pomembnejšimi, nedavno znanstveno utemeljenimi vprašanji, ki so:

- uporaba nizkih odmerkov ASA (100 mg dnevno) v okvirih primarnega preprečevanja pri ogroženih posameznikih, ki z ABSŽ še niso zboleli;
- podaljševanje uporabe dvojnega antiagregacijskega zdravljenja (s kombinacijo ASA in zaviralcev P2Y12);
- uporaba kombinacije ASA in prilagojenih odmerkov neposrednih oralnih antikoagulacijskih zdravil (NOAK) pri bolnikih s stabilno koronarno boleznijo in/ali hkratno PAB ter večtrnim protitrombotičnim zdravljenjem pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo, pri katerih je bila opravljena perkutana intervencija z vstavitvijo žilne opornice.

Acetilsalicilna kislina in zmanjševanje srčno-žilne ogroženosti

V lanskem letu so bili objavljeni izsledki treh obsežnih raziskav (ARRIVE, ASCEND in ASPREE) v zvezi z uporabo ASA pri preprečevanju srčno-žilnih dogodkov pri zmerno ogroženih osebah, ki še nimajo klinično izražene ABSŽ (v okvirih t. i. primarnega preprečevanja), v katere je bilo vključenih skoraj 50.000 oseb (36–38). Izkazalo se je, da zdravljenje z aspirinom ne prispeva bistveno k boljšemu srčno-žilnemu in skupnemu izidu, kar so potrdili tudi v obširnejši meta-analizi 13 raziskav (če upoštevamo skupni, na eni strani blag vpliv v smeri zmanjšanja srčno-žilnih izidov in na drugi večje tveganje zlasti krvavitev iz prebavil). Tako zdravljenja z ASA v teh okvirih ne priporočamo več (39,40).

Podaljšano dvojno antiagregacijsko zdravljenje

Pri vseh bolnikih, ki so utrpeli akutni koronarni sindrom (AKS), priporočamo enoletno dvojno antiagregacijsko zdravljenje (DAPT) z zaviralci receptorjev P2Y12 v kombinaciji z ASA, nato pa se o nadaljevanju DAPT odločamo individualno (41). Pri zelo ogroženih bolnikih lahko zdravljenje po natančni oceni tveganja za ponovni ishemični dogodek in krvavitve podaljšamo za največ tri leta, medtem ko lahko pri nekaterih bolnikih z zelo visokim tveganjem krvavitev obdobje DAPT tudi skrajšamo (42). Podaljšanje DAPT je koristno pri bolnikih s pridruženimi SB, periferno arterijsko boleznijo (PAB), srčno-žilnimi dogodki, koronarno revaskularizacijo ali predhodnim dogodkom zaradi tromboze v žilni opornici ter po kompleksnih koronarnih posegih, ki so lahko povezani s povečanim ishemičnim tveganjem (npr. vstavitvi žilne opornice v deblo leve koronarne arterije, revaskularizaciji v območju proksimalne bifurkacije velikih koronarnih žil, zdravljenju kroničnih popolnih zapor koronarnih arterij, daljših stentiranih segmentih ali ob neoptimalno razprti žilni opornici) (43–45).

Indikacijo za podaljšanje DAPT v akutni fazi bolezni (AKS) postavi specialist kardiolog, ki v odpustnem pismu zapiše razlog za podaljšanje DAPT na več kot 1 leto. Za podaljšanje se lahko opredeli tudi zdravnik specialist, ki opravlja rehabilitacijo koronarnih bolnikov, ali lečeči

zdravnik (specialist internist oziroma kardiolog), ki eno leto po akutnem dogodku oceni prenašanje zdravila v prvem letu ter tveganje krvavitve (42).

Pri podaljšanju DAPT nad 1 leto priporočamo ob ASA zdravilo tikagrelor v odmerku 60 mg dvakrat dnevno (42–45). Če je potreben prehod z drugega zaviralca receptorjev ADP (npr. prasugrel 10 mg ali klopidogetrel 75 mg), moramo prvi odmerek zdravila tikagrelor (60 mg) dati 24 ur po zadnjem odmerku drugega antiagregacijskega zdravila (brez polnilnega odmerka). Če je mogoče, po začetnem enoletnem DAPT nadaljujemo zdravljenje s tikagrelorjem v odmerku 60 mg dvakrat dnevno brez prekinitve.

Dolgotrajna protitrombotična zaščita s kombinacijo ASA in nizkih odmerkov NOAK

S patofiziološkega zornega kota je pri preprečevanju arterijske tromboze ob prisotni ABSŽ (ob oziroma po raztrganju aterosklerotične lehe) smiselno zavirati ne le aktivacijo in agregacijo trombocitov, temveč tudi koagulacijo, saj je trombin osrednja molekula v obeh procesih. Znano je, da pospešeno nastajanje trombina vztraja še dolgo po izhodiščnem dogodku oziroma zapletu bolezni, kar podpira zamisel o nujnosti dolgoročnega zdravljenja. Zaradi preprečevanja krvavitev je pomembno, da nobenega hemostatičnega mehanizma ne zavremo povsem, ampak z odmerjenim zaviranjem na več prijemališčih hkrati čim bolj zmanjšujemo nevarnost arterijske tromboze. V preteklosti se je izkazalo, da kombinacije antiagregacijskih zdravil in varfarina močno povečujejo pojavnost velikih krvavitev, medtem ko so se glede pojavljanja pomembnih krvavitev kot bolj varna zdravila izkazali NOAK. Ker sta procesa agregacije trombocitov in koagulacije prepletena in soodvisna, je osnova za kombiniranje NOAK in antiagregacijskih zdravil nedvomno utemeljena (46–48).

V zadnjem času se je pri stabilni ABSŽ z zelo dobro učinkovitostjo in sprejemljivo varnostjo izkazala kombinacija rivaroksabana 2 x 2,5 mg in aspirina 100 mg/dan (47,48). Izsledki raziskave COMPASS kažejo, da je pri bolnikih s stabilno koronarno boleznijo in/ali simptomatsko PAB hkratno jemanje ASA in rivaroksabana zmanjšalo tveganje srčno-žilne smrti, možganske kapi ali srčnega infarkta za 24 % v primerjavi z jemanjem ASA. Pojavnost pomembnih žilnih zapletov na udih se je ob tovrstnem zdravljenju ob pridruženih koronarni bolezni in PAB zmanjšala še bolj izrazito (za 46 %). Kombinirano zdravljenje je v primerjavi z uporabo zgolj ASA sicer pomembno povečalo tudi tveganje velikih krvavitev, a se ob tem ni značilno povečalo tveganje krvavitev s smrtnim izidom, nesmrtnimi znotrajlobanjskimi krvavitvami ali nesmrtnimi krvavitvami v kritične organe zunaj osrednjega živčevja. Ti izsledki so bili tudi osnova, da je ustrezen odbor Evropske agencije za zdravila pri bolnikih z ABSŽ in z velikim tveganjem za ishemične dogodke odobril novo indikacijo za uporabo nizkega odmerka rivaroksabana, kar je zelo pomembno za ustrezno izbiro bolnikov, pri katerih se poslužimo tovrstnega zdravljenja.

Enako kot v primeru odločanja za podaljševanje DAPT (glej zgoraj) moramo pri vsakem bolniku skrbno pretehtati tveganje pojava ishemičnih dogodkov in tveganje krvavitev. Kandidati za zdravljenje so glede na vključitvena merila raziskave COMPASS naslednje skupine bolnikov (47–50):

- a) bolniki s slikovno potrjeno koronarno boleznijo; če so mlajši od 65 let, morajo imeti dokazano prizadetost najmanj dveh žilnih povirij (poleg koronarnih arterij še vsaj eno povirje: aorta, karotidne arterije, visceralne arterije, arterije spodnjih udov ali arterije zgornjih udov) ali vsaj dva dodatna dejavnika tveganja (kajenje, sladkorna bolezen, okrnjeno delovanje ledvic z oGF < 60 ml/min, srčno popuščanje z iztisnim deležem > 30 % oz. pri nedavnem poslabšanju z iztisnim deležem > 40 % ali nelakunarno ishemično možgansko kap pred ≥ 1 mesecem).

- b) bolniki s simptomatsko PAB, ki je dokazana s slikovno ali z objektivno funkcijsko metodo, in ki imajo simptome intermitentne klavdikacije ali anamnezo kritične ishemije uda.

Ker lahko tovrstno zdravljenje poveča tveganje pomembnih krvavitev (47–50), moramo pri kandidatih z anamnezo in laboratorijskim pregledom preveriti morebitne zadržke, med katere uvrščamo indikacije za antikoagulacijsko ali dvotirno antiagregacijsko zdravljenje, nosečnost, dojenje ali odsotnost zanesljive kontracepcije pri ženskah v rodni dobi, anamnezo velike krvavitve po merilih ISTH (ki vključujejo simptomatsko krvavitev v kritični organ, npr. znotrajlobanjsko, znotrajspinalno, znotrajočesno, retroperitonealno, sklepno, perikardialno ali mišično krvavitev z utesnitvenim sindromom ali krvavitev, ki je zmanjšala koncentracijo hemoglobina za ≥ 20 g/l in je zahtevala transfuzijo najmanj dveh vrečk koncentriranih eritrocitov (51)), anamnezo ishemične možganske kapi v zadnjem mesecu ali kadar koli v preteklosti ter simptomatske lakunarne ali hemoragične možganske kapi, aktivno kronično vnetno črevesno bolezen, napredovalo maligno bolezen ali drugo bolezen s slabo napovedjo preživetja, zdravljenje z močnimi zaviralci CYP 3A4 in p-glikoproteina (npr. sistemskimi azolnimi antimikotiki ali HIV-proteaznimi zaviralci) ali močnimi induktorji CYP 3A4 (npr. rifampicinom, fenitoinom, karbamazepinom), ishemično bolezen srca z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata $< 40\%$ z nedavnim poslabšanjem ali iztisnim deležem levega prekata $< 30\%$, znatno zmanjšano ledvično delovanje z oGF < 30 ml/min, anemijo s koncentracijo hemoglobina < 100 g/l, trombocitopenijo s številom trombocitov $< 100 \times 10^9/l$ in/ali zmerno do hudo okvaro jeter (aktivnost jetrnih transaminaz $\geq$ trikratnik normalne vrednosti).

V skladu z nedavno oblikovanimi slovenskimi priporočili lahko kombinacijo nizkih odmerkov rivaroksabana in ASA ob izpolnjeni indikaciji in odsotnosti zadržkov ter upoštevanju želje bolnika predpiše osebni zdravnik – specialist družinske medicine, specialist internist, specialist kardiologije in vaskularne medicine, specialist nevrolog, specialist kardiiovaskularne kirurgije ali specialist vaskularne kirurgije, ki v zdravstveni dokumentaciji zabeleži indikacijo in odsotnost kontraindikacij. Izbrani zdravnik, specialist družinske medicine, s kliničnim in laboratorijskim pregledom najmanj enkrat na leto preveri morebitne zadržke glede zdravljenja pri bolnikih, ki ne navajajo novih težav. Ti bolniki se ne vodijo v antikoagulacijskih ambulantah. Pri bolnikih z bolezenskimi zapleti morebitne kontraindikacije za zdravljenje preverja zdravnik, ki ga bolnik obišče zaradi akutne obravnave (50).

Pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo, pri katerih so opravili perkutano koronarno intervencijo z vstavitvijo žilne opornice, so se za varnejše od klasičnega tritirnega protitrombotičnega zdravljenja izkazale kombinacije zaviralcev receptorjev P2Y12 in rivaroksabana, dabigatrana ali apiksabana (52–54).

KAKO DO BOLJŠEGA UDEJANJANJA Z ZNANSTVENIMI IZSLEDKI UTEMELJENIH PRIPOROČIL

Sodelovanje in vztrajanje pri zdravljenju

Adherenca pri zdravljenju (tj. vedenje v skladu s terapevtskim pristopom, ki sta ga soglasno podprla bolnik in zdravnik) je pri bolnikih z znano ABSŽ napovednik boljšega poteka bolezni (55,56). Nanjo vplivajo številni dejavniki, **povezani z:**

- a. **bolnikom** oziroma z ABSŽ ogroženim posameznikom (več kot polovica je nehotnih (npr. pozabljivost) in nanje bolnik nima neposrednega vpliva, a so prav zato »dovzetni« za ukrepanje s strani terapevta (npr. pomoč z opomniki ipd.));

- b. **zdravnikom** (na nekatere sicer nima vpliva (npr. starost, spol in specialnost), medtem ko so drugi bolj spremenljivi (npr. stališča in prepričanja zdravnika do zdravljenja s statini));
- c. **boleznijo** (sodelovanje in vztrajanje je značilno večje pri bolnikih po akutnem dogodku ali pri bolnikih s simptomi bolezni kot pri brezsimptomnih posameznikih; pri slednjih se je izkazalo, da se aderenza značilno poveča, če s slikovnimi preiskavami dokažemo znake ateroskleroze (npr. aterosklerotično leho v koronarni ali karotidni arteriji) in jih bolniku tudi pokažemo);
- d. **družbenoekonomskimi vidiki** (v Sloveniji npr. predvsem izobrazba, manj osebni dohodek ter raven nadomestila in plačila za zdravljenje s strani zavarovalnice);
- e. **zdravilnim ukrepom** samim (npr. število tablet in dnevnih odmerkov, vezanost jemanja zdravil na obroke, kompleksnost terapevtskega režima in neželeni učinki zdravil).

Načela za izboljšanje adherence pri zdravljenju izpostavljajo izhodiščno oceno in informiranje bolnikov ter sodelovanje in spremljanje. V raziskavah o različnih ukrepih za izboljšanje adherence ugotavljajo dokaj neskladne izsledke in skromne učinke, kar gre pripisati predvsem zapletenosti in težavni primerljivosti različnih pristopov za izboljšanje. Kljub temu je adherenco smiselno in smotrno preverjati in spremljati, saj ocenjujejo, da je npr. za ustrezen terapevtski učinek zdravljenja s statini pri brezsimptomnih, a zelo ogroženih posameznikih potrebno zaužitje vsaj 70 % predpisanih zdravil.

Ena bolj oprijemljivih možnosti za izboljšanje adherence pri zdravljenju je **poenostavitev režima zdravljenja** s predpisovanjem in uporabo že omenjenih sestavljenih tablet, ki vsebujejo fiksne odmerke zdravilnih učinkovin (57,58). Na podlagi sistematičnega pregleda 21 raziskav, v katerih so pri bolnikih z manifestno ABSŽ (s koronarno boleznijo ali po možganski kapi) primerjali učinkovitost zdravljenja s sestavljeno tableto z več različnimi, za preprečevanje zapletov ABSŽ znanstveno potrjenimi učinkovinami, poročajo, da lahko v primerjavi z monoterapijo (ali ukrepanjem brez zdravil) tveganje smrti zaradi katerega koli vzroka zmanjšamo za 40 %, tveganje srčnega infarkta za 27 %, tveganje možganske kapi pa za 21 %. Z optimalnim zdravljenjem (z zdravili iz vseh štirih dokazano učinkovitih skupin) lahko zmanjšalo umrljivost zaradi vseh vzrokov celo za 50 %, ob uporabi zdravil iz treh skupin za 42 %, ob uporabi dveh zdravilnih učinkovin pa za 33 % (59).

Vse bolj pomembno postaja tudi **samournavanje dejavnikov tveganja**, ki ga uresničujemo z aktivnim sodelovanjem bolnika. Izsledki raziskav kažejo, da je zdravljenje arterijske hipertenzije ob samonadzoru (z meritvami) in samotitriranju zdravil bolj učinkovito (60). V raziskavi CONNECT ugotavljajo, da lahko z brezžičnim spremljanjem z oddaljenega mesta in z avtomatičnimi opozorili za zdravnika pomembno skrajšamo odzivni čas za klinične odločitve v zvezi z zdravljenjem in tudi trajanje zdravljenja v bolnišnici (61).

Nezadovoljivo udejanjanje dokazano učinkovitih ukrepov v klinični praksi bi morda lahko presegli tudi z oblikovanjem **strukturiranih programov in učinkovitim delovanjem večdisciplinarnih timov** na področju optimizacije vseh vidikov srčno-žilne zaščite, vključno s programi srčne rehabilitacije, ki so lahko njihovo jedro poslanstvo (62,63). Poseben imperativ je bolj dosledno uveljavljanje modela večje osredotočenosti na bolnika, ki se kaže tudi z vse večjim poudarkom personaliziranemu, individualnemu pristopu k predpisovanju zdravil za preprečevanje zapletov ABSŽ.

Personalizirana farmakoterapija

Izzivi t. i. osebne, individualne oziroma »personalizirane« farmakoterapije so eno ključnih

področij sodobnega in kakovostnega oziroma učinkovitega zdravljenja s ciljem uspešnega preprečevanja ABSŽ (64). Sicer lahko frazo »osebna medicina« v njeni najširši opredelitvi razumemo tako ali tako skozi vso zgodovino medicinske (klinične) prakse. Že od nekdaj sta namreč naš cilj in naša paradigma opredelitev zdravljenja kot najboljše možno in ustrezno za posameznega bolnika ob njegovem individualnem, tudi z osebnostnimi značilnostmi obarvanem bolezenskem stanju. Genomski, proteomski in metabolomski pristopi tudi v srčno-žilni medicini obetajo svojevrstno revolucijo v našem razumevanju bolezni in njihovega zdravljenja. S tovrstnimi raziskavami kompleksnih srčno-žilnih bolezni, kot je ateroskleroza, bomo lahko vse bolj uspešno premoščali vrzel med epidemiologijo in bazično biologijo, saj po dolgem času obetajo nov zagon in pomemben prispevek v razumevanju bolezenskih procesov.

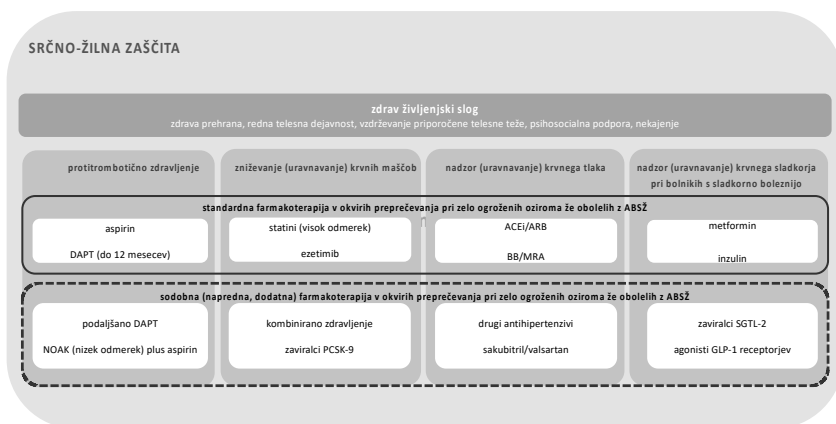
Vse dotlej pa je izstopajoč imperativ personaliziranega pristopa v farmakoterapiji bolj natančna opredelitev tistih posameznikov, pri katerih koristi zdravljenja najbolj odtehtajo tveganje neželenih učinkov in opravičijo stroške zdravljenja (65). Z vidika posameznega bolnika so pomembna tudi druga vprašanja – zlasti glede sodelovanja in vztrajanja (adherence) pri zdravljenju –, kar je v splošnem značilno za obravnavo vseh bolezni in stanj, ki zahtevajo preventivno ukrepanje.

ZAKLJUČKI IN PERSPEKTIVE

V nekaterih razvitih delih sveta, tudi v Sloveniji, smo bili v preteklih treh desetletjih lahko priča več kot 50-odstotnemu zmanjšanju srčno-žilne umrljivosti. Ker se na primer pojavnost nenadne srčne smrti v istem obdobju ni zmanjšala, je danes le malo takih, ki dvomijo v nesporno dejstvo, da je z aterosklerozo pogojene bolezni srca in žilja (na primer v koronarnih arterijah) ter pojavljanje (ponavljanje) njihovih zapletov mogoče učinkovito preprečevati. Z znanstveno utemeljenim zdravljenjem lahko obolevnost in umrljivost znatno zmanjšamo. Nekateri menijo, da bi lahko z bolj ustrezno obravnavo (in zdravljenjem) dejavnikov tveganja z aterosklerozo povezane bolezni že v 21. stoletju celo izkoreninili.

Na tej poti velja poudariti potrebo po oblikovanju in razvoju še boljših orodij za prepoznavanje bolnikov z največjim tveganjem, takšnih, pri katerih bo potreben zelo intenziven pristop k preprečevanju ponovnih zapletov. S tem bomo lahko dosegli kar najboljše razmerje med koristmi in tveganji zdravljenja pa tudi stroškovno učinkovitost. V prihodnosti lahko v smislu boljše izbire bolnikov za posamezne napredne oblike zdravljenja pričakujemo tudi vse večjo pomembnost genetskih označevalcev, čeprav glede konkretne vloge farmakogenomskih pripomočkov še ni prepotrebne mednarodnega strokovnega soglasja.

Napredek na področju farmakološkega zdravljenja v okvirih preprečevanja pojavljanja prvih in ponovnih klinično manifestnih dogodkov z aterosklerozo pogojenih bolezni (v koronarnih, karotidnih, možganskih, ledvičnih ali perifernih arterijah ter aorti) je obetaven, čeprav ne enako silovit kot pred desetletjem ali dvema. Praviloma so vse novejša in bolj napredne oblike zdravljenja tudi stroškovno bolj zahtevne, čeprav ob tem pogosto še ni zanesljivih podatkov o njihovi dolgoročni varnosti. Tudi zato ali kljub temu še nimamo odgovora na temeljno vprašanje, ali se bodo raziskave glede preprečevanja srčno-žilnih zapletov tudi v prihodnje odvijale predvsem v smeri uveljavljanja in pospeševanja uporabe »močnejših« in predvsem dražjih zdravil ali je morda končno napočil čas, da prvenstvo prevzame klinično in raziskovalno vsaj enako pomemben problem večje osredotočenosti na bolnika.



Slika 4. Shematski prikaz ključnih strategij srčno-žilne zaščite pri preprečevanju klinično izraženih oblik zapletov z aterosklerozo pogojenih bolezní (prirejeno po (5)).

Legenda: ABSŽ – z aterosklerozo pogojene bolezní srca in žilja, DAPT – dvojno antiagregacijsko zdravljenje, ACEi – zaviralci angiotenzinske konvertaze, ARB – zaviralci angiotenzinskih receptorjev, BB – zaviralci receptorjev beta, MRA – zaviralci aldosterona, SGLT-2 – zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2.

POMNI

- Čeprav je temelj učinkovitega preprečevanja zapletov z aterosklerozo pogojenih bolezní nedvomno zdrav življenjski slog (nekajenje, redna telesna dejavnost, zdrava prehrana), v klinični praksi pri najbolj ogroženih bolnikih ciljnih vrednosti dejavnikov tveganja ne moremo doseči brez uporabe zdravil.
- Z ustreznim uravnavanjem krvnega holesterola, krvnega tlaka in krvnega sladkorja ter s protitrombotično zaščito lahko pojavnost zapletov aterosklerotičnih bolezní zmanjšamo za približno 80 %.
- Pri najbolj ogroženih osebah si moramo prizadevati za čim nižje vrednosti h-LDL (< 1,4 mmol/l) in normotenzijo (krvni tlak < 130/80 oziroma najmanj < 140/90 mmHg) ter HbA1c < 7 % pri bolnikih s sladkorno boleznijo; vse bolnike zaščitimo s protitrombotičnimi zdravili.
- Adherenca pri zdravljenju je v preprečevanju z aterosklerozo pogojenih bolezní napovednik boljšega poteka zdravljenja – ena bolj oprijemljivih možnosti za njeno izboljšanje je poenostavitev režima s predpisovanjem in uporabo sestavljenih tablet, ki vsebujejo fiksne odmerke zdravilnih učinkovin.
- Ob hkratnem poznavanju najsodobnejše farmakoterapije bomo lahko le z ustreznim prepoznavanjem bolnikov z največjim tveganjem (ponovnih) zapletov bolezní dosegli kar najboljše razmerje med koristmi in tveganji zdravljenja pa tudi stroškovno učinkovitost.

*Variability is the law of life,
and as no two faces are the same, so no two bodies are alike,
and no two individuals react alike and behave alike
under the abnormal conditions which we know as disease.
Sir William Osler (1903)*

LITERATURA

1. Vračko P, Maučec Zakotnik J, Kofol Bric T, Šelb Šemerl J, Nadrag P, Korošec A, Hlastan Ribič C. Epidemiologija srčno-žilnih bolezni in dejavnikov tveganja zanje v Sloveniji. In: Fras Z, ed. Slovenski forum za preventivo bolezni srca in žilja 2013. Zbornik prispevkov. Ljubljana: Združenje kardiologov Slovenije – Slovenska hiša srca, 2013. p. 5–13.
2. Moravec Berger D, Švab I. Prevalenca dejavnikov tveganja ter bolezni srca in ožilja med prebivalci v nekaterih predelih Slovenije. *Zdrav Var* 1995; 34: 249–53.
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al, The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2019;00:1-71. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
4. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Bjoerck M, Brodmann M, Cohnert T, et al, The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39:763–821.
5. Cortes-Beringola A, Fitzsimons D, Pelliccia A, Moreno G, Martin-Asenjo R, Bueno H. Planning secondary prevention: Room for improvement. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:22–8.
6. Stewart J, Manmathan G, Wilkinson P. Primary prevention of cardiovascular disease: A review of contemporary guidance and literature. *J Royal Soc Med Cardiovasc Dis* 2017;6:1–9.
7. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al, The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016;37:2315–81.
8. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al, The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021–104.
9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula C, Badimon L, et al. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019;00:1-78. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
10. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al, The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2019;00:1-69. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
11. Jousilahti P, Laatikainen T, Peltonen M, Borodulin K, Männistö S, Jula A, et al. Primary prevention and risk factor reduction in coronary heart disease mortality among working aged men and women in eastern Finland over 40 years: population based observational study. *BMJ* 2016;352:i721.

12. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829–39.
13. Ray KK, Corral P, Morales E, Nicholls SJ. Pharmacological lipid-modification therapies for prevention of ischaemic heart disease: current and future options. *Lancet* 2019; 394: 697–708.
14. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713–22.
15. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al, ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379:2097–107.
16. Fras Z. Holesterol: kaj je res in kaj ni res? In: Fras Z, Poredoš P, eds. Izbrana poglavja iz interne medicine. Ljubljana: Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta v Ljubljani; 2018. p.62–9.
17. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–13.
18. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
19. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of anti-hypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55:399–407.
20. Mancía G, Rea F, Cuspidi C, Grassi G, Corrao G. Blood pressure control in hypertension. Pros and cons of available treatment strategies. *J Hypertens* 2017;35:225–233.
21. Corrao G, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C, et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010;28:1584–90.
22. Shahim B, De Bacquer D, De Backer G, Gyberg V, Kotseva K, Mellbin L, et al. The Prognostic Value of Fasting Plasma Glucose, Two-Hour Postload Glucose, and HbA1c in Patients With Coronary Artery Disease: A Report From EUROASPIRE IV: A Survey From the European Society of Cardiology. *Diabetes Care* 2017;40:1233–40.
23. Mancini GBJ, Cheng AY, Connelly K, Fitchett D, Goldenberg R, Goodman S, et al. Diabetes for cardiologists: practical issues in diagnosis and management. *Can J Cardiol* 2017;33: 366–77.
24. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–89.
25. Wallace E, Salisbury C, Guthrie B, Lewis C, Fahey T, Smith SM. Managing patients with multimorbidity in primary care. *BMJ* 2015;350:h176.
26. Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med* 2008;358:2630–3.
27. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117–28.
28. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–57.
29. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–22.
30. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834–44.

31. Armstrong EJ, Waldo SW, Valle JA. The Heart and Vascular Team. Time for Endocrinologists to Join the Club? *JACC* 2018;72:3285–6.
32. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, Holman RR, Zinman B, Skyler JS, et al. Cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes: where do we go from here? Reflections from a Diabetes Care editors' expert forum. *Diabetes Care* 2018;41:14–31.
33. Fras Z, Janež A. Sodobna obravnava bolnikov s sladkorno in srčnožilno boleznijo v Sloveniji – k strokovnemu soglasju v kardiologiji. In: Fras Z, ed. *Sodobna kardiologija 2019. Zbornik prispevkov*. Ljubljana: Združenje kardiologov Slovenije; 2019. p.25–7.
34. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–60.
35. Ridker, P. M. Should aspirin be used for primary prevention in the post-statin era? *N Engl J Med* 2018;379:1572–4.
36. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, et al, for the ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo- controlled trial. *Lancet* 2018;392 (10152):1036–46.
37. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, et al, for the ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1529–39.
38. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, Reid CM, Kirpach B, Wolfe R, et al, ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on disability-free survival in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1499–508.
39. Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2019;321:277–87.
40. Montalescot G. A farewell to aspirin in primary prevention? *Nat Rev Cardiol* 2019;16:76–7.
41. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371: 2155–66.
42. Delovna skupina za invazivno in intervencijsko kardiologijo, Združenje kardiologov Slovenije. Trajanje zdravljenja z dvema antiagregacijskima zdraviloma pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom. In: Fras Z, ed. *Sodobna kardiologija 2017. Zbornik prispevkov*. Ljubljana: Združenje kardiologov Slovenije; 2017. p.30–3.
43. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791–800.
44. Magnani G, Storey RF, Steg G, Bhatt DL, Cohen M, Kuder J, et al. Efficacy and safety of ticagrelor for long-term secondary prevention of atherothrombotic events in relation to renal function: insights from the PEGASUS-TIMI 54 trial. *Eur Heart J* 2016;37:400–8.
45. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:213–60.
46. George S, Onwordi ENC, Gamal A, Zaman A. Development of New Antithrombotic Regimens for Patients with Acute Coronary Syndrome. *Clin Drug Invest* 2019;39:495–502.
47. Eikelboom, JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1319–30.
48. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanis F, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10117):205–218.

49. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391(10117):219–29.
50. Blinc A, Boc V, Fras Z, Kovačič D, Kozak M, Šabovič M, et al. Delovna skupina Združenja za žilne bolezni in Združenja kardiologov Slovenije. Priporočila za predpisovanje majhnih odmerkov rivaroksabana 2 x 2,5 mg v kombinaciji z acetilsalicilno kislino. *ISIS* 2019; 28:37–9.
51. Schulman S, Kearon C, on behalf of the Subcommittee on control of anticoagulation of the Scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 692–4.
52. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–962.
53. Gibson CM, Mehran R, Bode C Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375: 2423–34.
54. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377:1513–24.
55. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: Its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009;119:3028–35.
56. Nieuwlaet R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;11:CD000011. DOI: 10.1002/14651858.CD000011.pub4.
57. World Heart Federation. Scaling up the use of 'polypill' to improve access to CVD medicines. Geneva: World Heart Federation;2019. Dostopno 10.10.2019 na URL: <https://www.world-heart-federation.org/programmes/polypill/>.
58. Katsiki, N, Athyros, VG, Karagiannis A. Single-pill combinations: a therapeutic option or necessity for vascular risk treatment? *J Drug Assess* 2013;2:67–71.
59. Ma T-T, Wong ICK, Man KKC, Chen Y, Crake T, Ozkor MA, et al. Effect of evidence-based therapy for secondary prevention of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2019;14:e0210988.
60. McManus RJ, Mant J, Bray EP, Holder R, Jones MI, Greenfield S, et al. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9736):163–72.
61. Crossley GH, Boyle A, Vitense H, Chang Y, Mead RH, and the CONNECT Investigators. The CONNECT (Clinical Evaluation of Remote Notification to Reduce Time to Clinical Decision) trial: the value of wireless remote monitoring with automatic clinician alerts. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1181–9.
62. Fras Z, Leskošek B. Potenciali sinergij med primarno in sekundarno preventivo bolezni srca in žilja v Sloveniji. In: Fras Z, ed. Slovenski forum za preventivo bolezni srca in žilja 2011: zbornik prispevkov. Ljubljana: Združenje kardiologov Slovenije – Slovenska hiša srca; 2011. p. 29–35.
63. Jug B. Projekt "Skupaj za zdravje" - Delovna skupina za samooskrbo srčno-žilnih bolezni. Dostopno 10.10.2019 na URL: <http://www.skupajzazdravje.si/media/dsk.za.samooskrbo.srcno-zilnih.bolezni.pdf>.
64. La Sala R, Foà C, Paoli G, Mattioli M, Solinas E, Artioli G, Ardisino D. Multi-dimensional nursing form: a novel means of approaching nurse-led secondary cardiology prevention. *Acta Biomed* 2016;86:Suppl 3:174–82.
65. Pereira NL, Weinshilboum RM. Cardiovascular pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Nat Rev Cardiol* 2009;6:632–8.
66. Nagalla S, Bray PF. Personalized medicine in thrombosis: back to the future. *Blood* 2016;127:2665–71.

LEDVIČNA FUNKCIJA IN ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

Renal function and arterial hypertension

JANA BRGULJAN HITIJ^{1,2}, TEJA OBLAK¹

IZVLEČEK

Arterijska hipertenzija je eden najpogostejših spremenljivih dejavnikov tveganja umrljivosti zaradi katerega koli vzroka in tudi med najpogostejšimi vzroki končne ledvične odpovedi, ki zahteva nadomestno zdravljenje. Ledvice sodelujejo pri kompleksnem procesu nastanka in spremljanja povišanega krvnega tlaka. Ključno vlogo igra sistem renin-angiotenzin-aldosteron. Parenhimske bolezni ledvic so med najpogostejšimi vzroki sekundarne arterijske hipertenzije, pomisliti pa moramo tudi na bolj redke ledvičnožilne vzroke. Pri farmakološkem zdravljenju arterijske hipertenzije s pridruženo kronično ledvično okvaro so zdravila prve izbire zaviralci angiotenzinske konvertaze in antagonist receptorjev angiotenzina 2, ki jim dodamo diuretik ali kalcijev antagonist. Najpomembnejši ukrep je ureditev vrednosti krvnega tlaka do ciljne vrednosti, ki je pri večini prebivalstva 130/80 mmHg.

Ključne besede: arterijska hipertenzija, ledvice, kronična ledvična okvara, ledvičnožilna hipertenzija, ledvično-parenhimska hipertenzija.

ABSTRACT

Arterial hypertension is one of the most prevalent and modifiable risk factors of mortality due to any reason on the world and one of the most prevalent causes for the end-stage renal failure with a need for replacement therapy. Kidneys have an important role in the complex genesis and control of high blood pressure. Most important process is attributed to the renin-angiotensin-aldosterone system. Parenchymal kidney diseases are one of the most prevalent causes of secondary arterial hypertension, though rarer renovascular causes should be considered. First-line pharmacological treatment of arterial hypertension with the comorbid chronic kidney disease are angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor inhibitors, where diuretic or calcium channel blockers need to be added. Key goal is to lower blood pressure to the target level which is 130/80 mmHg for the large part of the population.

Keywords: arterial hypertension;; kidneys; chronic kidney disease; renovascular hypertension; renoparenchymal hypertension.

UVOD

Arterijska hipertenzija (AH) je eden najpogostejših dejavnikov tveganja umrljivosti zaradi katerega koli vzroka na svetu (1) ter drugi najpogostejši vzrok nastanka kronične ledvične bolezni (KLB) (2). Hipertenzijska bolezen ledvic je med pogostejšimi vzroki končne ledvične odpovedi s potrebo po nadomestnem zdravljenju (v Slovenskem registru nadomestnega zdravljenja 2009–2012 predstavlja 15–19 % vseh vzrokov (3), čeprav izolirana hipertenzijska okvara ledvic večinoma napreduje počasi (4). Povišan krvni tlak (KT) je hkrati lahko eden od prvih kazalnikov obstoja ali hitrega napredovanja ledvične bolezni, pri odporni AH pa moramo aktivno izključiti ledvičnožilne ali ledvičnoparenhimske vzroke.

V prispevku se osredotočamo na povezavo med AH in KLB ter ob tem predstavimo usmerjeno diagnosticiranje hipertenzijske okvare ledvic in cilje zdravljenja, ob upoštevanju zadnjih evropskih smernic (5).

VLOGA LEDVIC PRI RAZVOJU PRIMARNE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Ključno vlogo pri razvoju AH igra kompleksen sistem signalnih poti: hormonska os renin–angiotenzin–aldosteron (RAAS) in ostali hormoni (kortikosteroidi, kateholamini, ščitnični hormoni, spolni hormoni), hemodinamski vpliv na pretok krvi, spremembe v dotoku kisika in delovanje imunskega sistema s poudarkom na limfocitih T (6) ter aferentni simpatični živci na površini adventicije ledvičnih arterij (7). V sklopu presnovnega sindroma in debelosti sovpilva tudi odpornost na inzulin, ki okvari mehanizme vazodilatacije, v maščobnem tkivu pa se dodatno izraža RAAS (8). Med redkimi monogenetskimi vzroki AH gre povečini za okvaro transporta natrija v distalnem ledvičnem tubulu (9). Med okoljskimi dejavniki je ključen prevelik vnos soli s hrano (4,7). Razvije se sistemska vazokonstrikcija in ledvice s sečem izločajo manj natrija in vode, zato pride do povečanja znotrajžilnega volumna in pretirana stimulacija prej navedenih mehanizmov se povratno nadaljuje (8).

HIPERTENZIJSKA BOLEZEN LEDVIC

Hipertenzijska bolezen ledvic je KLB, ki je nastala zaradi okvare ledvic kot posledica povišane krvnega tlaka, pri čemer so prizadeti tako glomeruli, tubuli, intersticij kot tudi žile (4). Postopno se razvijejo žariščna segmentna glomeruloskleroza, atrofija tubulov in intersticijska fibroza (4,10). V zadnjih raziskavah ugotavljajo, da pri nastanku končne hipertenzijske fibroze ledvic sinergistično delujejo proteinurija, hipertrofija tubulov, oksidativni stres, aktivacija RAAS, obrat kolagena, kronično vnetje in vazoaktivne snovi (10,11).

Hipertenzijska bolezen ledvic napreduje počasi, hitreje pa ob prisotnosti ostalih dejavnikov tveganja, kot so genetska predispozicija (pri Afričanih in Afroameričanih), debelost, previsok vnos soli s prehrano, toksične snovi (analgetiki iz skupine NSAR, nefrotoksični antibiotiki, intravenska kontrastna sredstva) (4).

Izolirana hipertenzijska okvara ledvic se v subklinični fazi sprva kaže z normalnim pregledom urina s testnim lističem, prisotna je le albuminurija (razmerje U-albumin/kreatinin 3–30 g/mol) (4,5,12). Kasneje se razvije izolirana nenefrotska proteinurija (U-proteinin/kreatinin > 0,2 g/mol, U-albumin/kreatinin > 30 g/mol; ocenjena ali izmerjena 24-urna proteinurija do 3 g/dan ali 3,5 g/dan/1,73m²), zmanjša se tudi glomerulna filtracija, ocenjena s CKD-EPI (< 90 mL/min/1,73m²), in poviša se vrednost serumskega kreatinina (μmol/l) (4,5,12). Z ultrazvočno

preiskavo ledvic v napredujevali fazi KLB ugotavljamo zmanjšanje ledvic s stanjšanjem parenhima in povišan rezistenčni indeks (4).

Naše priporočilo pri opredelitvi hipertenzijske okvare ledvic

Primarna raven:

- določitev vrednosti kalija, natrija, sečnine in kreatinina v serumu ter ocena glomerulne filtracije (CKD-EPI);
- pregled nativnega, drugega jutranjega urina s testnim lističem.

Sekundarna, terciarna raven:

poleg naštetega še:

- pregled nativnega, drugega jutranjega urina z mikroskopskim pregledom sedimenta, razmerja med albuminom in kreatininom ali beljakovinami in kreatininom v urinu;
- po potrebi vrsta in ocena dnevne proteinurije v enkratnem vzorcu drugega jutranjega urina;
- UZ ledvic in UZ dopplerski pregled ledvičnega žilja.

LEDVIČNE BOLEZNI KOT VZROK SEKUNDARNE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Vzrok AH je v 5 % primerov sekundarni – med najpogostejšimi so akutne ali kronične bolezni ledvičnega parenhima (renoparenhimski vzrok) ali intersticija ter ledvičnega žilja (renovaskularni vzrok) (13, 14).

Med najpogostejšimi renovaskularnimi (ledvičnožilnimi) boleznimi je zožitev ene ali obeh ledvičnih arterij, ki jih pri mlajših bolnikih povzroča fibromuskularna displazija, pri starejših pa je vzrok najpogostejše napredujevala ateroskleroza (13,14). Med boleznimi ledvičnega parenhima so najpogostejše diabetična bolezen ledvic, bolezni odlaganja in glomerulonefritis IgA, izključiti pa moramo tudi redkejša glomerulonefritisa, tudi v sklopu sistemskih bolezni (npr. lupusni nefritis, vaskulitis ANCA idr.). Pomisliti moramo na morebitno ishemično bolezen ledvic. Med ostalimi vzroki so okužbe sečil, akutni in kronični tubulointeristijski nefritis, obstruktivna nefropatija idr. Ob usmerjenem diagnosticiranju in zdravljenju lahko vzroke odpravimo ali jih obvladamo, s čimer zaustavimo ali upočasnimo napredovanje KLB. Ledvice so zaradi okvarjenih avtoregulatornih mehanizmov ob KLB namreč bolj dovzetne za učinke povišanega KT, zato lahko KLB napreduje zelo hitro in povratno močno zviša krvni tlak. Pri bolnikih s KLB se pogosteje pojavljata tudi nočna in prikrita hipertenzija (5).

Priporočila za napotitev na sekundarno in terciarno raven (tj. v ambulantno za hipertenzijo) zaradi suma na sekundarno povzročeno arterijsko hipertenzijo:

- odporna arterijska hipertenzija (neurejen KT kljub jemanju več kot treh vrst antihipertenzivnih zdravil v maksimalnih odmerkih, od katerih je eno zdravilo diuretik), težko vodljiva arterijska hipertenzija ali nenadno, hitro povečanje krvnega tlaka pri prej urejeni arterijski hipertenziji;
- slabo sodelovanje pri zdravljenju in neprenašanje številnih antihipertenzivnih zdravil.

Priporočila za napotitev ob nevodljivi arterijski hipertenziji ali hitro povišanje krvnega tlaka ob zdravljeni arterijski hipertenziji in/ali (ne)opredeljeni ledvični okvari:

- ob pregledu vrednosti serumskega kreatinina in ocene glomerulne filtracije (CKD-EPI) je prisotna KLB 1.–3. stopnje, pri čemer je pri pregledu nativnega urina s testnim lističem prisotna izolirana albuminurija ali blaga proteinurija (1+) – *Ambulantna za hipertenzijo, Bolnišnica dr. Petra Držaja, UKC Ljubljana;*

- ob pregledu serumskega kreatinina in ocene glomerulne filtracije je prisotna KLB, večja od 3. stopnje, in/ali pridružen patološki izvid nativnega urina in sedimenta z zmerno ali hudo proteinurijo ($> 2+/-$) in eritrociturijo in/ali levkociturijo – *Nefrološka ambulanta*.

OSLABITEV LEDVIČNEGA DELOVANJA PO UVEDBI ANTIHIPERTENZIVNEGA ZDRAVLJENJA

Po uvedbi zaviralca angiotenzinske konvertaze (ACEi) ali antagonista receptorjev angiotenzina 2 (ARB) in hitrem znižanju KT lahko pride do prehodnega poslabšanja ledvičnega delovanja, pogosteje pri bolnikih s pridružno sladkorno boleznijo, srčno-žilnimi boleznimi, znano KLB, pri starejših, ženskah, uporabnikih nesteroidnih antirevmatskih zdravil in ob jemanju diuretikov zanke (15). Z znižanjem KT se zniža perfuzijski tlak, ki je potreben za glomerulno filtracijo, in zavre kompenzatorno krčenje eferentne arteriole ter privede do prehodne ishemije ledvic (16). Lahko se razkrije pridružena neopredeljena ledvična bolezen (15).

Že ob porastu vrednosti serumskega kreatinina za več kot 10 % nad predhodno vrednost ugotavljajo večjo pojavnost srčno-žilnih dogodkov, končne ledvične odpovedi in smrti (15). Glede na izsledke najnovejših raziskav in glede na smernice je pomembno povišanje serumskega kreatinina za več kot 30 % v dveh mesecih po začetku zdravljenja z ACEi (ARB) (5,15). Ob sumu na ledvičnožilno hipertenzijo moramo v 3–5 dneh po uvedbi ACEi/ARB spremljati vrednosti serumskega kreatinina in kalija (13).

Priporočila za spremljanje ledvičnega delovanja po uvedbi antihipertenzivnega zdravljenja

- spremljanje vrednosti serumskega kalija in kreatinina in ocene glomerulne filtracije (CKD-EPI) najprej v 7 dneh po uvedbi, nato glede na rezultat v daljšem obdobju (npr. v dveh mesecih po uvedbi antihipertenzivnega zdravljenja (bazalna vrednost je vrednost, pridobljena pred 12 meseci);
- če pride do povišanja serumskega kreatinina do največ 30 % predhodne vrednosti, odmerkov ne povečujemo, kontroliramo ponovno čez 7 dni, če ostaja stabilno ali se izboljša, nato pa vrednost serumskega kreatinina, kalija in oGF ponovno preverimo čez 1–2 meseca;
- če pride do povišanja serumskega kreatinina za več kot 30 %, moramo ukiniti uvedeno zdravilo ter vrednost serumskega kreatinina in oGF preveriti čez 7 dni; če povišane vrednosti vztrajajo, bolnika napotimo na sekundarno ali terciarno raven.

Ob poslabšanju ledvične funkcije zaradi uvedbe ACEi/ARB za več kot 30 % moramo pri bolniku z neopredeljeno AH izključiti ledvičnožilno hipertenzijo z obojestransko zožitvijo ledvičnih arterij ali arterije solitarne ledvice (13,14).

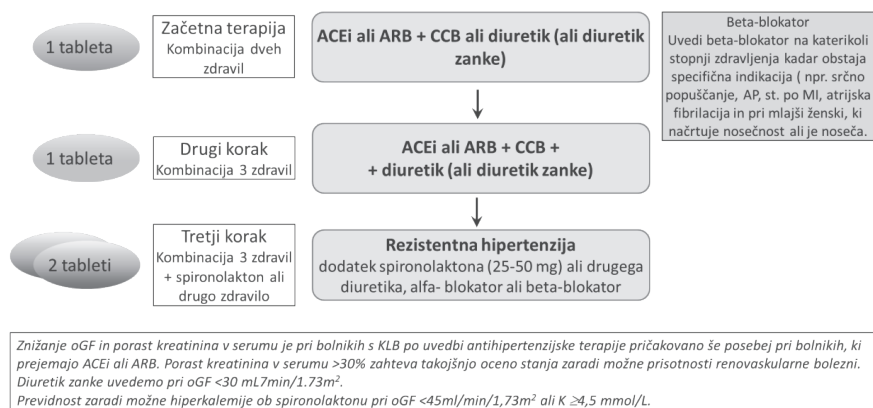
ZDRAVLJENJE

Zdravljenje AH s pridružno hipertenzijsko ledvično okvaro ali nehipertenzijsko KLB je nefarmakološko in farmakološko (tj. z zdravili). Ciljni krvni tlak je pri večini prebivalstva 130/80 mmHg, saj v raziskavah dodatnih pozitivnih učinkov nadaljnjega zniževanja KT pod 120/80 mmHg niso dokazali (5).

Nefarmakološki ukrepi vključujejo zmanjšanje prehranskega vnosa soli (največ 5 g/dan), redno telesno dejavnost vsaj 30 minut 5–7 dni v tednu, mediteransko prehrano, opustitev kajenja, omejen vnos alkohola (največ ena enota na dan za ženske in dve enoti za moške) in

izogibanje popivanju ter vzdrževanje idealne telesne teže (indeks telesne mase 20–25 kg/m²) in obsega pasu (< 94 cm za moške in < 80 cm za ženske) (5).

Na Sliki 1 predstavljamo algoritem farmakološkega zdravljenja arterijske hipertenzije s pridruženo kronično ledvično boleznijo po zadnjih smernicah ESC/ESH (5). Zdravili prve izbire sta ACEi ali ARB v kombinaciji s kalcijevim antagonistom (CCB) ali diuretikom. Priporočamo, da zdravljenje začnemo z eno kombinirano tableto z dvema učinkovinama, v nadaljevanju pa odmerke zdravil povečujemo do najvišjega odmerka in dodamo še tretjo učinkovino.



Slika 1. Predlagani algoritem antihipertenzivnega zdravljenja pri pridruženi kronični ledvični okvari po zadnjih smernicah ESC/ESH 2018 (5).

Legenda: ACEi – ACE zaviralec; ARB – antagonist receptorjev angiotenzina 2; CCB – kalcijev antagonist; AP – angina pectoris; MI – miokardni infarkt; KLB – kronična ledvična okvara; K – vrednost kalija v serumu; oGF – ocena glomerulne filtracije.

Pri odporni hipertenziji, zlasti pri mlajših od 40 let, v nasprotju z evropskimi smernicami predlagamo najprej napotitev na sekundarno oz. terciarno raven za izključitev sekundarnih vzrokov hipertenzije in ne takojšnjega dodajanja spironolaktona.

Zdravljenje arterijske hipertenzije in napredovale kronične ledvične okvare je največkrat večtirno zdravljenje, ki poleg prej navedenih zdravil (zagotovo diuretika) vključuje tudi antagonist alfa, blokator beta, centralni agonist, vazodilatator in druga zdravila (5).

ZAKLJUČEK

Ledvično delovanje in arterijska hipertenzija sta neločljivo povezana. Zato moramo ledvično delovanje opredeliti tako pri pojavu povišanega krvnega tlaka, pred uvedbo zdravljenja in po njem ter tudi ob nenadnih povišanih krvnega tlaka. Pomisliti moramo na sekundarne ledvično-žilne ali ledvičnoparenhimske vzroke hipertenzije. Cilj zdravljenja arterijske hipertenzije so vrednosti krvnega tlaka do 130/80 mmHg. Arterijska hipertenzija s pridruženo kronično ledvično okvaro zahteva redno spremljanje ledvičnega delovanja.

LITERATURA

1. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cífková R, Dominiczak AF, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers* 2018;22:18014.
2. Brück K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J, et al. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:2135–47.
3. Buturovič-Ponikvar J. Slovenian Renal Replacement Therapy Registry: 2009, 2010, 2011 and 2012 Annual Report. Ljubljana: Department of Nephrology, University Medical Centre Ljubljana, 2014. Dosegljivo 1.9.2019 na URL: http://www.nephro-slovenia.si/images/pdf/annual_report_2009-2012_final.pdf.
4. Pajek J. Hipertenzijska bolezen ledvic. In: Lindič J, Kovač D, Kveder R, Malovrh M, Pajek J, Aleš Rigler A, et al, eds. Bolezni ledvic. Ljubljana: SZD – Slovensko nefrološko društvo in UKC Ljubljana – Klinični oddelek za nefrologijo; 2014. p. 341–52.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021–104.
6. Sievers LK, Eckardt KU. Molecular Mechanisms of Kidney Injury and Repair in Arterial Hypertension. *Int J Mol Sci* 2019;20:2138.
7. Kaplan NM, Victor RG. Primary Hypertension. Pathogenesis. In: Kaplan NM, Victor RG, eds. *Clinical Hypertension*. 11th ed. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer; 2015. p. 40–115.
8. Manrique C, Lastra G, Gardner M, Sowers JR. The Renin Angiotensin Aldosterone System in Hypertension: Roles of Insulin Resistance and Oxidative Stress. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017;24: 372–9.
9. Aggarwal A, Rodriguez-Buritica D. Monogenic Hypertension in Children: A Review With Emphasis on Genetics. *Adv Exp Med Biol* 2017;956:279–306.
10. Sun HJ. Current Opinion for Hypertension in Renal Fibrosis. *Adv Exp Med Biol* 2019;1165:37–47.
11. Sievers LK, Eckardt KU. Molecular Mechanisms of Kidney Injury and Repair in Arterial Hypertension. *Med Clin North Am* 2009;93:569–82.
12. Mulè G, Castiglia A, Cusumano C, Scaduto E, Geraci G, Altieri D, et al. Subclinical Kidney Damage in Hypertensive Patients: A Renal Window Opened on the Cardiovascular System. Focus on Microalbuminuria. *Adv Exp Med Biol* 2017;956:279–306.
13. Kovač D. Renovaskularna hipertenzija in ishemična bolezen ledvic. In: Lindič J, Kovač D, Kveder R, Malovrh M, Pajek J, Aleš Rigler A, et al, eds. Bolezni ledvic. Ljubljana: SZD – Slovensko nefrološko društvo in UKC Ljubljana – Klinični oddelek za nefrologijo; 2014. p.324–32.
14. Weber BR, Dieter RS. Renal artery stenosis: epidemiology and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014;7:169–81.
15. Schmidt M, Mansfield KE, Bhaskaran K, Nitsch D, Sørensen HT, Smeeth L, et al. Serum creatinine elevation after renin-angiotensin system blockade and long term cardiorenal risks: cohort study. *BMJ* 2017;356:j791.
16. Collard D, Brouwer TF, Peters RJG, Vogt L, van den Born BH. Creatinine Rise During Blood Pressure Therapy and the Risk of Adverse Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Hypertension* 2018;72:1337–44.

POMEN SRČNEGA UTRIPA PRI ZDRAVLJENJU ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Significance of heart rate in the treatment of arterial hypertension?

PRIMOŽ DOLENC¹, JANA BRGULJAN HITIJ^{1,2}

IZVLEČEK

Hipertenzija je pogost klinični problem in najpomembnejši dejavnik tveganja srčno-žilnih bolezni in možganske kapi. Povišan srčni utrip je povezan z zvišanim krvnim tlakom, povečanim tveganjem hipertenzije in med bolniki s hipertenzijo tudi s povečanim tveganjem srčno-žilnih bolezni. Kljub temu pa srčni utrip na splošno ni pomemben dejavnik pri izbiri antihipertenzivnih zdravil, kar je delno posledica pomanjkanja dokazov, ki bi podpirali znižanje srčnega utripa kot terapevtsko strategijo pri hipertenziji. V prispevku opisujemo postopek natančnega merjenja srčnega utripa. V raziskavah so sicer srčni utrip merili na različne načine – v kliničnem okolju in na osnovi elektrokardiografskih posnetkov –, prognoistične podatke pa ponujajo tudi vrednosti srčnega utripa med celodnevним spremljanjem vrednosti krvnega tlaka in merjenjem doma. Kljub pomanjkanju prognostičnih podatkov lahko iz dosedanjih raziskav in naknadnih analiz sklepamo, da je meja med normalnim in zvišanim srčnim utripom 80/min. Pri višjih vrednostih srčnega utripa se tveganje srčno-žilnih zapletov povečuje. Veliko je dokazov o koristnosti znižanja srčnega utripa pri bolnikih s hipertenzijo in simptomatsko angino pectoris, za nadzor srčnega utripa pri aritmiji, po miokardnem infarktu in pri srčnem popuščanju z oslabiljeno sistolno funkcijo levega prekata. Bolnike s hipertenzijo in pospešenim srčnim utripom lahko obravnavamo na empiričen način in med zdravili izberemo zaviralce adrenergičnih receptorjev beta.

Ključne besede: arterijska hipertenzija, krvni tlak, koronarna bolezen, merjenje, srčni utrip, srčno popuščanje, tahikardija, tveganje, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta.

ABSTRACT

Hypertension is a common clinical problem and a major risk factor for cardiovascular diseases and stroke. Increased heart rate is associated with increased blood pressure, an increased risk of hypertension, and among patients with hypertension an increased risk of cardiovascular disease. Nevertheless, heart rate is generally not a significant factor in the choice of anti-hypertensive drugs. In part, this is due to a lack of evidence to support heart rate reduction as a therapeutic strategy in hypertension. The paper describes a procedure for accurately measuring heart rate. In randomized trials, heart rate was measured in different ways - in the

clinical setting, from electrocardiographic recordings, and prognostic data also provide heart rate values during ambulatory blood pressure monitoring and home measurements. Despite the lack of prognostic data, we can conclude from previous studies and retrospective data analyzes that the upper limit of normal heart rate is 80 beats /min. At higher heart rate values, the risk of cardiovascular complications increases. There is a lot of evidence for the benefit of reducing heart rate in patients with hypertension and symptomatic angina, for the control of heart rate in arrhythmia, after myocardial infarction, in heart failure with impaired left ventricular systolic function. Patients with hypertension and increased heart rate can be treated empirically, and beta-blockers could be considered when choosing treatment.

Keywords: adrenergic beta-antagonists, blood pressure, coronary disease, heart failure, heart rate, hypertension, measurement, risk, tachycardia.

UVOD

Arterijska hipertenzija je redko edini dejavnik srčno-žilnega tveganja, ampak se navadno pojavlja v kombinaciji z drugimi. Celokupno srčno-žilno tveganje se s kombinacijo dejavnikov tveganja ne povečuje s seštevanjem, ampak z množenjem. Zato je ocena celokupnega srčno-žilnega tveganja pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo zelo pomembna. Pri oceni si pomagamo s točkovniki (npr. SCORE (1) ali Framinghamski točkovnik). V zadnjih Smernicah o obravnavanju arterijske hipertenzije 2018 kot samostojni dejavnik tveganja pri demografskih značilnostih in laboratorijskih posebnostih bolnikov s hipertenzijo navajajo tudi srčni utrip v mirovanju nad 80/min (1, 2).

Srčni utrip je posledica zapletenega ravnotežja med simpatičnim in parasimpatičnim živčnim sistemom. Nanj vplivajo številni dejavniki. S starostjo se spreminja. Pri dojenčkih je srčni utrip 100–150/min in se v naslednjih šestih letih postopno znižuje. Sinusni srčni utrip pri starejših mladostnikih in odraslih je 65–85/min in se v starosti znižuje (3–5). Nanj vplivajo tudi raven telesne zmogljivosti in bolezenska stanja.

Srčni utrip je v evropskih in slovenskih smernicah o arterijskih hipertenziji del merjenja krvnega tlaka, s katero zabeležimo vrednosti sistolnega in diastolnega krvnega tlaka ter srčnega utripa (1, 6). Pomemben del merjenja krvnega tlaka je tudi tipanje srčnega utripa, s katerim ocenimo morebitno aritmijo. Na možnost aritmije nas opozarjajo tudi sodobni samodejni merilniki krvnega tlaka.

KAKO PRAVILNO IZMERIMO SRČNI UTRIP?

Večina podatkov o prognostični vrednosti srčnega utripa za srčno-žilne dogodke in smrtnost izhaja iz raziskav, v katerih so srčni utrip merili v mirovanju. Vendar pa lahko številni viri spremenljivosti, vključno s telesnimi dejavniki, duševnimi dražljaji, okoljskimi dejavniki in telesnim položajem, vplivajo na oceno srčnega utripa, ki jo izmeri zdravstveno osebje (1). Znanstvene raziskave, ki se osredotočajo na srčni utrip, morajo vsebovati naslednje podatke: trajanje počitka pred meritvijo, podatke o temperaturi in okolju, način merjenja, trajanje merjenja, število odčitkov, časovni interval med meritvami, položaj telesa in vrsto opazovalca (zdravnik, medicinska sestra, tehnik, samodejna naprava). Zato moramo za čim bolj dosledno izključitev možnih vplivov na srčni utrip v mirovanju meritve srčnega utripa strogo standardizirati, podobno kot meritve krvnega tlaka. Priporočila, kako izmeriti srčni utrip v mirovanju

na podlagi razpoložljivih dokazov, navajamo v naslednjih točkah (7):

- pred meritvijo se izogibamo telesnemu naporu, kajenju ter uživanju alkohola in kave;
- svetujemo sproščanje vsaj 5 minut, včasih dlje;
- izogibamo se hrupnemu okolju in govorjenju;
- poskrbimo za primerno temperaturo okolja;
- srčni utrip merimo sede;
- preiskovanec naj sedi udobno z neprekrižanimi nogami;
- srčni utrip izmerimo s tipanjem srčnega utripa 30 sekund;
- elektrokardiografski posnetek je za oceno srčnega utripa sprejemljiv, ni pa zaželen;
- srčni utrip izmerimo po vsaki meritvi krvnega tlaka;
- izvedemo vsaj dve meritvi srčnega utripa in izračunamo povprečje;
- vrednosti srčnega utripa so različne glede na vrsto opazovalca.

Med oceno srčnega utripa z EKG in s tipanjem srčnega utripa ugotavljamo tesno povezanost med obema meritvama pri zdravih moških (8) in pri bolnikih s stabilno koronarno arterijsko boleznijo (9), pri čemer korelacijski koeficient znaša več kot 0,9. Elektrokardiografija omogoča bolj natančno oceno srčnega utripa in so jo uporabili v številnih epidemioloških in kliničnih raziskavah. Vendar pa elektrokardiografija pomeni večje stroške, pri čemer še vedno ni znano, ali je elektrokardiografska meritev dejansko pomembno boljša v raziskovalne namene. Pri tem elektrokardiografijo izvajamo pri preiskovancu v ležečem položaju, medtem ko krvni tlak in srčni utrip rutinsko merimo sede.

Na vrednost krvnega tlaka in srčnega utripa vpliva tudi obisk pri zdravniku, zato so meritve pogosto precenjene. V praksi tako krvni tlak in srčni utrip vse pogostejše merimo zunaj kliničnega okolja, saj so te meritve klinično pomembne in nudijo boljšo prognostično informacijo od meritev v ambulantni ali na oddelku, kar je dokazano za celodnevno spremljanje krvnega tlaka in tudi za meritve krvnega tlaka doma (1). Za srčni utrip je tovrstnih podatkov manj kot za krvni tlak, a izsledki raziskave v Ohasami (10) nakazujejo, da je vrednost srčnega utripa v ambulantni višja kot doma. V tej raziskavi je bil pri meritvah doma zgornji kvintil srčnega utripa p zjutraj 74 min^{-1} , zvečer pa 75 min^{-1} .

Med celodnevним spremljanjem krvnega tlaka srčni utrip ponoči bolje napoveduje srčno-žilne dogodke in umrljivost kot srčni utrip podnevi (11, 12). Ugotovili so tudi, da je srčni utrip bolj ponovljiv kot v ambulantni. V raziskavi »Hypertension and Ambulatory Recording VEnetia STudy« je bila razlika pri dveh zaporednih celodnevni spremljanjih krvnega tlaka, opravljenih v trimesečnem razmiku, med srčnim utripom podnevi majhna ($-1,0 \text{ min}^{-1}$), ponoči pa je praktično ni bilo ($-0,3 \text{ min}^{-1}$) (13).

SRČNI UTRIP IN ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

V različnih raziskavah so preučevali povezanost zvišanega srčnega utripa z drugimi dejavniki tveganja ateroskleroze in srčno-žilnih zapletov, kot so zvišan krvni tlak, dislipidemija, hiperrinzulinemija, hiperglikemija, debelost in zvišane vrednosti hematokrita (5, 7, 14). V večini regresijskih modelov je pospešen srčni utrip neodvisen napovednik smrtnosti ali srčno-žilnih zapletov, zlasti v dolgotrajnih raziskavah. V raziskavi »Atherosclerosis Risk in Communities« so imeli preiskovanci s prehipertenzijo (15) in srčnim utripom, vztrajno višjim od $80 / \text{min}$, za 50 % večjo smrtnost v primerjavi s preiskovanci s srčnim utripom pod to vrednostjo. Podobni so izsledki raziskav pri bolnikih s hipertenzijo in z velikim srčno-žilnim tveganjem, pri starejših bolnikih z izolirano sistolno hipertenzijo, pri bolnikih s koronarno boleznijo in pri

bolnikov s hipertrofijo levega prekata (7, 14). V raziskavi »Losartan intervention for Endpoint Reduction« ugotavljajo, da zvišanje srčnega utripa za 10/min pomeni za 25 % večje tveganje srčno-žilne smrtnosti in za 27 % večje tveganje splošne smrtnosti (16). V podaljšanem sledenju je porast oz. vztrajanje srčnega utripa ≥ 84 /min pomenilo za 89 % povečano tveganje srčno-žilne smrtnosti in za 97 % večje tveganje splošne smrtnosti.

V raziskavi »Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation study« (17) so bolnike razdelili glede na to, ali so imeli med zdravljenjem visok srčni utrip (zgornji kvintil) ali nižji srčni utrip, in glede na to, ali so z antihipertenzivnim zdravljenjem uspeli nadzorovati krvni tlak ali ne. Največje tveganje primarnega izida so imeli bolniki z visokim srčnim utripom in nenadzorovanim krvnim tlakom, a je bilo tveganje povečano tudi pri bolnikih z dobro nadzorovanim krvnim tlakom, a z vztrajajočim zvišanim srčnim utripom. Veliko manjše tveganje smo ugotovili pri bolnikih z nenadzorovanim krvnim tlakom in nizkim srčnim utripom. Rezultati kažejo, da se z antihipertenzivnim zdravljenjem tveganje srčno-žilnih bolezni pri hipertenzivnih bolnikih s tahikardijo zmanjša manj učinkovito, če imajo povišan srčni utrip. Na splošno je z rezultati tesneje povezan srčni utrip med raziskavo v primerjavi z izhodiščnim srčnim utripom (7). Povezava med srčnim utripom in smrtnostjo je večja pri moških kot pri ženskah (7).

Glede učinka farmakološkega zniževanja srčnega utripa pri bolnikih s hipertenzijo imamo na voljo le rezultate retrospektivnih analiz, ki izključujejo element »slučajnosti« (7). Čeprav je na voljo veliko podatkov, ki potrjuje pomembnost srčnega utripa pri napovedi celokupnega srčno-žilnega tveganja, še v nobeni od raziskav niso dokazali, da farmakološko znižanje srčnega utripa pri nekardioloških bolnikih lahko zmanjša tveganje zaradi tahikardije (7).

Vpliv antihipertenzivnih zdravil na srčni utrip

Antihipertenzivna zdravila, ki prav tako vplivajo na znižanje srčnega utripa, so zaviralci adrenergičnih receptorjev beta. Uporabni so predvsem pri bolnikih s pridruženimi boleznimi (npr. simptomatsko angino pectoris), za nadzor srčnega utripa pri aritmiji, po miokardnem infarktu in pri srčnem popuščanju z oslabiljeno sistolno funkcijo levega prekata ter kot alternativa zaviralcev konvertaze ali zaviralcev angiotenzinskega receptorja pri ženskah v rodni dobi, ki načrtujejo nosečnost (1, 7). Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta se med seboj precej razlikujejo – predvsem tisti z vazodilatacijskimi lastnostmi imajo bolj ugoden učinek na centralni krvni tlak, togost aorte, endotelno disfunkcijo, manj neželenih učinkov in manjši vpliv na erektilno disfunkcijo ter ob tem ne povečujejo tveganja sladkorne bolezni (labetalol, nebivolol, celiprolol in karvedilol) (18, 19).

Zaviralce adrenergičnih receptorjev beta lahko uporabimo v kombiniranih tabletah z inhibitorji konvertaze, zaviralci kalcijevih kanalčkov ali diuretiki (1).

Empirični pristop pri bolniku s hipertenzijo in tahikardijo

Zdravnik naj pri bolniku s tahikardijo najprej oceni, ali je slabokrven in ali ima kronično klinično stanje, kot je začetno srčno popuščanje.

Po izključitvi sekundarnega vzroka tahikardije najprej skušamo izboljšati nezdrav življenjski slog. Pretežno sedeč življenjski slog, kajenje, pretirano uživanje alkohola in večje količine zaužite kave povečajo simpatično aktivnost ter povzročijo porast srčnega utripa v mirovanju. Pri bolnikih s hipertenzijo je kot ukrep izboljšanja življenjskega sloga najbolj raziskana in priporočena aerobna telesna dejavnost. Redna vzdržljivostna vadba namreč zmanjša simpatično aktivnost in poveča vagalni tonus, kar ugodno vpliva tako na vrednost krvnega tlaka kot

na vrednost srčnega utripa. Za znižanje krvnega tlaka zadošča nizka do zmerna intenzivnost telesne vadbe, saj se srčni utrip znižuje sorazmerno z intenzivnostjo vadbe (20). Ameriška akademija za športno medicino za večino zdravih odraslih priporoča zmerno do intenzivno telesno dejavnost (21), a je vadba z nizko intenzivnostjo bolj varna možnost za bolnike s hipertenzijo, predvsem za bolnike z velikim srčno-žilnim tveganjem. Zaradi nadzora nad telesno težo priporočamo tudi spremembo prehrane ter manjše uživanje alkohola in kave (1, 7).

ZAKLJUČEK

Srčni utrip je sestavni del ocene bolnika s hipertenzijo. Povišana vrednost srčnega utripa je povezana s povišanim perifernim krvnim tlakom in povečanim tveganjem srčno-žilnih bolezni ter je spremenljiva. Brez srčnega popuščanja ali ishemične srčne bolezni zdravljenje z zdravili za znižanje srčnega utripa ne zmanjša pogostosti srčno-žilnih zapletov v primerjavi z drugimi skupinami antihipertenzivnih zdravil. Ena možnih razlag je lahko zvišanje centralnega krvnega tlaka, ker so večino raziskav opravili s starejšimi zaviralci adrenergičnih receptorjev beta.

Zdi se, da novejši zaviralci adrenergičnih receptorjev beta z vazodilatacijo ne povečujejo centralnega krvnega tlaka. Lahko bi torej bili učinkovita antihipertenzivna zdravila za zmanjšanje števila srčno-žilnih zapletov, a bi potrditev zahtevala dolgotrajno randomizirano raziskavo.

Srčni utrip je dokazano pomemben dejavnik tveganja srčno-žilnih bolezni in bi ga morali vključiti v celokupno oceno bolnika s hipertenzijo. V večini raziskav je razmejitev med normalnim in zvišanim srčnim utripom pri vrednosti 80–85/min, a je ta razmejitev za zdaj arbitrarna. Na podlagi dokazov dosedanjih raziskav pri hipertenzivnih bolnikih brez zapletov ne moremo priporočiti antihipertenzivnih zdravil glede na izhodiščno vrednost srčnega utripa ali zgolj s ciljem znižanja srčnega utripa. Pri obravnavi simptomatske tahikardije lahko kljub temu uvedemo zdravila, ki so na voljo, večinoma beta-1 selektivne zaviralce adrenergičnih receptorjev beta (7).

Z ocenjevanjem srčnega utripa pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo lahko opredelimo tudi sodelovanje bolnika pri zdravljenju.

Nov vpogled pa tudi obremenitev za zdravstveni sistem bi lahko bile športne oz. »pametne« zapestne ure z zaznavanjem in spremljanjem srčnega utripa, ki bodo morda postale pomemben del prepoznavanja zdravstvenih problemov, ki jih lahko posameznik spregleda ali ne občuti, predvsem nepravilnosti rednega srčnega ritma ali napadov aritmij, ki jih lahko spremljajo različni, tudi resni zapleti.

LITERATURA

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2018;36:1953–2041.
2. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, Zanchetti A, Weber MA, McInnes GT, et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2012;109:685–92.

3. Scott O, Williams GJ, Fiddler GI. Results of 24 hour ambulatory monitoring of electrocardiogram in 131 healthy boys aged 10 to 13 years. *Br Heart J* 1980;44:304–8.
4. Bjerregaard P. Mean 24 hour heart rate, minimal heart rate and pauses in healthy subjects 40–79 years of age. *Eur Heart J* 1983;4:44–51.
5. Šinkovec M. Pospešen srčni utrip: napovedni kazalec in srčnožilni dejavnik tveganja. *Zdrav Vestn* 2007;76:559–65.
6. Dolenc P, Vujančić A. Merjenje krvnega tlaka. In: Dolenc P, ed. Zbornik XXVII. strokovnega sestanka Združenja za arterijsko hipertenzijo, SZD. Ljubljana, 30. november 2018. Ljubljana: Združenje za arterijsko hipertenzijo SZD; 2018. p. 25–34.
7. Palatini P, Agabiti Rosei B, Casiglia E, Chalmers J, Ferrari R, Grassi G, et al. Management of the hypertensive patient with elevated heart rate: Statement of the Second Consensus Conference endorsed by the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2016;34:813–21.
8. Erikssen J, Rodahl K. Resting heart rate in apparently healthy middle-aged men. *Eur J Appl Physiol* 1979;42:61–9.
9. Sbarouni E, Voudris V, Georgiadou P, Hamilos M, Steg G, Fox KM, et al, Greek CLARIFY investigators. Heart rate and Beta-blockade in stable coronary artery disease in Greece. *Hellenic J Cardiol* 2015;56:112–7.
10. Hozawa A, Ohkubo T, Kikuya M, Ugajin T, Yamaguchi J, Asayama K, et al. Prognostic value of home heart rate for cardiovascular mortality in the general population: the Ohasama study. *Am J Hypertens* 2004;17:1005–10.
11. Palatini P, Reboldi G, Beilin LJ, Eguchi K, Imai Y, Kario K, et al. Predictive value of night-time heart rate for cardiovascular events in hypertension. The ABP-International study. *Int J Cardiol* 2013;168:1490–5.
12. Johansen CD, Olsen RH, Pedersen LR, Kumarathurai P, Mouridsen MR, Binici Z, et al. Resting, night-time, and 24 h heart rate as markers of cardiovascular risk in middle-aged and elderly men and women with no apparent heart disease. *Eur Heart J* 2013;34:1732–9.
13. Palatini P, Winnicki M, Santonastaso M, De Venuto G, Zanata G, Bertolo O, et al. Reproducibility of heart rate measured in the clinic and with 24-h intermittent recorders. *Am J Hypertens* 2000;13:92–8.
14. Reule S, Drawz PE. Heart Rate and Blood Pressure: Any Possible Implications for Management of Hypertension? *Curr Hypertens Rep* 2012;14:478–84.
15. King DE, Everett CJ, Mainous AG 3rd, Liszka HA. Long-term prognostic value of resting heart rate in subjects with prehypertension. *Am J Hypertens* 2006;19:796–800.
16. Okin PM, Kjeldsen SE, Julius S, Hille DA, Dahlöf B, Edelman JM, et al. All-cause and cardiovascular mortality in relation to changing heart rate during treatment of hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 2010;31:2271–9.
17. Julius S, Palatini P, Kjeldsen S, Zanchetti A, Weber MA, McInnes GT, et al. Tachycardia predicts cardiovascular events in the VALUE trial. *Am J Cardiol* 2012;109:685–92.
18. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al, GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227–36.
19. Ayers K, Byrne LM, DeMatteo A, Brown NJ. Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome. *Hypertension* 2012;59:893–8.
20. Palatini P. Cardiovascular effects of exercise in young hypertensives. *Int J Sports Med* 2012;33:683–90.
21. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al, American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:1334–59.

PRISTOP K BOLNIKU S SUMOM NA VENSKO TROMBOZO

Appropriate approach to a patient with suspected venous thrombosis

**JOVANA NIKOLAJEVIĆ STARČEVIĆ¹,
MARKO MIKLIČ¹, MATIJA KOZAK^{1,2}**

IZVLEČEK

Globoka venska tromboza in pljučna embolija sta najpogostejši obliki venskih trombembolizmov. Nezdravljena venska tromboza v proksimalnih venah spodnjih udov v kar polovici primerov privede do pljučne embolije, ki ima približno 10-odstotno smrtnost. Tveganje zapletov ni zanemarljivo niti pri bolnikih s povrhnjo ali golensko vensko trombozo. Za zmanjšanje pojavnosti zapletov in umrljivosti bolnikov z venskimi trombembolizmi sta zato izredno pomembna ustrezna diagnostična obravnava in zdravljenje. Postavitev diagnoze globoka venska tromboza ali pljučna embolija ni enostavna zaradi številnih pogostih bolezni ali stanj z zelo podobno klinično sliko kot tudi zaradi omejene dostopnosti nekaterih diagnostičnih postopkov. Zaradi optimizacije in izboljšanja zanesljivosti diagnostičnega postopka pri sumu na vensko trombozo uporabljamo algoritme, s katerimi lahko ocenimo klinično verjetnost tromboze pri posameznem bolniku in se odločamo o potrebi po dodatnih diagnostičnih postopkih. V prispevku predstavljamo algoritme obravnave bolnikov s sumom na globoko vensko trombozo, ponovitev globoke venske tromboze in povrhnjo vensko trombozo.

Ključne besede: globoka venska tromboza, ponovitev globoke venske tromboze, povrhnja venska tromboza, D-dimer.

ABSTRACT

Deep venous thrombosis and pulmonary embolism are the most common manifestations of venous thromboembolic disease. If untreated, proximal deep venous thrombosis leads to pulmonary embolism in up to 50% of cases of which 10% die. Risk of complications in superficial and calf venous thrombosis is also not negligible. Therefore, appropriate diagnostic approach and treatment of patients with venous thrombembolism are of paramount importance for lowering the rates of their complications and mortality. Diagnostic work up of patients with suspected deep venous thrombosis or pulmonary embolism is quite complicated because of numerous common diseases and conditions with very similar clinical appearance. Additionally, there is also limited access to some of the diagnostic procedures. In order to optimize and improve the reliability of the diagnostic approach to the patient with suspected deep venous thrombosis, algorithms that include estimation of its clinical probability are used in every patient. The latter

allow further decision making about the need for additional diagnostic procedures. In the present article, we describe algorithms used when approaching the patients with suspected deep vein thrombosis, recurrence of deep venous thrombosis or superficial venous thrombosis.

Keywords: deep venous thrombosis, recurrence of deep venous thrombosis, superficial venous thrombosis, D-dimer.

PRISTOP K BOLNIKU S SUMOM NA GLOBOKO VENSKO TROMBOZO

Globoka venska tromboza (GVT) je delna ali popolna zamašitev ene ali več globokih ven s strdki. Globoka venska tromboza in pljučna embolija (PE) sta glavni pojavnici oblik venskih trombembolizmov (VTE). Nezdravljena proksimalna GVT spodnjih udov v kar polovici primerov privede do PE, ki ima približno 10-odstotno umrljivost (1). Ocenjena pogostost VTE je 1,6/1000 oseb na leto, kar pomeni, da v Sloveniji za VTE na leto zboli približno 3000 ljudi (1).

Globoka venska tromboza najpogosteje prizadene vene spodnjih udov, samo 10 % vseh primerov GVT pa je v venah zgornjih udov. Še redkeje so prizadete vene drugod po telesu in v glavi. V prispevku obravnavamo samo GVT ven udov. Glede na klinični pomen lahko GVT spodnjih udov razdelimo na proksimalno GVT, ki zajema poplitealno veno in višje ležeče vene, ter distalno GVT, ki zajema golenske vene. Tudi GVT zgornjih udov delimo na proksimalno (podključnična ali aksilarna vena) in distalno (brahialne ali radialna oz. ulnarna vena). Neobičajno mesto GVT je tromboza spodnje ali zgornje votle vene, ledvičnih, vranične, portalne in jetrne vene, mezenteričnih ven in ven osrednjega živčnega sistema.

Med dejavnike tveganja VTE uvrščamo starost, parezo ali imobilizacijo uda, nepomičnost in daljše letalske polete (> 8 ur), rakavo bolezen, že prebolelo vensko trombozo, poškodbe, operacije, debelost, nosečnost in poporodno obdobje, uporabo nekaterih zdravil ter prisotnost prirojenih ali pridobljenih motenj strjevanja krvi (trombofilij) (2). Pri približno polovici bolnikov s potrjeno VTE jasnega sprožilnega dejavnika ne ugotovimo.

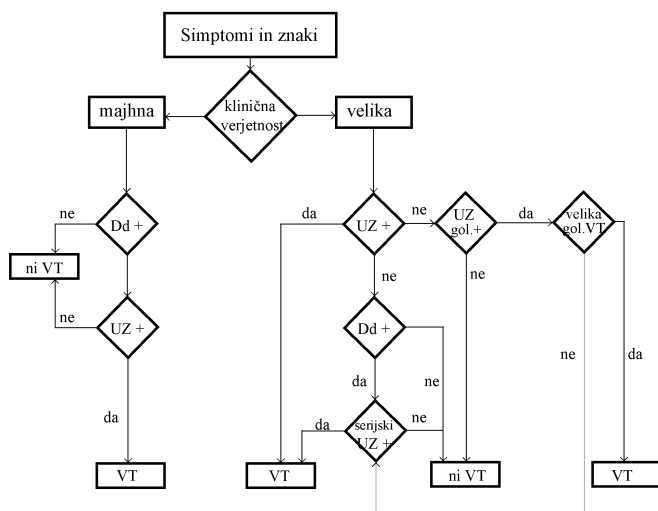
Klinične manifestacije GVT so v veliki meri odvisne od umeščenosti prizadetega segmenta globokih ven in od obsega tromboze. Ker so klinični znaki in simptomi manj izraženi pri neokluzivnih kot pri okluzivnih oblikah GVT, je klinična slika GVT zelo raznolika – od brezsimptomne oblike do jasno prepoznavnih oblik z izraženimi kliničnimi znaki. Bolniki navadno navajajo enostransko oteklino uda in občutek napetosti ali celo bolečino, ki se pri gibanju intenzivira. Koža je zaradi oteklina lahko gladka in sijoča, mišice pa občutljive na gnetenje. Pogosto so poudarjene povrhnje vene, opazimo lahko tudi spremembe barve kože (eritem ali cianoza) ali spremembe temperature kože. Simptomi in znaki so praviloma manj izraženi pri ležečih ali nepomičnih bolnikih. Pri obsežni ileofemoralni GVT je zaradi venske kongestije motena arterijska prekrvitev uda. Koža je bleda, zato stanje imenujemo phlegmasia alba dolens. Pri hkratni prizadetosti tako globokega kot tudi povrhnjega venskega sistema je v celoti moten venski odtok iz prizadetega uda, ki je izrazito zatečen in cianotičen, zato stanje imenujemo phlegmasia cerulea dolens. Zaradi obsežne tromboze in motene arterijske prekrvitve uda lahko pride do venske gangrene.

1. Algoritem obravnave bolnika s sumom na GVT

Vsakega bolnika s sumom na GVT natančno povprašamo o prisotnosti dejavnikov tveganja, uporabi preventivnih ali terapevtskih odmerkov antikoagulacijskih zdravil, ustreznem jema-

nju zdravil itn. Pri bolniku s sumom na GVT moramo biti pozorni na prisotnost simptomov in znakov morebitne PE, predvsem na novonastale dispnejo, tahipnejo in bolečino v prsih, ki ima značilnosti plevritične bolečine, slabšo telesno zmogljivost, ipd. Pri hemodinamsko prizadetih bolnikih moramo vedno pomisliti tudi na obsežno PE. Vprašamo o predhodnih VTE in pojavi VTE v družini, ženske pa o morebitnih spontanah splavih, prezgodaj rojenih otrocih ali mrtvorjenih otrocih.

Na primarni ravni prepoznavna bolnikov, pri katerih je GVT malo verjetna, ni enostavna zaradi številnih pogostih bolezni ali stanj z zelo podobno klinično sliko in tudi zaradi pomanjkanja dostopnih diagnostičnih pripomočkov. Posamezni znaki in simptomi niso dovolj zanesljivi, zato pri dignosticiranju uporabljamo preverjene algoritme odločanja (Slika 1) (3).



Slika 1. Algoritem obravnave bolnika s sumom na GVT.

Legenda: VT – venska tromboza, UZ – ultrazvočni pregled, Dd – D-dimer.

Obravnavo bolnika s sumom na GVT spodnjih udov začnemo z oceno klinične verjetnosti GVT. Pri ocenjevanju najpogosteje uporabljamo Wellsov točkovnik (Tabela 1), ki pri oceni verjetnosti upošteva dejavnike tveganja, prisotnost kliničnih znakov GVT in podatke o že preboleli GVT ali prisotnosti drugih bolezni, ki so lahko vzrok otekanja uda (4). Točkovnik je izdelan na podlagi podatkov o bolnikih, obravnavanih zaradi suma na GVT na sekundarni ravni. Občutljivost točkovnika ocenjujejo na 77–98 %, specifičnost pa na 35–58 % (5). V novejših raziskavah ugotavljajo, da sta občutljivost in specifičnost testa na primarni ravni obravnave nekoliko nižji, kot je ocena z uporabo točkovnika (6).

Glede na število točk, zbranih s točkovnikom, lahko bolnike razdelimo na bolnike z nizkim tveganjem (< 2 točki, letno tveganje 3,8–7,6 %) in na bolnike z visokim tveganjem (≥ 2 točki, tveganje (24–32 %) GVT (4,7)).

Pri oceni klinične verjetnosti GVT zgornjih udov uporabljamo Constansov točkovnik (Tabela 2). Glede na število točk lahko bolnike razdelimo na bolnike z nizkim tveganjem (< 1 točka, 13-odstotno tveganje) in na bolnike z visokim tveganjem GVT zgornjih udov (≥ 2 točki, 70-odstotno tveganje) (8). S točkovnikom lahko prepoznamo bolnike z visokim tveganjem GVT zgornjih udov s 86-odstotno občutljivostjo in 65-odstotno specifičnostjo (9).

Tabela 1. Wellsov točkovnik.

Klinični podatki	Točke
rak (aktivno ali paliativno zdravljen v zadnjih 6 mesecih)	+ 1
paraliza, pareza ali mavčna imobilizacija spodnjega uda	+ 1
ležanje več kot 3 dni ali večji kirurški poseg v zadnjih 4 tednih	+ 1
lokalizirana občutljivost v poteku globoke vene	+ 1
oteklina celotnega spodnjega uda	+ 1
oteklina goleni (več kot 3 cm večji obseg, merjeno 10 cm pod <i>tuberositas tibiae</i>)	+ 1
vtisljiv edem simptomatske noge	+ 1
povrhnje nevarikozne kolateralne vene	+ 1
predhodno dokumentirana VT	+ 1
druga diagnoza, vsaj tako verjetna kot VT	– 2
Ocena verjetnosti VT	
majhna (< 5 %)	0–1
večja (> 5 %)	≥ 2

Legenda: VT – venska tromboza.

Tabela 2. Constansov točkovnik.

Klinični podatki	Točke
tujek v veni (kateter ali elektroda)	+1
enostranska oteklina	+1
lokalizirana občutljivost	+1
verjetna druga diagnoza	-1

2. Določanje vrednosti D-dimerja pri sumu na GVT

Glede na predlagani algoritem obravnave bolnika s sumom na GVT je določitev vrednosti D-dimerja smiselna pri bolnikih z majhno klinično verjetnostjo GVT ter pri bolnikih z veliko klinično verjetnostjo GVT in negativnim izvidom ultrazvočnega pregleda (UZ) globokih ven (3). D-dimer je razgradni produkt prečno vezanega fibrina in nastaja kot produkt endogene fibrinolize. Njegova koncentracija v krvi je povišana pri VTE pa tudi pri številnih drugih boleznih in stanjih. Pri vrednotenju testa je zato pomembna predvsem njegova negativna vrednost (tj. pod referenčno vrednostjo). Zavedati se moramo, da je negativna napovedna vrednost odvisna od bolnikove klinične verjetnosti GVTn – pri majhni klinični verjetnosti znaša približno 99 %, pri veliki pa le približno 85 % (10).

Koncentracija D-dimerja s starostjo narašča, zato je specifičnost testa pri starejših manjša. Specifičnost D-dimerja ocenjujejo na 67 % pri mlajših od 40 let in 10 % pri starejših od 80 let (11). Pri bolnikih, mlajših od 50 let, zato uporabljamo referenčno vrednost 500 µg/l, medtem, ko pri starejših od 50 let svetujemo uporabo referenčne vrednosti, izračunane po formuli starost x 10 µg/l. Z uporabo starosti prilagojene referenčne vrednosti je specifičnost testa pri starejših od 70 let boljša za 13–16 % (12). Nekateri laboratorijski testi določajo vrednost D-dimerja le kvalitativno (povečan ali ne) ali na osnovi drugačnih, od proizvajalca predpisanih praznih vrednosti. Ti testi so v klinični praksi manj preverjeni.

3. Ultrazvočni pregled ven pri sumu na GVT

Ultrazvočni (UZ) pregled ven zgornjih in spodnjih udov je metoda izbire za potrditev oziroma

izključitev GVT. Pri preiskavi uporabljamo linearno sondo s frekvenco 5–12 MHz. V primeru slabe preglednosti, predvsem v področju stegna, lahko za prikaz globlje ležečih struktur uporabimo konveksno sondo s frekvenco 2,5 MHz. Pri preiskavi proksimalnih globokih ven spodnjih udov bolnik leži na hrbtu, za prikaz poplitealne vene pa uporabljamo položaj na trebuhu ali na boku. Pri pregledovanju golenskih ven svetujejo sedeč položaj s spuščeno golenjo, kar izboljša polnitev golenskih ven in olajša prikaz trombotičnih zapor.

Zlati standard za potrditev oz. izključitev GVT je kompresijski UZ globokih ven spodnjih udov. Izvajamo ga tako, da na zaslonu jasno prikažemo prečno svetlino vene in jo nato s pritiskom UZ sonde poskusimo zožiti oz. popolnoma zapreti. Najpomembnejše diagnostično merilo, s katerim potrdimo prisotnost tromba, je delna ali popolna nestisljivost venske svetline v prečnem ultrazvočnem prikazu. Kompresijski UZ femoropoplitealnega segmenta ima kar 96–do 100-odstotno občutljivost in 96–do 99-odstotno specifičnost (3). Merila stisljivosti ne moremo zanesljivo uporabljati pri pregledu iliačnih ven in pri pregledu distalnega dela femoralne vene v adduktornem kanalu (13). Pri pregledovanju golenskih ven se osredotočamo predvsem na posteriorne tibialne vene in fibularne (peronealne) vene. GVT se izredno redko (v manj kot 2 %) pojavlja v sprednjih tibialnih venah, zato jih pri sumu na GVT ne pregledujemo (14). V predelu golenskih ven je občutljivost kompresijskega UZ 50–75 %, specifičnost pa 90–95 % (3). V mišicah goleni so številne mišične vene, ki so večinoma parne. Vene dvoglave mišice (*m. gastrocnemius*) imajo vtočišče v poplitealni veni, vene mečne mišice (*m. soleus*) pa v posteriornih tibialnih venah. Če pri pregledu ugotovimo, da je svetlina teh ven nestisljiva ali le delno stisljiva, govorimo o izolirani mišični venski trombozi.

UZ ven zgornjih udov opravljamo na podoben način kot pri spodnjih udih. Izsledki raziskav kažejo, da je občutljivost preiskave 95 %, prav tako specifičnost (15). Zaradi svoje umeščenosti je podključnična vena včasih pregledu težko dostopna ali celo nedostopna, zlasti v proksimalnem delu. Zaradi anatomske lege uporaba merila stisljivosti podključnične vene ni zanesljiva. Pri bolniku z močnim kliničnim sumom na GVT zgornjih udov in negativnim serijskim UZ preiskavo svetujemo drugo slikovno preiskavo (CT-venografijo ali MR-venografijo) (3, 16).

Poleg ocene stisljivosti lahko pri sumu na GVT uporabimo tudi druge, posredne ultrazvočne znake GVT. Ocenjujemo predvsem spremembe toka venske krvi pri dihanju in pri kompresiji mišic distalno od mesta, sumljivega za trombozo. Pri sumu na trombozo iliačnih ven, ki so UZ pregledu težko dostopne, analiziramo od dihanja odvisno odzivnost doplerskega signala. Njena odsotnost je lahko posledica tromboze ali pritiska na iliačne vene ali spodnjo votlo veno. Če izvid UZ ni poveden, se pri sumu na trombozo iliačnih ven ali spodnje votle vene lahko poslužimo drugih slikovnih metod, predvsem CT-venografije ali MR-venografije (3). Analizo sprememb doplerskega signala pri kompresiji mišic lahko izvajamo kjer koli v poteku globokih ven. Pri okluzivni trombozi ugotavljamo odsotnost ojačitve doplerskega signala pri kompresiji mišic distalno od mesta tromboze.

4. Ali vsak bolnik s sumom na GVT potrebuje UZ pregled ven?

Glede na razpoložljive podatke iz raziskav lahko pri bolnikih z majhno klinično verjetnostjo GVT in negativno vrednostjo D-dimerja brez UZ ven spodnjih udov zaključimo, da bolnik nima GVT (17). Glede na predlagani algoritem moramo UZ globokih ven opraviti pri vseh bolnikih z majhno klinično verjetnostjo GVT in s povečano vrednostjo D-dimerja ter pri vseh bolnikih z veliko klinično verjetnostjo GVT (3).

Pri sumu na GVT lahko UZ izvajamo na več načinov – kot dvotočkovni UZ, s katerim pregledujemo le proksimalne globoke vene, ali kot UZ vseh globokih ven (vključno z golenskimi).

Pri dvotočkovnem UZ pregledujemo področje dimelj (skupno femoralno veno in proksimalni del femoralne vene) in poplitealno veno. V raziskavah potrjujejo, da je preiskava enostavna in hitra ter jo lahko opravimo tudi s prenosno UZ napravo. UZ proksimalnih globokih ven ima kar 97-odstotno občutljivost in 98-odstotno specifičnost (13). Negativna UZ preiskava ima tudi visoko negativno napovedno vrednost (98 %) (13). V manjši raziskavi so ugotovili, da ima dvotočkovni UZ pregled na urgenci 100-odstotno občutljivost in 99-odstotno specifičnost, tudi če za izvedbo preiskave uporabljamo prenosno UZ napravo (18).

Z UZ pregledom vseh ven spodnjih udov pri sumu na GVT ugotovimo večje število venskih tromboz in približno dvakrat več bolnikov z uvedenim antikoagulacijskim zdravljenjem (19). V raziskavi PALLADIO so primerjali učinkovitost in varnost algoritma, po katerem so vse bolnike glede na klinično verjetnost in vrednost D-dimerja razdelili v tri skupine. V prvi so bili bolniki z majhno klinično verjetnostjo GVT in negativno vrednostjo D-dimerja, pri katerih so GVT izključili brez UZ pregleda ven. V drugi skupini so bili bolniki z veliko verjetnostjo GVT in negativno vrednostjo D-dimerja ali bolniki z majhno klinično verjetnostjo in pozitivno vrednostjo D-dimerja, pri katerih so opravili dvotočkovno UZ preiskavo. V tretji skupini so bili bolniki z veliko verjetnostjo GVT in povišano vrednostjo D-dimerja, pri katerih so opravili UZ vseh globokih ven. GVT so v tej skupini dokazali pri 49 % bolnikov, med njimi 31 % izoliranih golenskih GVT. Pojavnost VTE je pri bolnikih z izključeno GVT po treh mesecih znašala 0,3 % v prvi skupini, 1,08 % v drugi skupini in 1,49 % v tretji skupini (20). Podatki raziskav potrjujejo, da se pojavnost VTE ne razlikuje pomembno med skupinami, pri katerih so GVT izključili na podlagi dvotočkovnega UZ pregleda in negativne vrednosti D-dimerja ali UZ pregleda vseh globokih ven spodnjih udov (19).

Po slovenskih priporočilih pri bolniku z veliko klinično verjetnostjo ob negativnem dvotočkovnem UZ pregledu in povišani vrednosti D-dimerja opravimo kontrolni dvotočkovni UZ pregled (čez 7–10 dni ali v primeru poslabšanja prej) ali že ob prvem pregledu opravimo celotni UZ pregled globokih ven (3). Zaradi težav pri prikazu golenskih ven in oceni stisljivosti je izvedba UZ pregleda vseh globokih ven zamudna ter ima zgolj 50- do 75-odstotno občutljivost in 90-odstotno specifičnost, tudi če jo opravlja izkušen preiskovalec (11). Zato preiskovalcem brez izkušenj z GVT za potrebe dela v urgentnih ambulantah ali urgentnih svetujemo izvedbo dvotočkovnega UZ pregleda ven spodnjih udov.

5. Obravnava bolnikov z golensko ali izolirano mišično vensko trombozo

Pogostosti izolirane golenske venske tromboze ne poznamo, saj jo pogosto ugotovimo hkrati s trombozo proksimalnih globokih ven ali pri PE. Pogostost PE pri bolnikih z izolirano golensko vensko trombozo je glede na dostopne podatke med 0 % in 6 % (21). Golensko GVT v klinični praksi opredelimo kot veliko ali majhno. O veliki golenski VT govorimo, če gre za zaporo posterioarne tibialne ali fibularne vene, ki je daljša kot 5 cm, ali če je premer prizadete vene večji od 7 mm ali če je prizadetih več golenskih ven (2). Bolniki z veliko golensko GVT potrebujejo antikoagulacijsko zdravljenje. Če teh značilnosti ni, gre za majhno golensko GVT, ki ne zahteva takojšnje uvedbe antikoagulacijskega zdravljenja. Pri majhni golenski trombozi ponovimo UZ preiskavo ven čez 7–10 dni ali prej ob jasnem poslabšanju klinične slike in sumu na napredovanje bolezni. Če z UZ ne ugotovimo povečanja obsega bolezni, diagnostični postopek zaključimo (2,3). Če ugotovimo, da bolezen napreduje, uvedemo antikoagulacijsko zdravljenje.

Obravnava bolnikov z izolirano mišično vensko trombozo je še vedno predmet razprav. Glede na dostopne podatke je tveganje za napredovanje izolirane mišične venske tromboze v poplitealno in višje ležeče vene majhno (3% v treh mesecih od postavitve diagnoze), hkrati so

pri 46% vseh bolnikov ugotavljali popolno resolucijo strdkov brez antikoagulacijskega zdravljenja (22). Nekaj manjših raziskav ni uspelo dokazati zmanjšanja pogostosti napredovanja bolezni s kratkotrajno uporabo terapevtskih odmerkov nizkomolekularnega heparina (23, 24). Zato pri bolnikih, z UZ potrjeno izolirano mišično vensko trombozo odsvetujemo uvedbo antikoagulacijskega zdravljenja in priporočamo kontrolni UZ čez 7-10 dni z namenom ocene progressa bolezni (25).

OBRAVNAVA BOLNIKA S SUMOM NA PONOVIČEV GVT

Globoka venska tromboza je bolezen, ki se pogosto ponavlja. Tveganje ponovitve je odvisno predvsem od vzroka (sprožilnega dejavnika) in znaša približno 3 % na leto pri bolnikih, ki so utrpeli GVT po kirurških posegih, in > 10 % na leto pri bolnikih z GVT brez jasnega sprožilnega dejavnika in pri bolnikih z aktivnim rakom (26,27). Tveganje ponovitve GVT je največje v prvih šestih mesecih po preboleli GVT, pri proksimalnih trombozah, pri neustreznem antikoagulacijskem zdravljenju ter pri osebah s prirojeno ali pridobljeno nagnjenostjo k trombozam (27,28).

Klinična slika pri sumu na ponovitev GVT je nespecifična. Simptomi in znaki ponovitve GVT, kot je otekanje ali bolečina v prizadetem udru, so prisotni pri približno tretjini bolnikov po preboleli trombozi in so posledica razvoja potrombotičnega sindroma (29). Rekanalizacija ven po preboleli GVT je dinamičen in dolgotrajen proces. Tri mesece po uvedbi antikoagulacijskega zdravljenja so potrdili prisotnost rezidualnih trombov pri 80 % bolnikov s proksimalno GVT, po enem letu pa pri polovici bolnikov s proksimalno GVT (28).

Specifičnega diagnostičnega algoritma za obravnavo bolnikov s sumom na ponovitev GVT v praksi ni. Wellsov točkovnik vsakemu bolniku z že potrjeno GVT dodeli 1 točko, s čimer ga avtomatično umesti v skupino z visokim tveganjem. Določitev vrednosti D-dimerja ima pri sumu na ponovitev GVT zelo nizko specifičnost, saj so pri številnih bolnikih po GVT še dalj časa povišane. Določitev vrednosti D-dimerja ima predvsem negativno napovedno vrednost – negativna vrednost z veliko verjetnostjo izključuje ponovitev GVT. Po nekaterih podatkih ima negativno vrednost D-dimerja približno 45 % bolnikov s sumom na ponovitev GVT, pojavnost ponovitve v tej skupini pa je 0,75 % (30).

Temeljna preiskava pri bolniku s sumom na ponovitev GVT je kompresijski UZ ven. Pri postavitvi diagnoze venska tromboza velja za še ne prizadetem segmentu vene enaka splošna merila za postavitve diagnoze GVT. Nasprotno pa je sum na ponovitev GVT v že prizadetem segmentu vene velik diagnostični izziv. Nestisljivost oz. nepopolna stisljivost globoke vene, ki jo ugotovimo s kompresijskim UZ pregledom, je lahko posledica nepopolne rekanalizacije svetline po preboleli GVT ali ponovitve GVT na mestu predhodne tromboze. Razlikovanje med omenjenimi stanji je zelo pomembno, saj potrditev ponovitve GVT zahteva uvedbo ali spremembo že uvedenega antikoagulacijskega zdravljenja.

Ultrazvočno (UZ) diagnosticiranje ponovitve GVT temelji na primerjavi velikosti trombotičnih mas, ocenjene glede na umeščenost, obseg sprememb in meritev nestisljivega premera prizadetih ven. Zato moramo imeti za postavitve diagnoze na voljo podatke o stopnji rekanalizacije globokih ven po uvedbi antikoagulacijskega zdravljenja. Pri vsakem bolniku s potrjeno GVT približno šest mesecev po začetku zdravljenja opravimo kontrolni UZ ven. Izvid kontrolnega pregleda mora vsebovati opis umeščenosti preostalih trombotičnih mas in podatek o nestisljivem premeru posameznih segmentov globokih ven. Glede na veljavne klinične smernice lahko GVT potrdimo, če ugotovimo nestisljiv segment vene, ki v preteklosti ni bila prizadeta z GVT, ali je bila popolnoma rekanalizirana po preboleli GVT, ali če ugotovimo povečanje nestislji-

vega premera prizadetega segmenta vene za več kot 4 mm glede na izvid kontrolnega UZ (31). Potrditev GVT je torej zelo težavna, če nimamo izvida kontrolnega UZ pregleda ali če izvid ne obsega podatkov, potrebnih za primerjavo. Celó v specializiranih centrih z veliko kliničnimi izkušnjami je približno 30 % vseh UZ preiskav pri sumu na ponovitev GVT nediagnostičnih (32).

Če je izvid testa nediagnostičen, lahko pri postavitvi diagnoze ponovitev GVT uporabimo tudi druge slikovne metode. Boljše razumevanje patofiziologije organizacije strdka in rekanalizacije ven po preboleli GVT je privedlo do zaključka, da lahko starost in lastnosti strdka ocenjujemo z direktnim prikazom trombotičnih mas v prizadetem segmentu vene. Trenutno najbolj obetavna slikovna metoda je direkten prikaz strdka z MRI (*angl.* MR direct thrombus imaging, MRDTI) (33). Preiskava temelji na ugotovitvi, da ima methemoglobin, produkt oksidacije hemoglobina, paramagnetne lastnosti. Z organizacijo strdka se spreminjajo tudi njegove paramagnetne lastnosti in s tem lastnosti MR signala, kar omogoča oceno starosti strdka. Preiskava ima 95-odstotno občutljivost in 100-odstotno specifičnost pri razlikovanju med svežo in staro trombozo (33). Rezultatov še niso preizkusili v kliničnih raziskavah.

PRISTOP K BOLNIKU S SUMOM NA POVRHNJO VENSKO TROMBOZO

Povrhnja venska tromboza (PVT) je prisotnost strdka v povrhnjih venah zgornjih ali spodnjih udov. Če je hkrati prisotno še vnetje v steni povrhnje vene, govorimo o povrhnjem tromboflebitisu. Povrhnja venska tromboza (PVT) je pogosta bolezen in se pojavlja pri 3–11 % splošne populacije (34). Po podatkih iz raziskav na sekundarni in terciarni ravni obravnave je pojavnost PVT večja od pojavnosti GVT. V raziskavi STEPH, ki so jo opravili na vzorcu 265.687 oseb na primarni ravni obravnave v Franciji, so potrdili pojavnost PVT na spodnjih udih pri 0,64 osebe na 1000 ljudi na leto, kar je manj od pojavnosti VTE, ki jo ocenjujejo na 1/1000 na leto (35). Ocenjujejo tudi, da je umrljivost bolnikov s PVT v prvih treh mesecih manjša od 1 %, kar je približno petkrat manj kot pri GVT (34).

PVT je zato dolgo veljala za nenevarno in samoomejujočo bolezen, ki zahteva le simptomatsko zdravljenje. Zato bolniki s PVT niso vključeni v raziskave VTE, razpoložljivi podatki pa so zelo omejeni. Rezultati novejših raziskav vendarle kažejo, da je PVT povezana s pomembnimi trombemboličnimi zapleti in je lahko prvi znak neprepoznane bolezni, ki je v ozadju. Trombembolični zapleti PVT so posledica razširitve tromboze iz povrhnjega v globoki venski sistem. Nevarnost nastanka GVT je zlasti velika, če je strdek prisoten v proksimalnem delu povrhnjih ven ali sega v vtočišče povrhnjih v globoke vene oz. če je strdek prisoten v perforantnih venah (36). Glede na podatke raziskav so pri 18–25 % bolnikov s PVT potrdili hkratno GVT, medtem ko so PE potrdili pri približno 5–7 % bolnikov s PVT (34,35,37). Tveganje trombemboličnih zapletov PVT ni zanemarljivo, zato danes namenjamó veliko pozornosti diagnosticiranju, zdravljenju in spremljanju bolnikov s sumom na PVT.

PVT se najpogosteje pojavlja v povrhnjih venah spodnjih udov, najpogosteje v povirju velike safenske vene (50–60 %), male safenske vene (10–15 %) ali njunih vej (30–40 %) (35). PVT v veliki večini primerov (90 %) nastane na varikozno spremenjenih venah spodnjih udov in je manj pogosto posledica poškodb, pikov žuželk, venepunkcij, vstavljanja venskih kanil ali katetrov itn.

Pri obravnavi bolnika s PVT se moramo zavedati, da točkovnika, s katerim bi lahko ocenili verjetnost PVT, trenutno ni na voljo. Tudi določitev vrednosti D-dimerja pri obravnavi bolnika s sumom na PVT je v primerjavi z GVT manj zanesljiva. Občutljivost testa je glede na podatke iz raziskav 48 %, specifičnost pa 90,6 %, kar je verjetno posledica manjšega bremena tromboze

pri PVT v primerjavi z GVT (38). Vrednost D-dimerja je negativna pri približno 20 % bolnikov s potrjenim PVT (39), zato se pri postavitvi diagnoze poslužujemo kliničnega pregleda in kompresijskega UZ pregleda.

Obravnavo bolnika s sumom na PVT začnemo z natančno anamnezo. Vprašamo po nedavnih poškodbah v prizadetem predelu, vstavitvi venskih kanil, katetrov ali venepunkciji, pikih žuželk, obravnavah oz. posegih zaradi krčnih žil v preteklosti, ponavljajočih se povrhnjih trombozah ter o drugih zdravstvenih težavah, da bi poiskali morebitne simptome ali znake rakavih ali sistemskih bolezni. Klinični znaki so predvsem posledica vnetja v okolici prizadete povrhnje vene. Koža v prizadetem predelu je topla, pordela in občutljiva na dotik. V prizadetem predelu navadno tipamo zatrdlino. Sistemskih znakov praviloma ni, le redki posamezniki navajajo mrzlico in/ali povišano telesno temperaturo. Pri napredovanju bolezni se lahko pojavijo simptomi in znaki GVT. Po preboleli PVT na koži neredko ostajajo hiperpigmentirane spremembe, trakaste zatrdline ali znaki venske insuficience.

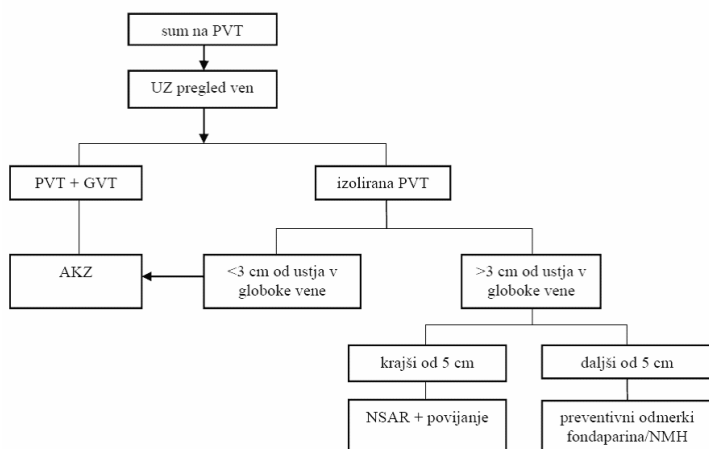
Za postavitev diagnoze PVT zadostuje klinični pregled, a z njim ne moremo oceniti obsega tromboze in prizadetosti globokih ven. Za dokončno opredelitev PVT in izključitev hkratne GVT opravimo UZ tako povrhnjih ven kot tudi globokih ven prizadetega uda. Pri 17 % bolnikov s PVT so potrdili kontralateralno GVT, kar kaže, da moramo kompresijski UZ pregled ven pri sumu na PVT opraviti na obeh spodnjih udih (36, 38). Pri PVT je prizadeti segment povrhnje vene širok in delno ali popolnoma nestisljiv, v svetlini pa lahko prikažemo trombotične mase. Pri bolniku z ultrazvočno potrjeno PVT moramo opredeliti obseg prizadetosti povrhnjih ven (izražen kot dolžina prizadetega segmenta v cm) in oddaljenost sprememb od vtočišča v globoke vene ter potrditi oz. izključiti hkratno prisotnost GVT.

O načinu zdravljenja bolnikov s potrjeno PVT se odločamo glede na prisotnost GVT, oddaljenost sprememb od vtočišča v globoke vene in glede na obseg prizadetosti povrhnjih ven. PVT ob hkratni venski trombozi ali pljučni emboliji zdravimo po smernicah za zdravljenje VTE.

PVT, ki sega manj kot 3 cm od vtočišča v globoke vene, obravnavamo kot ekvivalent GVT. Ti bolniki potrebujejo uvedbo antikoagulacijskih zdravil v terapevtskem odmerku. Če PVT sega več kot 3 cm od vtočišča v globoke vene, se o načinu zdravljenja odločamo glede na dolžino prizadetega segmenta povrhnje vene. Če je prizadeti segment povrhnje vene daljši od 5 cm, bolnika zdravimo s preventivnimi odmerki fondaparina ali nizkomolekularnega heparina. V metaanalizi so pokazali, da zdravljenje s fondaparinom zmanjša pojavnost VTE, medtem, ko drugi načini zdravljenja vplivajo samo na obseg PVT (40). Če je prizadeti segment povrhnje vene krajši od 5 cm, bolniki ne potrebujejo antikoagulacijskega zdravljenja. Vsem bolnikom s potrjeno PVT ne glede na obseg sprememb svetujemo uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil v peroralni obliki kot simptomatsko zdravljenje (za lajšanje bolečin) in tudi kompresijsko zdravljenje. Glede na dostopne podatke uporaba kompresijskih nogavic ne vpliva na zmanjšanje bolečine, uporabo analgetikov, umik strdka ali izboljšanje kakovosti življenja bolnikov s PVT, zato je smernice ne priporočajo (2). Algoritem za obravnavo bolnika s sumom na PVT prikazujemo na Sliki 2.

Na podlagi klinične slike PVT včasih težko razlikujemo od celulitisa ali šena. Glede na rezultate nekaterih raziskav uporaba Wellsovega točkovnika v veliki meri precenjuje tveganje GVT pri bolnikih s celulitisom. Zato danes rutinskega UZ pregleda ven spodnjih udov za potrditev oz. izključitev PVT pri bolnikih s potrjenim celulitisom ne priporočamo. UZ pregled je pri teh bolnikih smiselno le ob prisotnosti dejavnikov tveganja GVT ali veliki klinični verjetnosti GVT (41).

Po UZ potrditvi PVT je dovolj, da bolnika klinično spremljamo. V času zdravljenja je ponovitev UZ pregleda smiselna le ob poslabšanju simptomov ali sumu na GVT (napredovanje kožnih sprememb ali bolečine proksimalno, pojav izrazite bolečine ali oteklina spodnjih udov) (42). Pri ponovnem pregledu ocenjujemo napredovanje sprememb ali pojav GVT ter se odločimo glede morebitne spremembe načina zdravljenja. Po zaključenem zdravljenju PVT bolniki ne potrebujejo kontrolnega ultrazvočnega pregleda zaradi ukrepanja, povezanega s PVT, a je smiselno za opredelitev verjetnosti hkratne povrhnje venske bolezni in morebitnih nadaljnjih ukrepov.



Slika 2. Algoritem obravnave bolnika s sumom na PVT.

Legenda: UZ – ultrazvočni pregled, PVT – povrhnja venska tromboza, GVT – globoka venska tromboza, NSAR – nesteroidno protivnetno zdravilo, NMH – nizkomolekularni heparin.

ZAKLJUČEK

Globoka venska tromboza je nevarna bolezen, saj pogosto privede do smrtno nevarnih zapletov. Tveganje VTE ni zanemarljivo niti pri povrhnji ali golenski venski trombozi. Ustrezna diagnostična obravnava in ustrezno zdravljenje sta zato za zmanjšanje pojavnosti zapletov in umrljivosti bolnikov z venskimi trombembolizmi izrednega pomena. Da bi izboljšali zanesljivost diagnostičnega postopka, uporabljamo preverjene algoritme odločanja, ki nam pomagajo ne le pri oceni tveganja GVT, ampak tudi pri izbiri dodatnih diagnostičnih postopkov, potrebnih za potrditev oz. izključitev tromboze in odločitev o načinu zdravljenja.

LITERATURA

1. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992;232:155–60.
2. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber S, et al. Antithrombotic therapy for VTE: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition). *Chest* 2012;141:e419S–e94S.
3. Kozak M, Štalc M, Tratar G, Ježovnik MK, Šabovič M, Mavri A, et al. Slovenska priporočila za odkrivanje in zdravljenje venske tromboze *Zdrav Vestn* 2016;85:443–58.

4. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345(8961):1326–30.
5. Chong LY, Fenu E, Stansby G, Hodgkinson S; Guideline Development Group. Management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing: summary of NICE guidance. *BMJ* 2012;344:e3979.
6. Oudega R, Hoes AW, Moons KG. The Wells rule does not adequately rule out deep venous thrombosis in primary care patients. *Ann Intern Med* 2005;143:100–7.
7. Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 2006;295:199–207.
8. Constans J, Salmi LR, Sevestre-Pietri MA, Perusat S, Nguon M, Degeilh M, et al. A clinical prediction score for upper extremity deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2008;99:202–7.
9. van Es N, Bleker SM, Di Nisio M, Kleinjan A, Beyer-Westendorf J, Camporese G, et al. Improving the diagnostic management of upper extremity deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2017; 15(1):66–73.
10. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349:1227–35.
11. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000;109:357–61.
12. Douma RA, le Gal G, Söhne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ* 2010;340:c1475.
13. Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *CMAJ* 2006; 175:1087–92.
14. Palareti G, Schellong S. Isolated distal deep vein thrombosis: what we know and what we are doing. *J Thromb Haemost* 2012;10:11–9.
15. Wells PS. Advances in the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:31–40.
16. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:Suppl 2::e691S–e736S.
17. Fancher TL, White RH, Kravitz RL. Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep vein thrombosis: systematic review. *BMJ* 2004;329:821.
18. Crisp JG, Lovato LM, Jang TB. Compression ultrasonography of the lower extremity with portable vascular ultrasonography can accurately detect deep venous thrombosis in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2010;56:601–10.
19. Righini M, Paris S, Le Gal G, Laroche JP, Perrier A, Bounameaux H. Clinical relevance of distal deep vein thrombosis. Review of literature data. *Thromb Haemost* 2006;95:56–64.
20. Ageno W, Camporese G, Riva N, Iotti M, Bucherini E, Righini M, et al. Analysis of an algorithm incorporating limited and whole-leg assessment of the deep venous system in symptomatic outpatients with suspected deep-vein thrombosis (PALLADIO): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol* 2015;2:e474–80.
21. Wu AR, Garry J, Labropoulos N. Incidence of pulmonary embolism in patients with isolated calf deep vein thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2017;5:274–9.
22. Macdonald PS, Kahn SR, Miller N, Obrand D. Short-term natural history of isolated gastrocnemius and soleal vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2003;37:523–7.
23. Schwarz T, Buschmann L, Beyer J, Halbritter K, Rastan A, Schellong S. Therapy of isolated calf muscle vein thrombosis: a randomized, controlled study. *J Vasc Surg* 2010;52:1246–50.
24. Sales CM, Haq F, Bustami R, Sun F. Management of isolated soleal and gastrocnemius vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2010;52:1251–4.

25. Kret MR, Liem TK, Mitchell EL, Landry GJ, Moneta G. Isolated calf muscular vein thrombosis is associated with pulmonary embolism and a high incidence of additional ipsilateral and contralateral deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2013;1:33–8.
26. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1–7.
27. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:23 Suppl 1:I22–30.
28. Piovela F, Crippa L, Barone M, Viganò D'Angelo S, Serafini S et al. Normalization rates of compression ultrasonography in patients with a first episode of deep vein thrombosis of the lower limbs: association with recurrence and new thrombosis. *Haematologica* 2002; 87:515–22.
29. Koopman MM, Büller HR, ten Cate JW. Diagnosis of recurrent deep vein thrombosis. *Haemostasis* 1995; 25:49–57.
30. Rathbun SW, Whitsett TL, Raskob GE. Negative D-dimer result to exclude recurrent deep venous thrombosis: a management trial. *Ann Intern Med* 2004;141:839–45.
31. Prandoni P, Cogo A, Bernardi E, Villalta S, Polistena P, Simioni P, et al. A simple ultrasound approach for detection of recurrent proximal-vein thrombosis. *Circulation* 1993;88:1730–5.
32. Tan M, Velthuis SI, Westerbeek RE, Van Rooden CJ, Van Der Meer FJ, Huisman MV. High percentage of non-diagnostic compression ultrasonography results and the diagnosis of ipsilateral recurrent proximal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2010;8:848–50.
33. Tan M, Mol GC, van Rooden CJ, Klok FA, Westerbeek RE, Iglesias Del Sol A, et al. Magnetic resonance direct thrombus imaging differentiates acute recurrent ipsilateral deep vein thrombosis from residual thrombosis. *Blood* 2014;124:623–7.
34. Decousus H, Quéré I, Presles E, Becker F, Barrellier MT, Chanut M, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med* 2010;152:218–24.
35. Frappé P, Buchmuller-Cordier A, Bertolotti L, Bonithon-Kopp C, Couzan S, Lafond P, et al. Annual diagnosis rate of superficial vein thrombosis of the lower limbs: the STEPH community-based study. *J Thromb Haemost* 2014;12:831–8.
36. Scott G, Mahdi AJ, Alikhan R. Superficial vein thrombosis: a current approach to management. *Br J Haematol* 2015;168:639–45.
37. Galanaud JP, Genty C, Sevestre MA, Brisot D, Lausecker M, Gillet JL, et al. Predictive factors for concurrent deep-vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis. The OPTIMEV study. *Thromb Haemost* 2011;105:31–9.
38. Siragusa S, Terulla V, Pirrelli S, Porta C, Falaschi F, Anastasio R, et al. A rapid D-dimer assay in patients presenting at the emergency room with suspected acute venous thrombosis: accuracy and relation to clinical variables. *Haematologica* 2001;86:856–61.
39. Sartori M, Migliaccio L, Favaretto E, Cini M, Legnani C, Palareti G, et al. D-dimer for the diagnosis of upper extremity deep and superficial venous thrombosis. *Thromb Res* 2015;135:673–8.
40. Duffett L, Kearon C, Rodger M, Carrier M. Treatment of Superficial Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost* 2019;119:479–89.
41. Tait C, Baglin T, Watson H, Laffan M, Makris M, Perry D, et al. Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. *Br J Haematol* 2012;159:28–38.
42. Quenet S, Laroche JP, Bertolotti L, Quéré I, Décousus H, Becker F, et al. Value of a planned compression ultrasonography after an isolated superficial vein thrombosis: results from a prospective multicentre study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;43:233–7.

BOLNIK Z VENSKO TROMBOZO — OD DIAGNOSTICIRANJA DO DOLGOTRAJNEGA ZDRAVLJENJA

Patient with venous thrombosis – from diagnosis to long-term extension of treatment

TJAŠA VIŽINTIN CUDERMAN

IZVLEČEK

Venska tromboza je pogosta in kronična bolezen. Temeljno zdravljenje venske tromboze je antikoagulacijsko zdravljenje, ki ga uvedemo takoj po postavitvi diagnoze. Bolnike zdravimo vsaj tri mesece, o morebitnem podaljšanju zdravljenja pa se odločamo glede na oceno tveganja ponovitve bolezni. Najmanjše tveganje ponovitve imajo bolniki, ki so utrpeli vensko trombozo ob močnem prehodnem sprožilnem dejavniku; pri njih podaljšanje zdravljenja ni potrebno. Največje tveganje ponovitve ugotavljamo pri bolnikih z močnim in stalno prisotnim dejavnikom tveganja (npr. rak in antifosfolipidni sindrom); te bolnike zdravimo dolgotrajno. Bolniki v vmesnem delu spektra so bolniki, ki so trombozo utrpeli ob šibkem prehodnem ali šibkem stalno prisotnem dejavniku tveganja, in bolniki, pri katerih jasnih sprožilnih dejavnikov ne najdemo. Če je tveganje krvavitve majhno in se bolniki s podaljšanjem zdravljenja strinjajo, po treh mesecih razmislimo o podaljšanju zdravljenja.

Ključne besede: venska tromboza, zdravljenje, antikoagulacijska zdravila.

ABSTRACT

Venous thrombosis is a common chronic disease. Anticoagulant treatment is treatment of choice and is begun immediately upon diagnosis. It is prescribed for at least 3 months to all patients. After initial period decision on the extension of treatment depends on the risk of recurrence. In patients with the lowest risk of recurrence, i.e. patients with a major transient risk factor for venous thrombosis, 3 months of treatment suffice. Patients with major persistent risk factors (cancer, antiphospholipid syndrome) are those at highest risk of recurrence and are treated indefinitely. In patients with intermediate risk of recurrence, i.e. patients with minor transient or persistent risk factors and those without known risk factors, extension of treatment should be considered if bleeding risk is low.

Keywords: venous thrombosis, treatment, anticoagulant drugs.

UVOD

Pri globoki venski trombozi (VT) v globoki veni nastane strdek, ki povzroči popolno ali delno zaporo žile. Najpomembnejši zaplet akutne VT je pljučna embolija. Pri bolnikih, pri katerih VT ne odkrijemo ali jih ne zdravimo ustrezno, je smrtnost do 10 %. VT je pogosta bolezen z letno pojavnostjo približno 1,6/1.000 oseb. V Sloveniji torej VT utrpí približno 3.000 oseb na leto (1).

VT najpogosteje nastane v venah spodnjih udov, kjer jo glede na klinični pomen razdelimo na proksimalno VT (tromboza poplitealne, femoralne ali bolj proksimalnih ven) in distalno VT (tromboza golenskih ven). VT zgornjih udov je manj pogosta, še redkeje pa se VT pojavi na drugih mestih, npr. v spodnji votli veni, portalni in vranični veni ter v mezenterijskih venah, možganskih venah in sinusih. Trombozo na opisanih mestih imenujemo globoka VT in jo moramo razlikovati od povrhnje VT (tromboflebitisa), ki prizadene samo povrhnje vene.

V prispevku se omejujemo na obravnavo globoke VT.

SPROŽILNI DEJAVNIKI VENSKE TROMBOZE

K nastanku VT pogosto prispeva eden ali več sprožilnih dejavnikov, ki so lahko prehodni ali stalno prisotni. Prehodne sprožilne dejavnike razvrščamo na močne in šibke (Tabela 1). VT, ki nastane ob prisotnosti sprožilnih dejavnikov, imenujemo sprožena VT, če sprožilnih dejavnikov ne odkrijemo, pa nesprožena VT (2).

Tabela 1. Sprožilni dejavniki venske tromboze (2).

Prehodni		Stalno prisotni
močni (major) pred manj kot 3 meseci	šibki (minor) pred manj kot 2 mesecema	
-večje operacije (> 30 min) -politramva -hospitalizacija zaradi akutne bolezni (≥ 3 dni) -carski rez	-manjše operacije (< 30 min) -poškodba noge z zmanjšano pomičnostjo (≥ 3 dni) -nosečnost in porod -zdravljenje z estrogeni -hospitalizacija (< 3 dni) -zmanjšana pomičnost zunaj bolnišnice zaradi akutne bolezni (≥ 3 dni) -intravenski katetri	-aktivni rak -antifosfolipidni sindrom -kronične bolezni (KVČB, mieloproliferativne bolezni, nefrotski sindrom, debelost)

Legenda: KVČB – kronična vnetna črevesna bolezen.

ZDRAVLJENJE VENSKE TROMBOZE

Vensko trombozo zdravimo z antikoagulacijskimi (AK) zdravili. Zdravljenje uvedemo takoj po objektivni postavitvi diagnoze, če zanj ni zadržkov. Če ultrazvočna ali druga slikovna preiskava za postavitev diagnoze ni neposredno dostopna, pri bolnikih z veliko klinično verjetnostjo uvedemo AK zdravljenje in preiskavo opravimo v 24 urah. Obdobja AK zdravljenja glede na časovni potek razdelimo v začetno zdravljenje (prvi teden), nadaljevalno zdravljenje (3–6 mesecev) in dolgotrajno (> 6 mesecev) zdravljenje (3,4).

Pri VT je pomembno tudi fizikalno zdravljenje, ki obsega hojo in kompresijsko zdravljenje. Pri izbranih bolnikih pride v akutnem obdobju v poštev tudi trombolitično zdravljenje VT.

Antikoagulacijsko zdravljenje

Pri zdravljenju VT lahko izbiramo med parenteralnimi zdravili in oralnimi zdravili (Tabela 2). Izbira AK zdravila je odvisna od bolnikovih pridruženih bolezni in stanj ter od morebitnih zadržkov za uporabo posameznega zdravila (Tabela 3).

V začetnem zdravljenju (tj. prvem tednu) izbiramo med nizkomolekularnim (NMH) ali nefrakcioniranim heparinom, rivaroksabanom ali apiksabanom. Nadaljevalno zdravljenje (3–6 mesecev) in dolgotrajno zdravljenje (> 6 mesecev) pri večini bolnikov potekata z enim od neposrednih oralnih antikoagulacijskih zdravil (NOAK) – dabigatranom, rivaroksabanom, apiksabanom – ali z zaviralci vitamina K (varfarin, acenokumarol) (3,5–6). Nosečnice zdravimo s terapevtskimi odmerki NMH v celotnem poteku nosečnosti, oralnih AK zdravil pa pri njih ne uvajamo. Bolniki, ki so utrpeli VT ob aktivnem raku, v prvih 3–6 mesecih praviloma prejemajo NMH, nato pa ob odsotnosti zadržkov preidemo na oralna AK zdravila (3,5). Pri izbranih bolnikih z rakom, ki ni v gastrointestinalnem ali urogenitalnem področju, lahko uvedemo NOAK že pred zaključenim trimesečnim zdravljenjem z NMH (7).

Zdravljenje z nizkomolekularnim heparinom

NMH odmerjamo glede na bolnikovo telesno težo. Dajemo jih v obliki podkožnih injekcij enkrat ali dvakrat dnevno. Pri ledvični okvari odmerki zdravila ustrezno prilagodimo (8). Laboratorijsko spremljanje učinkovitosti zdravljenja z NMH večinoma ni potrebno. Izjemoma (pri nosečnicah, bolnikih z ledvično boleznijo, bolnikih z zapleti zdravljenja) lahko določimo aktivnost aktiviranega faktorja X (anti-Xa). V ta namen 4–6 ur po dajanju NMH bolniku odvezamemo kri. Ciljne vrednosti anti-Xa so 0,6–1,0 IE/ml pri dvakrat dnevnem dajanju zdravila oziroma 1,0–2,0 IE/ml pri enkratdnem dajanju zdravila (9).

Tabela 2. Odmerjanje antikoagulacijskih zdravil pri bolnikih z vensko trombozo.

Zdravilo	Odmerjanje
nizkomolekularni heparini	
dalteparin	100 IE/kgTT/12 ur s.c. ali 200 IE/kgTT/24 ur s.c.
nadroparin	0,1 ml/10 kg TT/12 ur ali 0,1 ml/10kg TT/24 ur (oblika <i>forte</i>)
enoksaparin	1 mg/kgTT/12 ur s.c. ali 1,5 mg/kgTT/24 ur s.c.
nefrakcionirani heparin	bolus 5000 IE i.v., nato infuzija 18 IE/kgTT/uro i.v.
zaviralci vitamina K	individualno (INR 2,0–3,0)
neposredna oralna antikoagulacijska zdravila	
dabigatran	150 mg/12 ur p.o. po predhodnem zdravljenju z NMH vsaj 5 dni
rivaroksaban	15 mg/12 ur p.o. 21 dni, nato 20 mg/24 ur (pri dolgotrajnem zdravljenju morebitno znižanje odmerka na 10 mg/24 ur)
apiksaban	10 mg/12 ur p.o. 7 dni, nato 5 mg/12 ur (pri dolgotrajnem zdravljenju morebitno znižanje odmerka na 2,5 mg/12 ur)

Legenda: TT – telesna teža; NMH – nizkomolekularni heparin.

Zdravljenje z nefrakcioniranim heparinom

Nefrakcioniran heparin uporabljamo le izjemoma v bolnišničnem okolju. Predpisujemo ga v obliki intravenske infuzije, predvsem pri bolnikih, ki jih zelo ogroža krvavitev, pri bolnikih, ki potrebujejo v akutni fazi VT nujen invazivni poseg, ali pri bolnikih z akutno oziroma napredovalo kronično ledvično boleznijo. Zdravilo odmerjamo glede na aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTČ). Ciljno območje aPTČ določijo v laboratoriju. Umerjen mora biti glede na vrednost anti-Xa za nefrakcioniran heparin (ciljno območje anti-Xa 0,3–0,7 IE/ml) (9).

Zdravljenje z zaviralci vitamina K

Zaviralci vitamina K (varfarin, acenokumarol) dosežejo antikoagulacijski učinek šele po 5–7 dneh, zato jih pri zdravljenju VT vedno uvajamo hkrati s heparini. Odmerke zaviralcev vitamina K prilagajamo vrednosti protrombinskega časa v venski krvi oz. vrednosti trombotesta v ka-

pilarni krvi, izraženima z mednarodno umerjenim razmerjem (angl. International Normalized Ratio, INR). Ciljno območje INR je 2,0–3,0. Hkrati s zaviralci vitamina K morajo bolniki vsaj 5 dni prejemati tudi heparin. Heparin ukinemo, ko je vrednost INR dva dni zapored v ciljnem območju (3,6). Zaviralci vitamina K so kontraindicirani v nosečnosti, a niso zadržek za dojenje (10).

Tabela 3. Izbira antikoagulacijskega zdravila v nadaljevalnem in dolgotrajnem zdravljenju venske tromboze.

Indikacija	Antikoagulacijsko zdravilo
VT udov	NOAK ali ZVK
VT na neobičajnih mestih	ZVK
VT pri bolnikih z rakom	3–6 mesecev NMH (pri izbranih bolnikih manj), nato NOAK ali ZVK
VT pri bolnikih z antifosfolipidnim sindromom	ZVK
VT pri nosečnicah	NMH

Legenda: VT – venska tromboza; NMH – nizkomolekularni heparin v terapevtskih odmerkih; ZVK – zaviralci vitamina K; NOAK – neposredna oralna antikoagulacijska zdravila.

Zdravljenje z neposrednimi oralnimi antikoagulantmi

Zdravljenje z neposrednimi oralnimi antikoagulantmi (NOAK) se je v randomiziranih raziskavah izkazalo kot enako učinkovit in enako ali bolj varen način zdravljenja kot klasično zdravljenje s heparinom in zaviralci vitamina K (11–17). Posežemo lahko po zaviralcih faktorja II (dabigatran) ali zaviralcih faktorja Xa (rivaroksaban, apiksaban) z začetnim zdravljenjem z NMH ali brez njega (Tabela 2). Pri nekaterih skupinah bolnikov (tj. pri večini bolnikov z rakom v prvih mesecih po VT, pri bolnikih z antifosfolipidnim sindromom ter pri nosečnicah in doječih materah) zdravljenje z NOAK še ni bilo dovolj preizkušeno oziroma se ni izkazalo kot dovolj učinkovito, zato jih ne uporabljamo (3,5,18). NOAK ne predpisujemo bolnikom z napredovalo ledvično boleznijo (ocena glomerulne filtracije < 30 ml/min) in pomembno okvaro jeter. Laboratorijsko spremljanje učinkovitosti zdravljenja z NOAK večinoma ni potrebno. Pri bolnikih z ledvično boleznijo, pri bolnikih z zapleti zdravljenja ter pri zelo težkih oziroma zelo lahkih bolnikih lahko določimo koncentracijo zdravila, tj. prilagojen trombinski čas za dabigatran ter anti-Xa za rivaroksaban in apiksaban (19).

Zdravljenje bolnikov z zadržki za antikoagulacijsko zdravljenje

Bolnikom, ki jih v akutnem obdobju bolezni (tj. prvem mesecu) ne moremo zdraviti z AK zdravili zaradi aktivne krvavitve ali velikega tveganja zanjo oziroma zaradi predvidenega nujnega invazivnega posega, lahko v spodnjo votlo veno vstavimo odstranljiv filter. Takoj ko zadržki za AK zdravljenje minejo, uvedemo AK zdravljenje in filter odstranimo (6,20).

Trombolitično zdravljenje venske tromboze

Za trombolitično zdravljenje VT se odločamo izjemno redko. Indikaciji sta grozeča ishemija uda (flegmazija) in obsežna ileofemoralna VT pri bolniku z majhnim tveganjem krvavitve. Uporabljamo lokalno trombolitično zdravljenje, poseg pa opravimo v specializiranem centru (6,21).

Fizikalno zdravljenje venske tromboze

Pri VT spodnjih udov v akutnem obdobju svetujemo hojo in kompresijsko zdravljenje z umerjenimi kompresijskimi dokolenkami s stopnjo kompresije II ali z uporabo dolgoelastičnih povojev do kolena ne glede na obseg VT zaradi zmanjševanja otekline. Glede uporabe kompresijskega zdravljenja za preprečevanje potrombotičnega sindroma ni zanesljivih dokazov, zato ga rutinsko ne priporočamo. Pri VT zgornjih udov rutinskega kompresijskega zdravljenja ne priporočamo (6,22).

ORGANIZACIJA ZDRAVLJENJA IN SPREMLJANJE BOLNIKA Z VENSKO TROMBOZO

Večino bolnikov z VT lahko zdravimo ambulantno v okviru dnevne bolnišnice ali druge za to usposobljene specialistične ambulante, ki deluje v okviru bolnišnice (6). Bolnišnično zdravljenje je potrebno pri bolnikih z zadržki za ambulantno zdravljenje. Ti so pomembna pridružena pljučna embolija, aktivna krvavitev, nedavna možganska kap ali nevrokirurška operacija, huda trombocitopenija ali nerazjasnjena anemija, napredovala ledvična bolezen z oceno glomerulne filtracije < 30 ml/min, podatek o preboleli imunski heparinski trombocitopeniji, nastop VT ob urejenem AK zdravljenju, pridružene bolezni, ki zahtevajo bolnišnično zdravljenje, ter nesodelovalnost bolnika (6,23).

Pri bolnikih brez jasnih sprožilnih dejavnikov za nastop VT med akutnim potekom bolezni opravimo tudi usmerjene preiskave za odkrivanje prikrita raka. Poleg usmerjene anamneze, kliničnega pregleda, laboratorijskih preiskav (hemogram, dušični retenti, elektroliti, kalcij, jetrni testi, proteinogram) opravimo tudi pregledno rentgensko slikanje prsnega koša. Pri bolnikih obeh spolov med 50. in 70. letom trikrat zapored pregledamo blato na prikrito krvavitev, pri moških po 40. letu pa določimo še prostatični specifični antigen. Pri ženskah po 50. letu opravimo mamografijo, pri spolno aktivnih ženskah med 18. in 74. letom tudi ginekološki pregled (4,6).

Po zaključenem zdravljenju v akutni fazi bolezni bolnike z VT spremljamo v AK ambulantni, po možnosti na sekundarni ravni oziroma na terciarni ravni. Število in pogostost kontrolnih pregledov sta odvisna od vrste AK zdravila, ki ga bolnik prejema.

Če se odločimo za dolgotrajno zdravljenje, lahko bolnika za spremljanje predamo tudi v AK ambulantno na primarni ravni. Pri vseh bolnikih na dolgotrajnem zdravljenju najmanj enkrat na leto preverimo krvno sliko in ledvično delovanje (5).

Pri vseh bolnikih načrtujemo tudi kontrolno ultrazvočno preiskavo ven, a ne prej kot 6–12 mesecev po akutni VT, saj se praviloma šele tedaj zaključi proces rekanalizacije vene (6).

Testiranje na trombofilijo le redko vpliva na odločitve o trajanju AK zdravljenja, zato izbrane preiskave za ugotavljanje trombofilije opravljamo samo pri ženskah v rodni dobi, ki so utrpеле nesproženo VT, pri bolnikih, mlajših od 50 let z nesproženo VT in pri bolnikih z VT na neobičajnih mestih (24).

PONOVITEV VENSKÉ TROMBOZE

VT je kronična bolezen in se pogosto ponovi. Vsako ponovitev VT moramo objektivno potrditi in opredeliti morebitne sprožilne dejavnike. Če se VT ponovi pri bolniku, ki že prejema AK zdravila, moramo opredeliti, ali je bilo pred ponovitvijo bolezni AK zdravljenje ustrezno. O odločitvi AK zdravljenja govorimo namreč samo, če ponovna VT nastopi ob urejenem AK zdravljenju. Najpogostejša vzroka ponovne VT ob urejenem zdravljenju sta rak in antifosfolipidni sindrom. Če bolnik ob ponovni VT že prejema oralna AK zdravila, preidemo na terapevtske odmerke NMH. Če bolnik prejema NMH, odmerek zvišamo za 25 %. Odločitev o najbolj primeren načinu nadaljevanja AK zdravljenja je odvisna od rezultatov diagnostičnih preiskav (3,4).

TRAJANJE ANTIKOAGULACIJSKEGA ZDRAVLJENJA

Na odločitve o trajanju AK zdravljenja pri VT vplivajo mesto VT, število prebolelih VT in ocena tveganja ponovitve VT. Tveganje ponovitve VT je odvisno predvsem od prisotnosti sprožilnih

dejavnikov ob nastopu VT (Tabela 1). Ocenjujejo, da je letno tveganje za ponovitev VT najmanjše (< 3 %), če je VT nastopila ob močnem prehodnem sprožilnem dejavniku. Zmerno tveganje za ponovitev (3–8 % na leto) imajo bolniki, ki so VT utrpeli ob šibkem prehodnem sprožilnem dejavniku, ob šibkem stalno prisotnem sprožilnem dejavniku ali brez jasnega sprožilnega dejavnika. Tveganje ponovitve VT je največje (> 8 % na leto) pri bolnikih z močnim stalno prisotnim sprožilnim dejavnikom (rak, antifosfolipidni sindrom) ter pri bolnikih z dvema ali več prebolelima VT, ki sta nastopili v odsotnosti močnega prehodnega sprožilnega dejavnika (25).

Priporočila glede trajanja AK zdravljenja pri bolnikih z VT prikazujemo v Tabeli 4 (3–5). Če je VT pridružena tudi pljučna embolija, upoštevamo priporočila za zdravljenje pljučne embolije (25).

Tabela 4. Trajanje antikoagulacijskega zdravljenja pri venski trombozi.

Indikacija	Trajanje zdravljenja
VT spodnjih ali zgornjih udov s prehodnim sprožilnim dejavnikom	3 mesece
prva, nesprožena VT spodnjih udov: - distalna (golenska) - proksimalna	3 mesece 3–6 mesecev, razmislek o podaljšanju
prva, nesprožena VT zgornjih udov	3–6 mesecev, razmislek o podaljšanju
VT na neobičajnih mestih	3–6 mesecev, razmislek o podaljšanju
VT s stalnim sprožilnim dejavnikom - rak - antifosfolipidni sindrom - KVČB, nefrotski sindrom, mieloproliferativne bolezni, debelost	do ozdravitve trajno trajno (v času aktivne bolezni)
dve VT ali več	trajno

Legenda: VT – venska tromboza; KVČB – kronična vnetna črevesna bolezen.

Bolniki z VT ob prehodnem sprožilnem dejavniku prejemajo AK zdravila 3 mesece, nato pa zdravljenje ukinemo. Če VT nastopi med nosečnostjo, nosečnico zdravimo z AK zdravili v času nosečnosti in še vsaj 6 tednov po porodu; celokupno zdravljenje ne sme biti krajše od 3 mesecev.

Bolnike z nesproženo distalno (golensko) VT zdravimo 3 mesece.

Bolnike z nesproženo VT zgornjih udov in bolnike z nesproženo proksimalno VT spodnjih udov zdravimo vsaj 3–6 mesecev, nato pa zaradi velikega tveganja ponovitve bolezni razmislimo o podaljšanju zdravljenja. Pri oceni tveganja ponovitve bolezni upoštevamo tudi spol (pri moških je tveganje večje), obsežnost VT, družinsko anamnezo venskih trombebov in prisotnost trombofilije. Upoštevamo tudi bolnikovo tveganje krvavitve, urejenost dotedanjega zdravljenja in bolnikov odnos do podaljšanja zdravljenja.

O podaljšanju zdravljenja se vedno odločamo individualno. V preizkušanju je več kliničnih točkovnikov za oceno tveganja za ponovitev VT (26), a zaenkrat še niso v klinični uporabi. Zdravljenje podaljšamo pri bolnikih, za katere menimo, da tveganje ponovitve VT presega tveganje krvavitve ob nadaljevanju AK zdravljenja. Če se odločimo za podaljšanje zdravljenja, lahko odmerek rivaroksabana in apiksabana znižamo na preventivni odmerek (rivaroksaban 10 mg/24 ur oziroma apiksaban 2,5 mg/12 ur), ki ob primerljivi učinkovitosti prinaša nižje tveganje krvavitve (16,17). Za zdravljenje z dabigatranom teh podatkov nimamo, zato odmerka dabigatrana pri podaljšanem zdravljenju ne znižujemo (15). Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce vitamina K, ciljno območje INR še naprej vzdržujemo med 2,0 in 3,0 (5).

Bolnike z VT na neobičajnih mestih (v spodnji votli veni, portalni in vranični veni ter v mezenterijskih venah, možganskih venah in sinusih) zdravimo vsaj 3–6 mesecev, nato pa zaradi velikega tveganja ponovitve bolezni razmislimo o podaljšanju zdravljenja. Zdravljenja praviloma ne podaljšujemo, kadar je do VT prišlo ob jasnem sprožilnem dejavniku.

Bolnike z VT ob stalnem sprožilnem dejavniku zdravimo dolgotrajno oziroma do nastopa zadržkov. V to skupino uvrščamo vse bolnike z rakom in antifosfolipidnim sindromom, redko pa se za dolgotrajno zdravljenje odločimo pri bolnikih z drugimi oblikami trombofilije. Dolgotrajno oziroma v času aktivne bolezni zdravimo tudi bolnike z aktivno kronično vnetno črevesno boleznijo, nekaterimi mieloproliferativnimi boleznimi in nefrotskim sindromom.

Bolnike, ki utrpijo dve ali več VT, zdravimo dolgotrajno. Izjemoma se lahko pri bolnikih, ki so utrpeli dve VT ob močnem in zanesljivo odstranjenem sprožilnem dejavniku, 3 mesece po drugi VT odločimo za ukinitvev antikoagulacijskega zdravljenja.

Pri vseh bolnikih na dolgotrajnem zdravljenju preverjamo tveganje krvavitve in tveganje ponovitve VT najmanj enkrat letno ob rednih kontrolnih pregledih v AK ambulantni. Ob nastopu zadržkov AK zdravljenje zaključimo (5).

ZAKLJUČEK

Prihod NOAK je v zadnjem desetletju v zdravljenje VT vnesel precej sprememb. Za bolnika enostavnejše zdravljenje in manjše tveganje krvavitve, predvsem ob zdravljenju z nižjimi odmerki NOAK, omogočata, da pri večjem številu bolnikov antikoagulacijsko zdravljenje podaljšamo in s tem zmanjšamo tveganje ponovitev venske tromboze.

LITERATURA

1. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep vein thrombosis within a defined population. *J Intern Med* 1992;232:155–60.
2. Kearon C, Ageno W, Cannegetier SC, Cosmi B, Geersing B-J, Kyrle PA. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14:1480–3.
3. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jiménez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315–52.
4. Streiff MB, Agnelli G, Connors JM, Crowther M, Eichinger S, Lopes R, et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:32–67.
5. Vižintin Cuderman T, Štalc M, Tratar G, Mavri A, Vene N. Venska tromboza in pljučna embolija. In: Mavri A, ed. Antikoagulacijsko zdravljenje. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni; 2017. p.84–91.
6. Kozak M, Štalc M, Tratar G, Ježovnik MK, Šabovič M, Mavri A, et al. Slovenska priporočila za odkrivanje in zdravljenje venske tromboze. *Zdravn Vestn* 2016; 85:443–57.

7. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O'Connell C, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018;16:1891–4.
8. Tratar G, Mavri A, Gubenšek M, Krevel B, Ježovnik MK, Ostaševski N, et al. Antikoagulacijsko zdravljenje pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem. *Zdravn Vestn* 2008;77:299–305.
9. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral Anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. (9th edition). *Chest* 2012;14:Suppl 2:e24S–e43.
10. Bates SM, Rajaheskar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv* 2018;2:3317–59.
11. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499–510.
12. EINSTEIN–PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287–97.
13. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342–52.
14. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799–808.
15. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709–18.
16. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, Brighton TA, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;376:1211–22.
17. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699–708.
18. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018;132:1365–71.
19. Mavri A, Vene N. Antikoagulacijska zdravila. In: Mavri A, ed. Antikoagulacijsko zdravljenje. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni; 2017. p. 12–8.
20. Duffet L, Carrier M. Inferior vena cava filters. *J Thromb Haemost* 2016;15:3–12.
21. Watson L, Broderick C, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD002783.
22. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;383:880–8.
23. Ježovnik M, Štalac M. Obravnava bolnika z vensko trombozo v dnevni bolnišnici. In: Fras Z, Poredoš P, eds. Zbornik prispevkov. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino; 2013. p.255–60.
24. Mavri A. Vižintin Cuderman T, Štalac M, Božič M, Tratar G, Gubenšek M, et al. Priporočila za določanje testov trombofilije pri bolnikih z vensko tromboembolijo. *Zdravn Vestn* 2013;82:65–79.
25. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2019;00:1–61.
26. Ensor J, Riley RD, Moore D, Snell KI, Bayliss S, Fitzmaurice D. Systematic review of prognostic models for recurrent venous thromboembolism (VTE) post treatment of first unprovoked VTE. *BMJ Open* 2016;6:e011190.

POSEBNOSTI ZDRAVLJENJA VENSKIH TROMBEMBOLIZMOV PRI BOLNIKIH Z RAKOM

*Peculiarities of the treatment of venous thromboembolism
in patients with cancer*

GREGOR TRATAR

IZVLEČEK

Povezavo med rakom in venskimi trombembolizmi (VTE) poznamo že dolgo in je dvo-smerna. Rak namreč povečuje tveganje VTE, po drugi strani pa tudi pri bolnikih z nespro-ženo VTE pogosteje odkrijemo raka. Zdravljenje VTE pri bolnikih z rakom je povezano s števinimi izzivi, saj je pri njih povečano tako tveganje ponovne VTE kot tudi tveganje krva-vitev. Trenutni standard zdravljenja VTE pri bolnikih z rakom je uporaba nizkomolekular-nih heparinov v prvih šestih mesecih po nastopu VTE, čeprav je vse več dokazov, da lahko v tem obdobju pri nekaterih bolnikih varno posežemo tudi po neposrednih oralnih antiko-agulantih. O optimalnem trajanju zdravljenja imamo malo podatkov. V zadnjih slovenskih priporočilih svetujejo podaljšanje zdravljenja do ozdravitve raka. Za podaljšano zdravlje-nje po 6 mesecih uporabimo izključno peroralna zdravila.

Ključne besede: venski trombembolizmi, rak, antikoagulacijska zdravila.

ABSTRACT

The association between venous thromboembolism (VTE) and cancer has long been well recognised. It is a two-way connection with cancer patients facing increased risk for VTE and patients with VTE having increased risk for developing cancer. Treatment of VTE in patients with cancer is challenging because these patients have an increased risk both for recur-rent VTE as well as for bleeding complications during anticoagulation. Currently, the main-stay of treatment represents the use of low molecular weight heparins during the first six months, although some new data encourage the use of direct oral anticoagulants in selec-ted patients during this period. There is little information about the optimal treatment duration in cancer patients with VTE. Current Slovenian guidelines recommend prolonga-tion of anticoagulant treatment until cancer is resolved. After the first six months, only the use of orally administered anticoagulants is recommended.

Keywords: venous thromboembolism, cancer, anticoagulant drugs.

UVOD

Prvi opisi povezave med venskimi trombombolizmi (VTE) in rakom so danes stari že skoraj 200 let (1,2). Gre za dvosmeren odnos: bolniki z rakom imajo večje tveganje za nastanek VTE, po drugi strani pa pri bolnikih z VTE, ki je ne moremo povezati z jasnim sprožilnim dejavnikom, pogosteje odkrijemo raka (3,4). Ocene o pogostosti raka pri bolnikih z nesproženo VTE se razlikujejo. Med tem ko starejši podatki navajajo, da je rak povezan z do 18 % nesproženih venskih tromboz (5), je bila razširjenost raka med bolniki z VTE v zadnjih raziskavah z neposrednimi oralnimi antikoagulantmi (NOAK) nizka, le 4–10 % (6–10). Pri bolnikih z rakom je tveganje VTE povečano v povprečju za 7-krat (3), a je odvisno od vrste in napredovalosti raka (11). Zdravljenje VTE pri bolnikih z rakom je zahtevno, saj imajo povečano tveganje ponovitve VTE in tudi tveganje krvavitev ob antikoagulacijskem zdravljenju (12). Zato moramo nenehno skrbno tehtati med koristmi in tveganji antikoagulacijskega zdravljenja.

IZBIRA ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE VTE PRI BOLNIKI Z RAKOM

Pred pojavom neposrednih oralnih antikoagulantov smo za začetno zdravljenje bolnikov z VTE uporabljali parenteralna antikoagulacijska zdravila, običajno heparine z majhno molekularno maso (nizkomolekularni heparini, NMH), v nadaljevalnem ali dolgotrajnem zdravljenju pa smo uvedli antagonist vitamina K, najpogosteje varfarin. Zdravljenje z varfarinom je pri bolnikih z aktivno zdravljениm rakom zaradi številnih interakcij z zdravili, ki jih prejemajo, pogosto težavno. Poleg tega imajo bolniki z rakom pogosto težave z bruhanjem in drugimi neželenimi učinki onkološkega zdravljenja (trombocitopenije itd.), neredko pa moramo zdravljenje zaradi invazivnih posegov tudi prekiniti.

Trenutno najbolj uveljavljena doktrina zdravljenja VTE pri bolnikih z rakom temelji na izsledkih raziskave CLOT. V raziskavo so vključili 676 bolnikov z VTE, ki so jih zdravili bodisi po standardnem režimu z uvedbo varfarina ob prehodnem zdravljenju z dalteparinom ali pa so nadaljevali s polnimi terapevtskimi odmerki dalteparina en mesec, nato pa s 75 % terapevtskega odmerka v nadaljnjih 5 mesecih. Zdravljenje z dalteparinom v prvih 6 mesecih po nastopu VTE je bilo povezano z manjšim tveganjem ponovitve VTE, ne da bi bilo na ta račun povečano tveganje krvavitev (13).

Čeprav pogosto enake koristi pripisujejo tudi drugim NMH, moramo poudariti, da je dalteparin pri nas edini NMH, ki so ga preizkusili v takem režimu zdravljenja.

S pojavom NOAK se je način zdravljenja bolnikov z VTE bistveno spremenil, saj ta zdravila omogočajo začetno, nadaljevalno in tudi dolgotrajno peroralno zdravljenje. V velikih registracijskih raziskavah se je izkazalo, da so NOAK enako učinkoviti kot konvencionalno zdravljenje in povezani z manjšim tveganjem velikih krvavitev. Čeprav so v kasnejših podanalizah potrdili izvirne rezultate raziskav tudi pri podskupini bolnikov z rakom (14,15), učinkovitost in varnost v tej podskupini pa so potrdili tudi v metaanalizi (16), moramo vendarle poudariti, da je bil delež bolnikov z rakom v teh raziskavah majhen, samo 4–5 %.

Nedavno so objavili izsledke dveh randomiziranih raziskav, v katerih so primerjali NOAK in dalteparin za zdravljenje akutne VTE pri bolnikih z rakom. Raziskava **Hokusai-VTE Cancer** (17) je vključevala 1050 bolnikov z VTE in rakom, ki so jih zdravili bodisi z edoksabanom bodisi z dalteparinom, v raziskavi **SELECT-D** (18) pa so pri 406 bolnikih dalteparin primerjali z rivaroksabanom. V obeh raziskavah so uporabljali NOAK v standardnih odmerkih za zdravlje-

nje VTE, dalteparin pa v polnih terapevtskih odmerkih en mesec in nato 75 % terapevtskega odmerka. Tako edoksaban kot rivaroksaban sta v primerjavi z dalteparinom enako uspešno preprečevala recidivne VTE, a so pri obeh NOAK zasledili več velikih in klinično pomembnih krvavitev kot pri dalteparinu. Večinoma je šlo za krvavitve iz prebavil pri bolnikih z rakom prebavil.

Na podlagi omenjenih raziskav večina smernic dopušča zdravljenje z NOAK pri tistih bolnikih z rakom, ki nimajo povečanega tveganja krvavitev in ne prejemajo zdravil, ki vstopajo v pomembne interakcije z NOAK (19,20).

TRAJANJE ZDRAVLJENJA VTE PRI BOLNIKI Z RAKOM

O optimalnem trajanju zdravljenja pri bolnikih z rakom imamo malo podatkov. Gre za dokaj heterogeno skupino bolnikov, pri katerih je tveganje recidiva VTE odvisno od vrste in stadija osnovne bolezni, medtem ko ga dodatno povečujejo še hospitalizacije, posegi in kemoterapija. Večinoma priporočajo vsaj 3- do 6-mesečno zdravljenje. Če je tveganje krvavitve sprejemljivo, je priporočljivo, da z zdravljenjem nadaljujemo, dokler je rakava bolezen aktivna (21).

IZZIVI PRI ZDRAVLJENJU BOLNIKOV Z RAKOM IN VTE

Naključno odkrita VTE

Pri bolnikih z rakom se vse pogostejše srečujemo z brezsimptomnimi VTE, ki jih odkrijemo naključno ob rutinskih slikovnih preiskavah za spremljanje osnovne bolezni. Podatki o pojavnosti naključno odkritih VTE so zelo različni in znašajo do 15 % (22). Najpogostejše gre za naključno odkrito pljučno embolijo. Kaže, da je tveganje ponovne VTE pri teh bolnikih pomembno povečano, zato jih je smotno obravnavati enako kot bolnike s simptomatsko VTE (23).

Bolniki z rakom in trombocitopenijo

Bolniki z rakom pogosto razvijejo trombocitopenijo bodisi zaradi zdravil bodisi zaradi osnovne bolezni. Zdravljenje VTE pri takšnih bolnikih je še posebej težavno, saj moramo redno slediti krvno sliko in ustrezno prilagajati odmerke antikoagulacijskih zdravil. Po trenutnem konsenzu pri bolnikih z akutno VTE priporočajo polne terapevtske odmerke NMH, če so trombociti več kot $50 \times 10^9/l$, 50 % terapevtskega odmerka pri številu trombocitov $30\text{--}49 \times 10^9/l$ in prekinitev zdravljenja pri številu trombocitov pod $30 \times 10^9/l$ (24).

OBRAVNAVA BOLNIKOV Z VTE NA KLINIČNEM ODDELKU ZA ŽILNE BOLEZNI

Na našem kliničnem oddelku pri obravnavi bolnikov z VTE ob raku upoštevamo zadnja priporočila Združenja za žilne bolezni (25). Ob potrditvi diagnoze najpogostejše posežemo po NMH. Po 6 mesecih se praviloma odločimo za peroralno zdravljenje. Pri bolnikih, ki nimajo jasnih zadržkov za NOAK (interakcije z zdravili, trombocitopenija, oslabiljeno ledvično delovanje itd.), izberemo NOAK, sicer pa praviloma varfarin. Za NOAK se pri izbranih bolnikih lahko odločimo tudi pred pretekom šestih mesecev, če je aktivno zdravljenje osnovne bolezni že zaključeno in če za zdravljenje z NOAK ni drugih zadržkov. Antikoagulacijsko zdravljenje nadaljujemo, dokler ni rak vsaj eno leto v stabilni remisiji.

ZAKLJUČEK

Rak je pomemben dejavnik tveganja VTE. Zdravljenje je pri bolnikih z rakom zelo zahtevno, saj imajo večje tveganje ponovitve VTE in krvavitev. Zato moramo antikoagulacijsko zdravljenje skrbno izbrati ter ob tem upoštevati indikacije, kontraindikacije in bolnikova spremljajoča stanja. Le ob nenehnem tehtanju tveganj ponovne VTE in krvavitev lahko zagotovimo učinkovito in varno obravnavo.

LITERATURA

1. Trousseau A. Clinique Medicale de l'Hotel-dieu de Paris. Paris: J.-B. Bailliere et fis; 1868.
2. Bouillard JB, Bouillaud S. De l'Obliteration des veines et de son influence sur la formation des hydropisies partielles: consideration sur la hydropisies passive et general. Arch Gen Med 1823;1:188-204.
3. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA 2005;293:715–22.
4. Murchison JT, Wylie L, Stockton DL. Excess risk of cancer in patients with primary venous thromboembolism: a national, population-based cohort study. Br J Cancer 2004;91:92–5.
5. Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. Br J Cancer 2010;102 Suppl 1:S2–9.
6. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;369:799–808.
7. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010;363:2499–510.

8. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287–97.
9. Hokusai VTEI, Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406–15.
10. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342–52.
11. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013;122:1712–23.
12. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484–8.
13. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146–53.
14. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Gallus AS, Lee TC, Pak R, et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial. *J Thromb Haemost* 2015;13:2187–91.
15. Prins MH, Lensing AW, Brighton TA, Lyons RM, Rehm J, Trajanovic M, et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Haematol* 2014;1:e37–46.
16. Vedovati MC, Giustozzi M, Bonitta G, Agnelli G, Becattini C. Efficacy and safety of anticoagulant agents in patients with venous thromboembolism and cancer: A network meta-analysis. *Thromb Res* 2018;170:175–80.
17. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615–24.
18. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36:2017–23.
19. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O'Connell C, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018;16:1891–4.
20. Carrier M, Blais N, Crowther M, Kavan P, Le Gal G, Moodley O, et al. Treatment algorithm in cancer-associated thrombosis: Canadian expert consensus. *Curr Oncol* 2018;25:329–37.
21. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315–52.
22. Di Nisio M, Carrier M. Incidental venous thromboembolism: is anticoagulation indicated? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017:121–7.
23. van der Hulle T, den Exter PL, Planquette B, Meyer G, Soler S, Monreal M, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism and major hemorrhage in cancer-associated incidental pulmonary embolism among treated and untreated patients: a pooled analysis of 926 patients. *J Thromb Haemost* 2016;14:105–13.
24. Napolitano M, Saccullo G, Marietta M, Carpenedo M, Castaman G, Cerchiara E, et al. Platelet cut-off for anticoagulant therapy in thrombocytopenic patients with blood cancer and venous thromboembolism: an expert consensus. *Blood Transfus* 2019;17:171–80.
25. Kozak M, Štalc M, Tratar G, Ježovnik MK, Šabovič M, Mavri A, et al. Slovenska priporočila za odkrivanje in zdravljenje venske tromboze. *Zdravn Vestn* 2016;85:443–58.



6 /

NEFROLOGIJA

OPREDELITEV PROTEINURIJE IN VRSTE PROTEINURIJE

Diagnosis of and types of proteinuria

ANDREJA ALEŠ RIGLER

IZVLEČEK

Proteinurija je prekomerno izločanje beljakovin s sečem, tj. več kot 150 mg dnevno. Vročina, telesni napor in srčno popuščanje lahko povzročijo prehodno proteinurijo. Če proteinurijo potrdimo trikrat v mesecu, govorimo o stalni proteinuriji. Proteinurijo prepoznamo s semi-kvantitativnimi metodami, kot sta določanje proteinurije s testnim lisičem in precipitacijska metoda s sulfosalicilno kislino. Kvantitativno proteinurijo natančneje opredelimo z določitvijo razmerja med beljakovinami in kreatininom v enkratnem vzorcu seča, najbolj natančna metoda pa je določitev beljakovin v 24-urnem seču. Proteinurija je lahko posledica okvare glomerulov, tubulov, procesa v sečnih poteh ali filtracije večjih količin beljakovin z nizko molekulsko maso preko glomerulne filtracijske pregrade (prelivna proteinurija).

Ključne besede: proteinurija, testni listič, sulfosalicilna kislina, vrste proteinurije.

ABSTRACT

Proteinuria means an excess of urinary protein excretion of more than 150 mg daily. Fever, physical strain, heart failure can cause transient proteinuria. If we confirm proteinuria 3 times in a month, we call it permanent proteinuria. Proteinuria is determined by semi-quantitative methods, such as determination of proteinuria by dip stick and by precipitation with sulfosalicylic acid. Quantitatively proteinuria is more precisely determined by the ratio of protein to creatinine in a single urine sample, while the most accurate method is determination of proteins in a 24-hour urine. Proteinuria may be due to glomerular or tubular defect, due to a process in the urinary tract or due to filtration of large quantities of proteins with small molecular weight through the glomerular filtration barrier (overflow proteinuria).

Keywords: proteinuria, dip-stick, sulfosalicylic acid, type of proteinuria.

UVOD

Človek povprečno s sečem izloči $80 \text{ mg} \pm 24 \text{ mg}$ beljakovin dnevno. Kar 95 % populacije s sečem normalno izloči do 130 mg beljakovin dnevno.

Beljakovine, ki jih normalno izločimo s sečem, izvirajo iz treh virov: 1) filtracije plazemskih beljakovin preko glomerulne filtracijske pregrade in se ne reabsorbirajo v proksimalnem tu-

bulu; 2) iz tubulnih celic (Tamm-Horsfallov mukoprotein – uromodulin); 3) iz spodnjih sečnih poti ali žlez. Približno polovica beljakovin, ki jih izločimo normalno, izvira iz ledvičnih tubulov (največji del) in izločkov spodnjih sečih oz. spolovil, polovica pa je posledica filtracije skozi glomerulno filtracijsko pregrado iz krvi.

Filtracija beljakovin je določena s filtracijskim bremenom, ki je odvisno od koncentracije beljakovin v krvi, glomerulnega filtracijskega tlaka in prepustnosti filtracijske pregrade. Voda in majhne kationske molekule se prosto filtrirajo, velike anionske molekule pa se ne izločajo preko pregrade. Beljakovine, manjše od 25 Å, prehajajo skozi glomerulno filtracijsko pregrado in se v proksimalnem tubulu reabsorbirajo, razgradijo in na novo sintetizirajo. Albumin (36 Å) se v manjši meri tudi filtrira in praktično v celoti reabsorbira v proksimalnem tubulu. Beljakovine z velikomolekulsko maso, npr. imunoglobulini, se v normalnih fizioloških pogojih ne filtrirajo (1,2).

OPREDELITEV IN ETIOLOGIJA PROTEINURIJE

Proteinurija je prekomerno izločanje beljakovin s sečem, tj. več kot 150 mg dnevno. Proteinurija je lahko prehodna in se pojavi pri telesnem stresu ali vročini. V tem primeru ni posledica bolezenskega stanja, temveč hemodinamske spremembe v glomerulu. Stalno prisotna proteinurija je znak bolezni ledvic.

Glede na količino izločenih beljakovin v seču proteinurijo ovrednotimo kot blago (150 mg do 1 g beljakovin dnevno), zmerno (od 1 g do 3 g beljakovin dnevno), nefrotsko (več kot 3 g beljakovin dnevno ali 3,5 g beljakovin dnevno/1,73 m² površine). Glede na nastanek lahko bolezensko proteinurijo razdelimo na:

- glomerulno proteinurijo, ki je posledica okvare glomerulne filtracijske pregrade. Ob okvari zunanega dela filtracijske pregrade (podocitov) se poveča filtracija albumina, ob večji okvari filtracijske pregrade pa se filtrirajo tudi večje molekule, npr. imunoglobulini, ki se v normalnih pogojih nikoli ne filtrirajo. Večje breme filtriranih beljakovin preseže sposobnost reabsorpcije v proksimalnem tubulu;
- tubulno proteinurijo, ki je posledica okvare tubulnih celic. Beljakovine z majhno molekulkulsko maso, ki se normalno filtrirajo, se v okvarjenih tubulih ne morejo resorbirati in se zato pojavijo v seču;
- prelivno (*angl.* overflow) proteinurijo zaradi prevelike tvorbe plazemskih beljakovin z majhno molekulkulsko maso, ki se prosto filtrirajo in se zaradi preseženega praga reabsorpcije v tubulih pojavijo v seču (mioglobin, hemoglobin, β 2-mikroglobulin, lahke verige kappa in lambda);
- tkivno (porenalno) proteinurijo, ki je posledica vnetnega ali neoplastičnega procesa v sečnih poteh in redko presega 500 mg dnevno; z elektroforezo dokažemo sekretorne IgA seču (3,7).

Etiologijo posamezne vrste proteinurije prikazujemo v Tabeli 1.

DOLOČANJE BELJAKOVIN V SEČU

Proteinurijo **semikvantitativno** določimo s testnim lističem za analizo seča. Na tržišču je več proizvajalcev testnih lističev. Ob prisotnosti beljakovin se zaradi kemijske reakcije na blazinici lističa spremeni barva. Barvno reakcijo ocenimo z oznakami od 0 do 4+. Rezultat primerjamo s proizvajalčevo barvno lestvico ali jo odčita analizator. Rezultat je bolj zanesljiv pri kisli vrednosti pH seča, saj alkalen seč lahko povzroči lažno pozitiven izvid. Prav tako lahko lažno pozitiven izvid dobimo pri zelo koncentriranem seču, ob prisotnosti nekaterih

zdravil v seču (npr. cefalosporinov) in po uporabi rentgenskega kontrastnega sredstva. Lažno reakcijo lahko povzroči tudi prisotnost krvi, večjega števila levkocitov, izcedka iz nožnice ali sperme v seču. Ob enkrat pozitivnem izvidu proteinurije na lističu moramo analizo na proteinurijo ponoviti. Zagotoviti moramo pravilen odvzem seča.

Tabela 1. Diferencialna diagnoza proteinurije (glede na patofiziološki mehanizem) (3).

Glomerulna proteinurija primarna glomerulna bolezen glomerulopatija (nefrotski sindrom) glomerulonefritis (nefritični sindrom) sekundarna glomerulna bolezen zdravila (nesteroidna protivnetna zdravila, zlato, litij itd.) aler geni okužbe neoplazme večsistemski vzroki (amiloidoza, sistemski eritematozni lupus, IgA-vaskulitis itd.) dedni vzroki (sladkorna bolezen, Alportov sindrom, kongenitalni nefrotski sindrom itd.) drugi vzroki (refluksna nefropatija, preeklampsija) benigni vzroki (benigna ortostatska proteinurija, febrilna proteinurija itd.)
Tubulna proteinurija toksini in zdravila endogeni poškodba proksimalnega tubula z lahкими verigami imunoglobulinov eksogeni živo srebro svinec kadmij tetraciklini arginin, lizin tubulointersticijska bolezen, ki prizadene proksimalni tubul sistemski eritematozni lupus akutni intersticijski nefritis akutni bakterijski pielonefritis obstruktivna uropatija kronični intersticijski nefritis Fanconijev sindrom
Prelivna proteinurija plazmocitom bolezen odlaganja lahkih verig amiloidoza hemoglobinurija mioglobinurija nekateri tumorji trebušne slinavke ali kolona
Tkivna (porenalna) proteinurija akutno vnetje sečnih poti uroepitelni tumorji

Testni listič zazna prisotnost albumina (300–500 mg/l in več) in ne tudi globulinov (mikroglobulinov in makroglobulinov). Zaznava torej bolj glomerulno bolezen s povečano prepustnostjo albumina. Lažno negativen izvid lahko dobimo pri tubulointersticijskih okvarah ali ob prisotnosti večjega števila majhnih molekul, ki se v večji meri filtrirajo preko glomerulne pregrade (npr. pri plazmocitomu, pri katerem nastaja večje število lahkih verig).

Prisotnost vseh beljakovin v urinu, tudi beljakovin z majhno molekulkso maso in ne samo albumina, določimo s precipitacijsko metodo (npr. s sulfosalicilno kislino). Za pravilno presejalno oceno proteinurije moramo torej vedno opraviti obe preiskavi (s testnim lističem in s precipitacijsko metodo). Kombinacija negativnega izvida na lističu in prisotnosti proteinurije s precipitacijsko metodo je sumljiva za tubulointersticijsko bolezen in prelivno proteinurijo (3–5).

Če s semikvantitativnima (presejalnima) preiskavama ugotovimo proteinurijo, jo moramo natančneje količinsko opredeliti. Najbolj natančno **količinsko (kvantitativno)** proteinurijo opredelimo, če določimo beljakovine v 24-urnem seču. Pozorni moramo biti, da zberemo celoten 24-urni seč, saj ga zaradi težke izvedljivosti in neprijetnega zbiranja pogosto ne zbereмо v celoti ter proteinurijo določamo količinsko iz enkratnega vzorca seča. Da se izognemo nepravilnostim izmerjene proteinurije zaradi razredčenja ali koncentriranja seča, opredelimo razmerje med beljakovinami in kreatininom v urinu. Ker je v stabilnem stanju izločanje kreatinina vsak dan stalno, lahko izračunamo oz. iz koncentracije beljakovin v enkratnem vzorcu seča ocenimo dnevno proteinurijo. Izločanje beljakovin s sečem čez dan zaradi hemodinamskih mehanizmov niha (manjše je ponoči), zato se zastavlja vprašanje, katero določanje proteinurije iz enkratne porcije seča je najbolj reprezentativno za oceno celodnevne proteinurije. Izsledki nekaterih raziskav kažejo, da je to prvi jutranji seč, nekatere pa, da je to drugi jutranji seč. Z analizo prvega jutranjega seča se po eni strani izognemu ortostatskem povečanju proteinurije, po drugi strani pa izvid lahko podceni dejansko proteinurijo. Na Kliničnem oddelku za nefrologijo zato proteinurijo analiziramo iz drugega jutranjega seča. Razmerje med beljakovinami in kreatininom iz enkratnega vzorca seča dobro korelira z dnevno količino izločenih beljakovin v 24-urnem seču, razen pri nefrotski proteinuriji (3–5,7).

VRSTA PROTEINURIJE (KVALITATIVNA OCENA PROTEINURIJE)

S kemijskimi in imunokemijskimi metodami (npr. elektroforezo, nefelometrijo, imunonefelometrijo, imunofiksacijo) lahko določimo vrsto proteinurije. Določamo razmerje med albuminom, IgG in vrednostjo $\alpha 1$ -mikroglobulina v seču, ki so predstavniki srednje velikih in malih beljakovin. Če v urinu prevladuje albumin, govorimo o selektivni proteinuriji, če je poleg albumina prisoten tudi IgG, pa o neselektivni proteinuriji (razmerje med IgG in albuminom je večje od 0,2). Če je v urinu prisoten $\alpha 1$ -mikroglobulin, gre za tubulno proteinurijo. Selektivna proteinurija odraža bolezni, ki prizadenejo predvsem podocite, neselektivna proteinurija pa večjo okvaro filtracijske pregrade (tudi okvaro glomerulne bazalne membrane). Tubulna proteinurija pomeni okvaro tubulov v sklopu primarnih tubulointersticijskih bolezni in v sklopu okvare tubulov ob prelivni proteinuriji ali dolgotrajni glomerulni proteinuriji (3,4,7).

NEKATERI KLINIČNO POMEMBNI OPOMNIKI

- Presejalno proteinurijo določamo semikvantitativno s testnimi lističi in s precipitacijo s sulfosalicilno kislino iz prvega ali drugega jutranjega vzorca seča.
- Proteinurijo moramo vedno vrednotiti s klinično sliko, zato bolnika povprašamo o simptomih ledvične bolezni in iščemo znake ledvične bolezni.
- Pri ocenjevanju proteinurije moramo tako kot pri ocenjevanju ostalih sprememb v seču poskrbeti za čist odvzem seča. Izločki iz spolovil lahko na testnem lističu povzročijo lažno pozitivno reakcijo. V tem primeru je reakcija na testnem lističu navadno pozitivna na barvni lestvici do 2+, lahko pa tudi 4+.
- Nujno je razlikovanje med prehodno, ortostatsko in stalno proteinurijo, zato moramo proteinurijo določati večkrat. Za izključitev ortostatske proteinurije odvajamo nočno porcijo seča in proteinurijo v nočnem vzorcu primerjamo z izvidom seča, odzetega čez dan.
- Stalna proteinurija na lističu 3+ ali 4+ (tj. kvantitativno več kot 2 g dnevno) odraža glomerulni izvor proteinurije oz. glomerulno bolezen. Če je glomerulna proteinurija izolirana, gre navadno za glomerulopatijo (bolezen podocitov), če je poleg glomerulne

- proteinurije prisotna tudi eritrociturija, pa za glomerulonefritis (tj. vnetje glomerula).
- Proteinurijo moramo vedno oceniti v čisto odvzetem seču z dvema semikvantitativnima preiskavama, tj. s testnim lističem in s precipitacijsko metodo s sulfasalicilno kislino. Negativni izid proteinurije na testnem lističu izključi večjo albuminurijo oz. večjo glomerulno okvaro, ne izključi pa prisotnosti beljakovin z majhno molekulsko maso, ki se prekomerno izločajo pri prelivni proteinuriji ali okvari tubulov. Negativni izvid na testnem lističu in pozitiven rezultat precipitacijskega testa kažeta na tovrstno bolezen. Čeprav lahko prelivna proteinurija količinsko presega nefrotski prag, ne moremo govoriti o nefrotski proteinuriji, saj so sestavina prelivne proteinurije lahke verige ali delčki imunoglobulinov, sestavina nefrotske proteinurije pa je v glavnem albumin (6).

ZAKLJUČEK

Proteinurija lahko odraža ledvično bolezen, sistemsko ali krvno bolezen in tudi procese v sečnih poteh. Bolezni današnjega časa, kot sta sladkorna bolezen in arterijska hipertenzija, povzročata okvaro glomerulov. Okvara glomerulov se kaže z napredujočo glomerulno proteinurijo, ki zaradi aktivacije vnetja povzroča okvaro tubulov ter vodi v fibrozo in nadaljnjo izgubo zdravega ledvičnega tkiva. V tem primeru proteinurija ni le posledica napredovanja ledvične bolezni, ampak tudi njen vzrok oz. dejavnik tveganja (4).

LITERATURA

1. Anderson S. Proteinuria. In: Primer on Kidney diseases. San Diego: National Kidney Foundation; 1994. p.42–6.
2. D'Amico G, Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int* 2003;63:809–25.
3. Glasscock RJ. Hematuria and Proteinuria. In: Primer on Kidney Diseases. Philadelphia: National Kidney Foundation: Elsevier Saunders; 2005. p.20–5.
4. Chi-yuan Hsu. Clinical Evaluation of Kidney function. In: Primer on Kidney Diseases. Philadelphia: National Kidney Foundation: Elsevier Saunders; 2005. p.20–5.
5. Lindič J, Škoberne A. Preiskave seča. In: Lindič J, Kovač D, Kveder R, Malovrh M, Pajek J, Aleš Rigler A, et al, eds. Bolezni ledvic. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Slovensko nefrološko društvo; Univerzitetni klinični center, Klinični oddelek za nefrologijo; 2014. p.50–2.
6. Carroll MF, Temte JL. Proteinuria in adults: a diagnostic approach. *Am Fam Physician* 2000;62:1333–40.
7. Novljan G, Battelino N, Kopač M, Meglič A, Rus R, Kersnik Levart T. Proteinurija pri otrocih. *Slov Pediatr* 2012;19:239–58.

PRISTOP K BOLNIKU S PROTEINURIJO

Appropriate approach to a patient with proteinuria

NUŠA AVGUŠTIN ROTAR

IZVLEČEK

Proteinurija je pomemben dejavnik tveganja za pojav in napredovanje kronične ledvične bolezni, za nastop končne ledvične odpovedi ter za srčno-žilne zaplete tako pri bolnikih s sladkorno boleznijo kot tudi brez nje. Z zgodnjim zaznavanjem proteinurije (s spremembami v urinskem sedimentu ali brez njih) in z nefarmakološkim ali farmakološkim zdravljenjem lahko upočasnimo zmanjšanje glomerulne filtracije, zlasti ob uspešnem znižanju proteinurije pod 0,5 g/dan. Že v ambulantni izbranega zdravnika lahko potrdimo vztrajajočo proteinurijo s testnim lističem. Pomisliti moramo tudi na prehodno, ortostatsko proteinurijo ali na proteinurijo ob akutnih boleznih, stresu ali dehidraciji, ki navadno poteka povsem nenevarno. Za bolj natančno opredelitev količine izločenih beljakovin preko ledvic lahko določimo tudi količnik med beljakovinami in kreatininom v drugem jutranjem vzorcu seča. V nefrološki ambulantni lahko dodatno izračunamo ocenjeno dnevno proteinurijo, določimo vrsto proteinurije in izmerimo proteinurijo v 24-urnem seču. Pri blagi, zmerni ali nefrotski proteinuriji lahko ob upoštevanju ledvičnega delovanja, ultrazvočnega izgleda ledvic in urinskega sedimenta varno načrtujemo obravnavo, zdravljenje in nadaljnje spremljanje bolnika pri nefrologu ali izbranem zdravniku.

Ključne besede: kronična ledvična bolezen, proteinurija, ocenjena glomerulna filtracija.

ABSTRACT

Proteinuria is an important risk factor for the onset and progression of chronic kidney disease, end-stage renal failure, and for cardiovascular complications, in patients with or without diabetes. Early detection of proteinuria (with or without other changes in urinary sediment) and the introduction of non-pharmacological or pharmacological treatment, can slow down the decline in estimated glomerular filtration rate, especially if proteinuria is kept below 0.5g per day. General practitioners can confirm persistent proteinuria with a dip stick urine test. Relatively benign causes of proteinuria must be kept in mind, like transient idiopathic, orthostatic or proteinuria related to acute illness, stress or dehydration. For more accurate determination of kidney protein excretion, we can use the protein/creatinine ratio in second morning void urine sample, calculate estimated daily proteinuria and measure proteinuria in a 24-hour urine sample. Dependent on the level of proteinuria (i.e., mild, moderate or nephrotic range), considering patient glomerular filtration rate, kidney ultrasonography, and urinary sediment, we can safely plan further tests, treatment and follow-up of the patient by a nephrologist or general practitioner.

Keywords: chronic kidney disease, proteinuria, estimated glomerular filtration rate.

UVOD

Bolniki s kronično ledvično boleznijo (KLB) predstavljajo 5–7 % svetovnega prebivalstva. Tveganje za nujnost bolnišničnega zdravljenja in srčno-žilne bolezni je v tej skupini večje kot pri splošni populaciji, sorodni po starosti in spolu. Proteinurija je pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali brez nje pomemben dejavnik tveganja za napredovanje KLB in napovedni dejavnik končne ledvične odpovedi (KLO). Pri bolnikih z manjšo proteinurijo (< 2,5 g/dan) ugotavljajo počasnejše zmanjševanje ocenjene glomerulne filtracije (oGF), pa tudi KLO utrpijo redkeje ali kasneje kot bolniki z večjo proteinurijo (1). Proteinurija je tako lahko označevalec z napovednim vplivom na ledvični in srčno-žilni izid tako v splošni populaciji kot pri bolnikih s kronično okvaro ledvic (2).

OPREDELITEV, RAZDELITEV IN MERJENJE PROTEINURIJE TER NJEN NASTANEK

Zdravi odrasli s sečem ne izločijo več kot 150 mg beljakovin na dan. Od tega je približno 40 % albumin, preostanek pa predstavljajo Tamm-Horsfallov protein, delci imunoglobulinov in ostale beljakovine z nizko molekulsko maso (3). V razširjeni klinični uporabi analize seča je semikvantitativni urinski testni listič. Blazinica v stiku z albuminom v seču z encimsko pretvorbena reakcija s spremembo pH v odvisnosti od količine albumina (negativno do 4+) povzroči obarvanje od zelo svetlozelene do temno zelenomodre barve. Testni listič zato ni dobra metoda za zaznavanje drugih vrst beljakovin v seču (npr. tubulnih beljakovin ali lahkih verig pri hematološki bolezni). Lažno pozitiven rezultat na prisotnost beljakovin v seču lahko zabeležimo pri koncentriranem ali alkalnem seču, obilni levkocituriji in sluzi ali pri makrohematuriji (4). Za bolj natančno opredelitev izločanja beljakovin preko ledvic lahko uporabimo količnik med albuminom in kreatininom (UAK) in količnik beljakovine/kreatinin (UBK) v vzorcu seča ali izračunamo ocenjeno dnevno proteinurijo (oDP) po enačbi beljakovine v seču (g/l) $\times$ 8,8 (mmol/dan/1,73m²) $\div$ kreatinin v urinu (mmol/l). Zlati standard za določanje izmerjene proteinurije je analiza 24-urnega seča (24US) (4).

Glede na izločeno količino beljakovin stalno proteinurijo razdelimo na blago (150 mg do 1g beljakovin v 24US), zmerno (1–3 g beljakovin v 24US) in nefrotsko (več kot 3 g beljakovin v 24US ali 3,5 g/dan/1,73m² površine). Z dodatnimi preiskavami lahko nato ovrednotimo tudi vrsto proteinurije kot *prelivno*, *glomerulno* ali *tubulno* (Tabela 1) (4,5). Proteinurija je lahko tudi mešana. Vrsto proteinurije opredelimo z elektroforezo beljakovin v seču.

Tabela 1. Mehanizem nastanka proteinurije in vzrok različnih vrst proteinurije.

Vrsta proteinurije	Mehanizem	Vzrok
glomerulna	povečana prehodnost glomerulnih kapilar za beljakovine	primarna ali sekundarna glomerulna bolezen
tubulna	zmanjšana reabsorpcija beljakovin v ledvičnih tubulih	tubulointersticijska bolezen
prelivna	povečana tvorba beljakovin z nizko molekulsko maso	monoklonska gamopatija

OBRAVNAVA BOLNIKA S PROTEINURIJO

Ko ugotovimo blago do zmerno brezsimptomno proteinurijo z normalnim ledvičnim delovanjem, normalnim krvnim tlakom in praznim sedimentom seča, govorimo o izolirani proteinuriji. Po izključitvi vzrokov *prehodnega* oz. *nenevarnega izločanja beljakovin* s sečem, ki

nastane pri začasni spremembi v glomerulnem pretoku (npr. po telesnem naporu, pri zvišani telesni temperaturi, hipovolemiji, akutni bolezni, srčnem popuščanju ali čustvenem stresu), moramo vztrajajočo proteinurijo nadalje opredeliti. Ne smemo namreč pozabiti, da je včasih proteinurija lahko zgolj prehodna idiopatska, navadno nižja od 2 g na dan, kar občasno ugotavljamo pri mlajših odraslih ali otrocih, zato spremljanje ni potrebno. Lahko se pojavi samo v stoječem položaju (*ortostatska*), predvsem pri mlajših od 30 let; v teh primerih navadno ni večja od 1–2 g na dan. Potek je ugoden in z nizkim tveganjem za slabšanje ledvičnega delovanja tudi po 20 letih, čeprav lahko proteinurija občasno postane stalna v vseh položajih telesa in predstavlja tveganje za razvoj KLB. Zato je smiselno obdobjno spremljanje krvnega tlaka, ledvičnega delovanja in seča (5,6).

Če pri bolniku brez akutne bolezni ali okužbe semikvantitativno ugotovimo albuminurijo oziroma proteinurijo $\geq 1+$ s testnim lističem, moramo analizo seča s testnim lističem ponoviti še vsaj 2-krat, da potrdimo vztrajajočo proteinurijo. Če testni listič pokaže 3+ ali 4+, je proteinurija zagotovo prisotna. Izločanje beljakovin s sečem nato ocenimo z razmerjem UBK v urinskem vzorcu oziroma z izračunom oDP, dokončno pa jo kvantificiramo z izmero beljakovin v 24US v nefrološki ambulantni. Ob prisotnosti proteinurije moramo oceniti tudi ledvično delovanje z določitvijo serumskega kreatinina, oGF in sedimenta seča ter opraviti ultrazvočno preiskavo ledvic. Pozorni moramo biti na znake ledvične okvare (otekanje, neurejena arterijska hipertenzija, moteno izločanje seča, spremenjen seč) in oceniti prisotnost sistemskih bolezni, ki vplivajo na ledvično delovanje (sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija, srčno popuščanje, ateroskleroza, hematološke bolezni, avtoimunske bolezni, okužbe in malignomi). Aktiven urinski sediment (poleg izločanja beljakovin sta v več ponovljenih vzorcih seča prisotni tudi eritrociturija ali levkociturija) zahteva nefrološko obravnavo, tudi če je ledvično delovanje (še) normalno (5,7).

1. Blaga in zmerna stalna proteinurija. Bolniki z blago proteinurijo potrebujejo redno spremljanje krvnega tlaka, ledvičnega delovanja in seča na 6–12 mesecev. Bolnike z zmerno proteinurijo moramo spremljati pogostejše, tj. na 3–6 mesecev. Če je ledvično delovanje normalno in proteinurija nižja od 1 g/dan, se navadno ne odločimo za ledvično biopsijo in predlagamo nefarmakološke ukrepe (manj slana prehrana, omejitev vnosa beljakovin, opustitev kajenja) in farmakološke ukrepe (zaviralci angiotenzinske konvertaze oziroma zaviralci angiotenzinskih receptorjev, nedihidropiridinski kalcijevi antagonisti, antagonisti aldosterona) za zmanjševanje proteinurije in obvladovanje dejavnikov tveganja KLB (arterijske hipertenzije, sladkorne bolezni, prekomerne telesne teže) (8). Če proteinurija > 1 g/dan (navadno s pridružno eritrociturijo) kljub ukrepom za zmanjšanje proteinurije vztraja in zanjo ne ugotovimo jasnega vzroka, kadar je že pridružno okrnjeno ledvično delovanje oziroma se slednje slabša ali ob sumu na okvaro ledvic v sklopu sistemske bolezni (bolezen odlaganja, sistemske vezivnotkivne bolezni, vaskulitis) skoraj vedno opravimo ledvično biopsijo. Najpogostejše vzroke blage, zmerne in nefrotske proteinurije prikazujemo v Tabeli 2.
2. Nefrotska proteinurija je proteinurija, višja od 3 g dnevno. Lahko jo ugotavljamo tudi v sklopu nefrotskega sindroma (poleg nefrotske proteinurije tudi otekanje, hipoalbuminemija, hiperholesterolemija, lipidurija). Ledvično delovanje je lahko normalno ali okrnjeno s hkrati prisotno minimalno eritrociturijo. Bolniki z nefrotskim sindromom ali nefrotsko proteinurijo imajo zelo verjetno primarno ali sekundarno glomerulno bolezen, zato ne glede na stopnjo ledvične okvare, pridružene bolezni ali urinske spremembe potrebujejo nadaljnjo nefrološko obravnavo in redno spremljanje na 1–3 mesece.

3. Prelivna proteinurija je proteinurija, pri kateri v seč občasno prehajajo tudi druge beljakovine in ne zgolj albumin, ki ga zaznamo s testnim lističem. V tem primeru testni listič pokaže odsotnost ali zgolj nizko koncentracijo beljakovin v seču. Z metodo precipitacije, laboratorijsko oceno dnevne proteinurije oziroma meritvijo proteinurije v 24US pa dokažemo povečano količino beljakovin v seču. V seču se tako lahko pojavijo mioglobin, prosti hemoglobin in – najpomembneje – lahke verige kapa in lambda, najpogosteje v sklopu difuznega plazmocitoma. Proste monoklonske lahke verige (PLV) se v tem primeru vežejo z Tamm-Horsfallovo beljakovino, navadno v distalnih ledvičnih tubulih, in povzročijo njihovo zaporo. Spodbudijo tudi imunsko reakcijo s tvorbo velikank in povzročijo vnetje v ledvičnem intersticiju. Zapora ledvičnih tubulov se kaže z okvaro ledvic, ki se pojavi akutno (v nekaj dneh oziroma tednih); govorimo o čepni nefropatiji, ki jo potrdimo z ledvično biopsijo. Nekateri bolniki zaradi hkratne bolečine v križu ob kompresijskih zlomih redno uživajo tudi nesteroidna protivnetna zdravila, imajo hiperkalcemijo, včasih potrebujejo radiografsko preiskavo s kontrastnim sredstvom ali redno prejemajo zaviralce angiotenzinske konvertaze. Vse naštetu lahko povzroči akutno tubulno nekrozo in dodatno poslabša ledvično delovanje (9). Pri bolnikih z difuznim plazmocitomom je ledvična okvara z ocenjeno glomerulno filtracijo (oGF) pod 30 (ml/min/1,73 m²) ob prepoznavi bolezni prisotna v 20–30 %. Najpogostejši obliki monoklonsko vezanih ledvičnih bolezni sta poleg difuznega plazmocitoma še amiloidoza zaradi odlaganja lahkih verig (AL) in bolezen odlaganja lahkih verig (10,11). Pri čepni nefropatiji gre v prvi vrsti za tubulno okvaro. Dokazali so statistično pomembno manjše izločanje albumina s sečem (manj kot 10 %) kot pri drugih oblikah okvare ledvic zaradi bolezni odlaganja (9,12). Zaradi heterogenosti v klinični in laboratorijski sliki prizadetosti ledvic zaradi disproteinemij (13) samo na podlagi proteinurije ne moremo sklepati o tipu ledvične okvare ali disproteinemije (10,12,13). Če pomislimo na prelivno proteinurijo moramo določiti še hemogram, proteinogram seruma ter vrednost mioglobina, nato še monoklonske imunoglobuline v serumu in urinu ter serumsko vrednost PLV in kalcija. Bolnik zagotovo potrebuje nadaljnjo hematološko in nefrološko obravnavo.

Tabela 2. Najpogostejši vzroki blage, zmerne in nefrotske proteinurije.

Količina s sečem izločenih beljakovin	Vzrok
blaga proteinurija (0,15–1 g/dan)	- znak začetne glomerulne okvare (pogosto povezane z glomerulno eritrociturijo) tako v sklopu primarnih glomerulnih bolezni (npr. glomerulonefritis IgA) kot v sklopu sekundarnih glomerulnih bolezni (npr. sladkorna bolezen) - znak tubulne okvare (levkociturija in/ali eritrociturija pogosto minimalni ali odsotni), lahko zaradi hipertenzivne nefroangioskleroze, uporabe analgetikov (predvsem NSAR), tubulointersticijskega nefritisa različne etiologije, uratne nefropatije, cistične okvare ledvic prelivna proteinurija (ob plazmocitomu, mioglobinuriji, hemoglobinuriji)
zmerna proteinurija (1–2 g/dan)	
zmerna proteinurija (2–3 g/dan)	navadno posledica glomerulne okvare
nefrotska proteinurija (≥ 3 g/dan)	vedno posledica glomerulne okvare

Proteinurija ni le označevalec ledvične okvare in tveganja za napredovanje do KLO, temveč zaradi neposrednega toksičnega vpliva na tubule povzroči vnetje in ga vzdržuje, kar vodi v brazgotinjenje ledvic, izgubljanje ledvičnega parenhima in poslabšanje ledvičnega delovanja (14). Če se proteinurija zmanjša, se navadno umiri tudi ledvična bolezen ter se v posameznih primerih postopno popravi (2). Ruggenti in sodelavci so pri bolnikih, vključenih v raziskavo REIN, dokazali, da bolnikom s kronično proteinurično nefropatijo s kratkoročnim znižanjem proteinurije pomembno upočasnimo zmanjšanje oGF. To je najbolj očitno pri bolnikih z nefrotsko proteinurijo (15). Najpočasnejše dolgoročno zmanjšanje oGF ugotavljamo pri bolnikih z relativno hitrejšim in večjim zmanjšanjem proteinurije ter relativno nizko rezidualno proteinurijo. Ledvično delovanje je najbolje ohranjeno pri bolnikih z rezidualno proteinurijo $\leq 0,5$ g/dan, kar so označili kot terapevtski cilj (15).

ZAKLJUČEK

Proteinurija je pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali brez nje dejavnik tveganja za pojav in napredovanje kronične ledvične bolezni, za nastop končne ledvične odpovedi ter za srčno-žilne zaplete. Z zgodnjo zaznavo proteinurije (z drugimi spremembami v urinskem sedimentu ali brez njih), ukrepanjem glede na stopnjo proteinurije in pravočasno uvedbo nefarmakološkega ali farmakološkega zdravljenja upočasnimo zmanjševanje ocenjene glomerulne filtracije, zlasti ob uspešnem znižanju proteinurije pod $0,5$ g/dan.

LITERATURA

1. Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L, Matalone M, Pisoni R, Gaspari F, et al. Proteinuria predicts end-stage renal failure in non-diabetic chronic nephropathies. The "Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia" (GISEN). *Kidney Int Suppl* 1997;63:S54-7.
4. Cravedi P, Ruggenenti P, Remuzzi G. Proteinuria should be used as a surrogate in CKD. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:301-6.
5. D'Amico G, Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int* 2003;63:809-25.
6. Lindič J, Škoberne A. Preiskave seča. In: Lindič J, Kovač D, Kveder R, Malovrh M, Pajek J, Aleš Rigler A, et al, eds. *Bolezni ledvic*. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Slovensko nefrološko društvo; Univerzitetni klinični center, Klinični oddelek za nefrologijo; 2014. p. 50-2.
7. Abuelo JG. Proteinuria: diagnostic principles and procedures. *Ann Intern Med* 1983;98:186-91.
8. Carroll MF, Temte JL. Proteinuria in adults: a diagnostic approach. *Am Fam Physician* 2000;62:1333-40.
9. Larson TS. Evaluation of proteinuria. *Mayo Clin Proc* 1994;69:1154-8.
10. Kveder R. Sodobne smernice neimunološkega zdravljenja nediabetične kronične ledvične bolezni. In: Lindič J, Kovač D, Kveder R, Malovrh M, Pajek J, Aleš Rigler A, et al, eds. *Bolezni ledvic*. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Slovensko nefrološko društvo; Univerzitetni klinični center, Klinični oddelek za nefrologijo; 2014. p. 585-9.
11. Hogan JJ, Alexander MP, Leung N. Dysproteinemia and the Kidney: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis* 2019 Jul. pii: S0272-6386(19)30798-X. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.04.029.
12. Solomon A, Weiss DT, Kattine AA. Nephrotoxic potential of Bence Jones proteins. *N Engl J Med* 1991;324:1845-51.
13. Heher EC, Renke HG, Laubach JP, Richardson PG. Kidney disease and multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:2007-17.
14. Leung N, Gertz M, Kyle RA, Fervenza FC, Irazabal M V, Eirin A, et al. Urinary albumin excretion patterns of patients with cast nephropathy and other monoclonal gammopathy-related kidney diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1964-8.
15. Leung N, Rajkumar SV. Renal Manifestations of Plasma Cell Disorders. *Am J Kidney Dis* 2007;50:155-65.
16. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998;339:1448-56.
17. Ruggenenti P, Perna A, Remuzzi G. Retarding progression of chronic renal disease: the neglected issue of residual proteinuria. *Kidney Int* 2003;63:2254-61.



7 /

PALIATIVNA MEDICINA

PRAVOČASNA PREPOZNAVANJE IN VKLJUČITEV BOLNIKA V PALIATIVNO OSKRBO STA TEMELJ KAKOVOSTNE OSKRBE V ZADNJEM OBDOBJU ŽIVLJENJA

*Timely recognition and inclusion of a patient in palliative care is the
cornerstone of quality end-of-life care*

JANA HAREJ FIGELJ¹, MATJAŽ FIGELJ²

IZVLEČEK

Paliativna oskrba je holistična in k bolniku oz. družini usmerjena oskrba. Cilj paliativne oskrbe je preprečevanje in lajšanje bolnikovega trpljenja ter izboljšanje kakovosti življenja. Pravočasna vključitev bolnika v paliativno oskrbo je temelj kakovostne oskrbe bolnika v zadnjem obdobju življenja. V prispevku se osredotočamo na pomen pravočasne vključitve bolnika v paliativno oskrbo in na pomen ukinitve zdravstvenih ukrepov, ki bolniku v zadnjem obdobju življenja prinašajo več bremen kot koristi.

Ključne besede: paliativna oskrba, terminalna oskrba, k bolniku orientirana oskrba, odločanje, ukinjanje zdravil.

ABSTRACT

Palliative care is holistic, patient/family-centred care aiming to relieve suffering and enhance the quality of life. Timely recognition and inclusion of patients in palliative care is a prerequisite of quality end-of-life care. This article focuses on the importance of early identification of patients nearing the end of their lives and need palliative care, and on the importance of withholding and withdrawing of life-sustaining treatments that are of no benefit anymore and harmful for the patients at the end of life.

Keywords: palliative care, terminal care, patient-centered care, decision making, deprescriptions.

UVOD

Priporočena oskrba bolnika v zadnjem obdobju življenja je k bolniku oz. družini usmerjena oskrba (1). Vse dejavnosti, ki jih izvajamo v paliativni oskrbi, potekajo v skladu z bolnikovimi vrednotami in njegovimi najpomembnejšimi cilji v zadnjem obdobju življenja (1). Med dejavnosti (proces) , ki jih izvajamo v paliativni oskrbi, uvrščamo sporazumevanje z bolnikom in njegovimi bližnjimi, lajšanje motečih simptomov, podpora pri reševanju duhovnih in socialnih stisk, snovanje načrta oskrbe in vnaprejšnjega načrta oskrbe ter soodločanje o ukinja-

nju postopkov za ohranjanje življenja, ki v zadnjem obdobju življenja bolniku prinašajo več bremen kot koristi (2). Le s pravočasno vključitvijo bolnika v paliativno oskrbo bomo imeli na voljo dovolj časa za vse procese, ki so temelj kakovostne oskrbe v zadnjem obdobju življenja, in hkrati zagotovili k bolniku oz. družini usmerjeno oskrbo.

KDO NAJ BOLNIKU PREDLAGA VKLJUČITEV V PALIATIVNO OSKRBO IN KDAJ?

V razvitem svetu zaradi kroničnih bolezni umre več kot 90 % ljudi (3). Za kronične bolezni je značilno, da povzročajo postopno zmanjševanje funkcijske zmogljivosti bolnikov (4), ki je sprva povezano z nezmožnostjo opravljanja instrumentalnih dnevnih aktivnosti (npr. kuhanje, čiščenje, uporaba transportnih sredstev, urejanje bančnih poslov) in kasneje z nezmožnostjo opravljanja dnevnih aktivnosti (npr. hoja, hranjenje, umivanje) (5). Zmanjšanju funkcijske zmogljivosti so pridruženi številni telesni in psihični simptomi ter socialne in duhovne stiske (6).

Neozdravljiva maligna bolezen sprva ne vpliva pomembno na bolnikovo funkcijsko zmogljivost, a se z njenim napredovanjem bolnikova funkcijska zmogljivost hitro, enakomerno in predvidljivo zmanjšuje (Slika 1) (4). Kronične bolezni, ki so posledica odpovedovanja organa (npr. srčno popuščanje, KOPB), bolnikovo funkcijsko zmogljivost zmanjšujejo počasneje in manj predvidljivo kot maligne bolezni, saj enakomerno zmanjševanje funkcijske zmogljivosti pogosto prekinjajo akutna poslabšanja bolezni, povezana z nenadnim zmanjšanjem funkcije in nepričakovano smrtjo (4). Še daljše in počasnejše zmanjševanje že od začetka bolezni nizke funkcijske zmogljivosti je značilno za demenco in krhkost (Slika 1) (4).



Slika 1. Značilno zmanjševanje funkcijske zmogljivosti pri posameznih skupinah kroničnih bolezni (7).

Napredujoče zmanjševanje funkcijske zmogljivosti je skupna značilnost vseh kroničnih bolezni. Zato lahko bolniku s katero koli kronično boleznijo napovemo, da bo z napredovanjem bolezni manj funkcijsko zmoغلjiv ter da bo imel več težav in slabšo kakovost življenja (4). Pričakovano življenjsko dobo lahko natančneje napovemo samo pri bolnikih z napredovalo neozdravljivo maligno boleznijo, saj funkcijsko zmogljivost zmanjšuje enakomerno in predvidljivo (4).

Bolniku predlagamo, da se vključi v paliativno oskrbo, ko se z napredovanjem bolezni kljub kurativni oskrbi kronične bolezni pojavita zanj moteče zmanjšanje funkcijske sposobnosti in pridruženo trpljenje (telesno, psihično, socialno in duhovno) (8).

Pri prepoznavanju bolnikov, primernih za vključitev v paliativno oskrbo, so zdravstvenim delavcem v pomoč trije koraki (8):

1. Presejalno vprašanje presenečenja: »Ali bi me presenetilo, če bi bolnik, ki ga obravnavam, v naslednjem letu umrl?« Vprašanje ne poizveduje o predvideni dolžini življenja, ampak se nanaša izključno na naše presenečenje v primeru morebitne bolnikove smrti v

naslednjem letu. Če na vprašanje presenečenja odgovorimo z »ne«, bolniku predlagamo vključitev v paliativno oskrbo.

2. Splošni kazalniki zmanjšanja zmogljivosti:

- pomoč pri dnevnih aktivnostih;
- ponavljajoče se hospitalizacije;
- napredovala bolezen, številni simptomi;
- pomembne pridružene bolezni;
- slab odgovor na terapevtske ukrepe;
- bolnikova želja po zagotavljanju kakovosti življenja;
- izguba telesne teže v zadnji polovici leta za 10 %;
- nepredviden dogodek (padec, namestitve v dom starejših občanov).

3. Za bolezen značilni klinični kazalniki.

Primer za srčno popuščanje:

- NYHA 3 ali 4;
- tri hospitalizacije v šestih mesecih;
- telesni ali duševni simptomi kljub optimalnemu zdravljenju;
- pridruženi zapleti (ledvično popuščanje, anemija, hiponatremija).

Vsak zdravstveni delavec, ki sodeluje pri oskrbi bolnika s kronično boleznijo, lahko bolniku predlaga, da se vključi v paliativno oskrbo. Za napovedovanje poteka kroničnih bolezni ne potrebujemo preiskav, le anamnestične podatke, poznavanje (dosedanjega) poteka bolezni in klinično sliko.

K BOLNIKU OZ. DRUŽINI USMERJENA OSKRBA V ZADNJEM OBDOBJU ŽIVLJENJA

Če želimo bolniku v zadnjem obdobju življenja omogočiti priporočeno k bolniku oz. družini usmerjeno oskrbo, moramo bolnika oz. bolnikovo družino seznaniti z boleznijo, predvidenim potekom bolezni in možnimi načini oskrbe ter spoznati bolnikove vrednote in najpomembnejše cilje, ki so vodilo pri soodločanju in izdelavi načrta oskrbe (9). O omenjenem se z bolnikom in njegovimi bližnjimi pogovorimo na družinskih sestankih (10).

UKINJANJE ZDRAVSTVENIH UKREPOV PRI OSKRBI BOLNIKA V ZADNJEM OBDOBJU ŽIVLJENJA

Agresivni zdravstveni postopki, namenjeni podaljševanju življenja, so za bolnika v zadnjem obdobju življenja pogosto nekoristni. Ker tudi pomembno poslabšajo kakovost življenja (11), jih lahko ukine (11). Kdo in kdaj lahko ukine postopke namenjene podaljševanju življenja?

Osnovne dolžnosti zdravstvenih delavcev so reševanje življenja, podaljševanje življenja in izboljševanje kakovosti življenja (12). Informiran bolnik, ki doživlja breme bolezni in zdravstvenih ukrepov, lahko zdravstvene delavce razreši dolžnosti podaljševanja življenja (12). Zato morajo zdravstveni delavci v proces soodločanja o ukinitvi postopkov za ohranjanje življenja vselej vključiti tudi bolnika in njegove bližnje (11). Zdravstveni delavci lahko brez vključevanja bolnika v soodločanje ukinejo samo tiste ukrepe, ki pri podaljševanju bolnikovega življenja z gotovostjo niso učinkoviti (t. i. nesmiselno zdravljenje) (11).

Bolnikova oskrba je lahko usmerjena v uresničevanje treh ciljev: ohranjanje življenja, ohranjanje funkcijskih zmogljivosti in zagotavljanje udobja (2). Če so bolnikovi cilji oskrbe usmer-

jeni v ohranjanje funkcijske zmogljivosti in zagotavljanje udobja, vse ukrepe (medikamentozne in nemedikamentozne) prilagodimo uresničevanju omenjenih ciljev. Ukrepov, ki ne bodo prispevali k uresničitvi bolnikovih ciljev, v oskrbo ne vključujemo (npr. bolnika ne bomo oživiljali, ker z oživljanjem ne bomo zagotovili bolnikovega udobja). Opustimo vse ukrepe, s katerimi bolnika že oskrbujemo (npr. zdravila, indicirana zaradi kronične bolezni, fizioterapijo, kronično hemodializo itd.) in niso v skladu z bolnikovimi vrednotami in cilji.

Ukinjanje zdravil, ki jih bolnik prejema zaradi kroničnih bolezni, je proces, ki ga vodijo zdravstveni delavci, da bi izboljšali kakovost bolnikove oskrbe (13). Pri ukinjanju zdravil so v pomoč številni z dokazi podprti protokoli za ukinjanje zdravil (14,15). Ker se je izkazalo, da je ukinjanje zdravil bolj uspešno, če je prilagojeno posameznemu bolniku (16), v proces ukinjanja zdravil vselej vključimo tudi bolnika.

V procesu ukinjanja zdravil smo pozorni na bolnikove klinične, psihične, socialne, finančne in telesne dejavnike, ki vplivajo na uspešnost opuščanja zdravil (16). Najpogostejši klinični dejavniki, ki jih upoštevamo pri ukinjanju zdravil, so posturalna hipotenzija, neželeni učinki zdravil, neučinkovitost zdravil (nesmiselno zdravljenje) in visoko tveganje, povezano z določenim zdravilom. Anksioznost, povezana s prepričanjem, da bo ukinitvev zdravila privedla do usodnih zdravstvenih zapletov, je pomemben psihični dejavnik, ki lahko prav tako pomembno vpliva na odločitve o ukinitvi zdravila. Ker so bolnikovi bližnji, ki pogosto prevzamejo nadzor nad bolnikovimi zdravili, pomemben socialni dejavnik, tudi njih vključujemo v proces ukinjanja zdravil. Nenazadnje smo pozorni tudi na finančne dejavnike, npr. bolnikovo prepričanje, da bo zdravila jemal, ker mu pripadajo, saj je celo življenje plačeval zdravstveno zavarovanje. Primer telesnega dejavnika, ki ima pomembno vlogo pri odločanju o ukinjanju zdravil, je težavno požiranje zdravil.

ZAKLJUČEK

Paliativna oskrba ne vključuje le lajšanja bolnikovega trpljenja v procesu umiranja, ampak tudi številne dejavnosti in postopke, ki bolniku v zadnjem obdobju življenja zagotavljajo k bolniku oz. družini usmerjeno oskrbo. Pravočasna vključitev bolnika v paliativno oskrbo je zato temelj kakovostne oskrbe bolnika v zadnjem obdobju življenja.

LITERATURA

1. Gómez-Batiste X, Amblàs J, Costa X, Lasmarías C, Santaegugènia S, Sanchez P, et al. Development of Palliative Care: Past, Present, and Future. In: MacLeod RD, Van den Block L, eds. *Textbook of Palliative Care*. Cham: Springer; 2018. p. 1–12.
2. Cherny NI. The problem of suffering and principles of assessment in palliative medicine. In: Cherny NI, Fallon MT, Kaasa S, Portenoy RK, Currow DC, eds. *Oxford textbook of palliative medicine*. New York: Oxford University Press; 2015. p. 35–48.
3. Lunney JR, Lynn J, Hogan C. Profiles of Older Medicare Decedents. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1108–12.
4. Stone CA, Campbell R, Grimes S. Prognostication in Palliative Care. In: MacLeod RD, Van den Block L, eds. *Textbook of Palliative Care*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 1–25.
5. Franklin DJ, Chevillè AL. Medical rehabilitation and the palliative care patient. In: Cherny NI, Fallon MT, Kaasa S, Portenoy RK, Currow DC, eds. *Oxford textbook of palliative medicine*. New York: Oxford University Press; 2015. p. 236–45.
6. Moens K, Higginson IJ, Harding R, Brearley S, Caraceni A, Cohen J, et al. Are There Differences in the Prevalence of Palliative Care-Related Problems in People Living With Advanced Cancer and Eight Non-Cancer Conditions? A Systematic Review. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2014;48:660–77.
7. Lunney JR, Lynn J, Hogan C. Profiles of Older Medicare Decedents. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1108–12.
8. National Gold Standards Framework. The Gold Standards Framework. Proactive Identification Guidance (PIG). Shrewsbury UK: National Gold Standards Framework Centre; 2016. Dostopno 21.9.2019 na URL: <https://www.goldstandardsframework.org.uk/cd-content/uploads/files/PIG/NEW%20PIG%20-%20%20%2020.1.17%20KT%20vs17.pdf>.
9. Emanuel LL, Johnson R. Truth telling and consent. In: Cherny NI, Fallon MT, Kaasa S, Portenoy RK, Currow DC, eds. *Oxford textbook of palliative medicine*. New York: Oxford University Press; 2015. p. 292–9.
10. Coyle N, Kissane DW. Conducting a family meeting. In: Kissane DW, Bultz BD, Butow PM, Finlay IG, eds. *Handbook of communication in oncology and palliative care*. New York: Oxford University Press; 2011. p. 165–75.
11. Ko DN, Blinderman CD. Withholding and withdrawing life-sustaining treatment (including artificial nutrition and hydration). In: Cherny NI, Fallon MT, Kaasa S, Portenoy RK, Currow DC, eds. *Oxford textbook of palliative medicine*. New York: Oxford University Press; 2015. p. 323–34.
12. Gert B, Culver CM, Clouser KD. An alternative to physician-assisted suicide. In: Beauchamp TL, Walters L, Kahn JP, Mastroianni AC, eds. *Contemporary issues in bioethics*. Boston: Wadsworth; 2014. p. 405–13.
13. Reeve E, Gnjdici D, Long J, Hilmer S. A systematic review of the emerging definition of 'deprescribing' with network analysis: implications for future research and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:1254–68.
14. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing* 2008;37:673–9.
15. Panel BtAGSBCUE. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:2227–46.
16. Todd A, Jansen J, Colvin J, McLachlan AJ. The deprescribing rainbow: a conceptual framework highlighting the importance of patient context when stopping medication in older people. *BMC Geriatrics* 2018;18:295.

NAČRTOVANJE MEDICINSKIH UKREPOV V ZADNJEM OBDOBJU ŽIVLJENJA: ALI JE BOLNIŠNICA PRIMERNO MESTO ZA UMIRANJE?

Planning of end-of-life medical interventions: is hospital an appropriate place for dying?

URŠKA LUNDER

IZVLEČEK

Večina bolnikov želi umreti na svojem domu, kar je eden glavnih kazalnikov dobre paliativne oskrbe. Trend naraščanja števila obiskov bolnikov ob koncu življenja v urgentnih centrih in tudi števila sprejemov v bolnišnicah kaže na pomanjkanje pravočasne paliativne oskrbe. V bolnišnicah na omenjeni trend lahko vplivamo s sistematičnim vpeljevanjem vnaprejšnjega načrtovanja za bolnike z napredujočo kronično življenje ogrožajočo boleznijo ter z razvijanjem znanj in veščin paliativne oskrbe, da bi bolnike in njihove bližnje dovolj zgodaj pripravili na možne poteke napredujoče bolezni in oskrbo. Kjer so bolniki dovolj zgodaj vključeni v paliativno oskrbo na domu, ki jo običajno svetujejo bolnišnični zdravniki, je verjetnost, da bodo umirali doma, kar dvakrat večja. Čeprav na razvoj paliativne oskrbe med drugim vplivajo tudi sistemski dejavniki, je sporazumevanje na bolnišnični ravni dokazano ključni element v pripravi bolnih in njihovih bližnjih na oskrbo na domu. Pri tem igra najpomembnejšo vlogo strukturiran pogovor o vnaprejšnjem načrtovanju, ki ga lahko izvedemo v okviru družinskega pogovora z bolno osebo, njenimi bližnjimi in zdravstvenim timom. Sklepi se dokumentirajo in posredujejo tudi osebnemu zdravniku, ki naj neprekinjeno usklajuje dogajanje ob pričakovanih poslabšanjih in zapletih. Na ravni posameznega zdravnika ali oddelka lahko načrtovano vpeljemo družinske sestanke, če se zdravstveni delavci o tem izobrazijo in imajo primerna stališča do potreb umirajočih in njihovih bližnjih ter do umiranja in smrti nasploh.

Ključne besede: paliativna oskrba, vnaprejšnje načrtovanje oskrbe, umiranje doma.

ABSTRACT

Majority of patients wish to die at their home and this represents one of the indicators of good quality palliative care. Increasing trend of emergency visits and hospital admissions at the end of life indicates lack of timely palliative care. In hospitals, it is possible to turn this trend by systematic inclusion of advance care planning for patients with advanced chronic life-limiting illness and development of knowledge and skills of palliative care to assure timely pre-

paration of patients and their loved ones on possible deteriorations and complications. When patients get early and continuous palliative care at their home, which shall often be advised by a hospital specialist, the possibility for patients to die at their home is doubled. Although development of palliative care is influenced by many systemic factors among others, it is proved that communication in hospitals is one of the key elements in supporting patients and their family on dying at home. Structured conversation about advance care planning has one of the most important role. It can be established during the family meeting together with the patient, their family and health care team. Conclusions need to be documented and shared also with a family physician, with whom continuous coordination about expected deteriorations and complications should take place. On the level of a hospital physicians or department it is possible to establish advance care planning when health care professionals get specific education and possess the needed attitudes toward the needs of dying patients and their families.

Keywords: Palliative care, advance care planning, dying at home.

UVOD

Statistični kazalniki, ki kažejo trend naraščanja števila smrti v bolnišnicah v Sloveniji in števila obiskov urgentnih služb pri bolnikih ob koncu življenja so znak pomanjkljivega načrtovanja oskrbe za bolnike z znanimi napredovalimi življenje ogrožajočimi boleznimi oziroma slabo razvite paliativne oskrbe. Učinkovito načrtovanje oskrbe, ko se bolnik ob koncu življenja po nepotrebnem ne vrača v bolnišnico, saj lahko strokovno primerno oskrbo prejme tudi na svojem domu na primarni ravni, je izvedljivo ob dobri paliativni oskrbi, razviti strukturi koordinirane paliativne oskrbe med ravnmi zdravstvenega sistema ter ozaveščenih osebnih stališčih zdravstvenih delavcev o umiranju in smrti. Ob tem je bistvena vloga bolnišničnih zdravstvenih delavcev, ki naj vzpostavijo višjo raven sodelovanja tako z bolnikom in njegovo družino kot s sodelavci na primarni ravni, saj so bolnišnični specialisti ključni za vzpostavitev načrtovanja oskrbe svojih bolnikov, medtem ko so ključni izvajalci paliativne oskrbe zdravstveni delavci na primarni ravni.

Eden najpomembnejših kazalnikov učinkovite paliativne oskrbe je delež bolnikov, ki umrejo na domu. Izsledki raziskav kažejo, da si bolniki po svetu ne glede na kulturo ob pravi strokovni podpori večinoma želijo umreti doma, v znanem okolju in med svojimi bližnjimi (1-3). To željo v razvitem svetu izrazi nekaj čez 60 % prebivalstva, med bolniki z napredovalo življenje ogrožajočo boleznijo pa je ta delež še večji, saj se za umiranje na domu ob koncu življenja izreče kar 85 % in celo več. Svoji bolnikov, ki so umrli zaradi napredovale kronične bolezni, izražajo prepričljivo mnenje glede primernosti umiranja na domu, saj ga podpira kar 70 % vprašanih (4).

Načrtovanje ukrepov v bolnišnični obravnavi bolnika ob koncu življenja je občutljivo in zahtevno, saj terja specifična znanja in stališča, ki jih zdravstveni delavci med rednim izobraževanjem v Sloveniji še ne morejo pridobiti. Jasno in občutljivo morajo namreč presoditi klinično prognozo, natančno poznati bolnikove potrebe, ko o njih bolnik morda že težko poroča oziroma tega ni več sposoben, ter imeti specifična komunikacijska znanja in spretnosti. Glede na te potrebe je natančno predpisovanje zdravil in ukrepov za lajšanje simptomov ter ukinjanje nepotrebnih zdravil in postopkov zahteven proces, v okviru katerega se lahko pojavi etične dileme in komunikacijske težave. Načrtovanje takšnih pričakovanih postopkov še

v času stabilnega stanja napredovale bolezni, npr. med zaključevanjem bolnišnične obravnave pred odpustom domov, torej že vnaprej za verjetna dogajanja v domačem okolju, je lahko ključ za preprečevanje nepotrebnih sprejemov bolnikov v bolnišnico ob koncu življenja.

V svetu za eno najbolj razvitih držav glede paliativne oskrbe bolnikov ob koncu življenja velja Združeno kraljestvo. V raziskavah so dokazali, da so v zadnjih 10 letih s sistematičnim razvojem paliativne oskrbe, torej ne le z izdatnim rednim izobraževanjem zdravstvenih delavcev, temveč tudi z uvedbo strukturiranih postopkov in koordinacijo med različnimi ravni v zdravstvu naraščajoči trend umiranja v ustanovah in števila sprejemov v urgentne centre učinkovito »obrnili« v trend zmanjševanja števila smrti v bolnišnicah in sprejemov na urgentne oddelke (5,6). Podobne rezultate s sistematičnim razvojem paliativne oskrbe beležijo tudi v Belgiji (7).

ZDRAVSTVENI SISTEM IN PALIATIVNA OSKRBA

Paliativna oskrba vključuje številne postopke in službe ter nikakor ne le obravnave kliničnega stanja bolnika z lajšanjem telesnih simptomov in različnih farmakoloških prilagoditev poti vnosa zdravil. Obsega namreč tudi vnaprejšnje načrtovanje oskrbe, zahtevno komuniciranje in družinske sestanke, psihosocialno oskrbo na različnih ravneh, koordinacijsko službo, praktično pomoč, tehnične pripomočke in drugo. Zato je ocenjevanje učinkovitosti paliativne oskrbe izjemno kompleksno in zahtevno. V raziskavah najpogosteje uporabljajo vprašalnike o izkušnjah bolnih in njihovih bližnjih po bolnikovi smrti, ki prikažejo učinkovitost sistema paliativne oskrbe in kakovost storitev v določenem okolju (8). Bolnikom so ob koncu življenja najbolj pomembne vsebine, kot so podajanje informacij, načrtovanje oskrbe, nudenje neposredne oskrbe, lajšanje neugodnih telesnih simptomov in duševna podpora (8).

MOŽNI UKREPI IN STRATEGIJE: ZGODNJA PALIATIVNA OSKRBA

Z uvajanjem paliativnega pristopa zgodaj v poteku napredovale kronične življenje ogrožajoče bolezni so predvsem pri bolnikih z rakom dosegli manjše število nepotrebnih hospitalizacij ob koncu življenja. Več bolnikov je namreč umrlo doma, saj so zdravstveni delavci že vnaprej načrtovali in pripravili možnosti strokovne podpore ter bolnika in svojce pripravili na verjeten potek (9). Z zgodnjo paliativno oskrbo je dokazano tudi večje zadovoljstvo bolnih in družine, saj ob tem doživljajo manj duševnih stisk in depresije, česar se morajo zavedati predvsem tisti zdravniki, ki menijo, da bodo z uvedbo zgodnje paliativne oskrbe bolnikom vzeli upanje ter poslabšali kakovost njihovega življenja in zato z uvedbo ukrepov paliativne oskrbe odlašajo do zadnjih dni življenja.

Sistemska uvedba strokovne zgodnje paliativne oskrbe terja dodatna izobraževanja in organizacijske prilagoditve, torej tudi finančna sredstva, ki v končnem seštevku ne zagotovi-jo zgolj boljše oskrbe bolnim, ampak tudi sicer zdravstvenemu sistemu na drugih področjih prihranijo neprimerno trošenje sredstev. Na ta način lahko namreč znatno zmanjšamo delež urgentnih obravnav in število sprejemov v bolnišnico v zadnjih dneh življenja (10).

Klinična učinkovitost paliativne oskrbe na domu ni povezana le z redno strokovno podporo zdravstvenih delavcev primarne ravni, temveč tudi s sposobnostjo bolnikovih bližnjih, da imajo primerne zmogljivosti ter se lahko zahtevam oskrbe bolnega in umirajočega prilagodijo. V številnih ponovljenih raziskavah so dokazali, da se pri bolnikih, ki prejemajo kontinuirano paliativno oskrbo v obliki obiskov na domu, možnost, da bodo umrli doma, praktično podvoji (11). Z redno paliativno oskrbo na bolnikovem domu se izboljšajo tudi izkušnje bolnikov

glede motečih telesnih simptomov, kar je v primerjavi z drugimi kroničnimi napredovalimi boleznimi zlasti izrazito pri bolnikih z rakom, kronično obstruktivno pljučno boleznijo, multipla sklerozo in srčnim popuščanjem, a je izboljšanje kakovosti življenja tako pri bolnikih kot njihovih bližnjih izraženo pri vseh diagnozah.

UČINKI KOMUNICIRANJA ZDRAVNIKOV Z BOLNIKI IN NJIHOVIMI BLIŽNJI

Sistemijski dejavniki, kot so pomanjkanje časa (kadrovske težave), pomanjkanje dobrih in učinkovitih veščin komuniciranja ob koncu življenja in ob tem tudi pomanjkanje dobrih izobraževalnih programov povzročajo, da se bolnišnični zdravniki ob novih potrebah sistematičnega načrtovanja oskrbe za bolnike z napredovalo kronično boleznijo odzivajo neučinkovito (12). Dokazano so namreč potrebne veščine strukturiranega vodenja pogovora o vnaprejšnjem načrtovanju oskrbe, ki največkrat zahtevajo ustrezno izobraževanje in ne le učenje iz izkušenj ali opazovanje starejših kolegov. Komuniciranje z bolniki z napredovalo kronično boleznijo je zahtevno iz številnih razlogov. Gre za najstarejše bolnike, ki imajo ob napredovali kronični bolezni in oslabelosti pogosto tudi kognitivne motnje ali so zaradi zmanjšane funkcionalne sposobnosti upočasneni oziroma se težje prilagajajo bolnišničnemu okolju in hitremu urniku. Pogosto so prizadeti v delovanju čutil in so npr. naglušni oz. slabovidni, kar zmanjšuje njihovo orientacijo in možnost učinkovitega odzivanja na zdravnikova vprašanja. Pogosto imajo slab uvid v svoje stanje ter za razumevanje postopkov in njihovih posledic potrebujejo prisotnost bližnjih. Tudi zato je v bolnišnicah ob koncu življenja najslabša prav oskrba najstarejših bolnih. Neredko so neprimerno premeščeni na intenzivne oddelke, kjer doživljajo več nepotrebnega trpljenja ob koncu življenja (13), in ne v oskrbo hospica, tako kot velja za bolnike srednje starosti ob koncu življenja (12). Vse to ima širše posledice tudi pri bolnikovih bližnjih, ki težje doživljajo žalovanje (14).

ZAKLJUČEK

Čeprav na nepotrebno vračanje bolnikov ob koncu življenja v bolnišnice ali na urgentne oddelke vplivajo številni dejavniki, tudi sistemski, so v raziskavah nedvomno ugotovili, da so ključnega pomena pogovori med bolnišničnimi zdravniki ter bolnikom in njegovimi bližnjimi (12). Ti običajno z bolnikovimi svojci potekajo mimogrede, na hodnikih in v naglici, ter vsebujejo predvsem informacije o trenutnem zdravstvenem stanju in potrebnih akutnih ukrepih z zdravnikove perspektive ter več ali manj iskreno izražene možne izide. Glede nadaljnje oskrbe na domu običajno povedo, da bo vse napisano v odpustnem pismu.

Na ravni posameznega zdravnika v bolnišnici ali na ravni oddelka je kljub potrebnim sistemskim spremembam glede bolj učinkovite priprave bolnikov ob koncu življenja za umiranje na domu velika priložnost za spremembo predvsem sistematično vpeljevanje vnaprejšnjega načrtovanja oskrbe. O tem se lahko dogovorimo na družinskem sestanku, na katerem naj sodelujejo bolnik in njegovi bližnji skupaj s timom zdravstvenih delavcev (medicinska sestra in socialni delavec ter po potrebi še psiholog, farmacevt, dietetik ali drugi potrebni strokovnjaki glede na bolnikovo situacijo), ki naj jih vodi zdravnik. Sestanek naj poteka s perspektive bolnega in njegovih bližnjih ter ne le glede na zdravniški klinični pogled. Sklepi o sestanku se dokumentirajo in jih prejme tudi osebni zdravnik. Vložek časa in energije se obrestuje v manjšem številu povratnih sprejemov v bolnišnico in obiskov urgentnih oddelkov in je lahko v zadovoljstvo ne le bolnikom in njihovim bližnjim, ampak tudi zdravstvenim delavcem, če so pogovori izpeljani strukturirano, spretno in s potrebno mero občutljivosti.

Glede na trend zelo hitre rasti potreb za paliativno oskrbo v razvitem svetu in v vseh starih državah, med katerimi je v ospredju Slovenija, je v bolnišnični obravnavi bolnikov z napredovalo kronično življenje ogrožajočo boleznijo nujen zasuk v smeri sistematizirane priprave bolnikov in njihovih bližnjih z vnaprej načrtovano obravnavo in takojšnjo povezavo s primarnim timom za učinkovito koordinacijo in podporo ob pričakovanih poslabšanjih in zapletih. Obrat v večji delež umiranja na domu je namreč mogoč tudi v danih razmerah, a zahteva dodatno izobraževanje o paliativni oskrbi in izoblikovanje potrebnih stališč do razumevanja umiranja v bolnišnicah ter o resničnih potrebah bolnih in njihovih bližnjih ob koncu življenja.

LITERATURA

1. Hoare S, Morris ZS, Kelly MP, Kuhn I, Barclay S. Do patients want to die at home? A systematic review. *PLoS ONE* 2015;10:e0142723.
2. Holdsworth L, Fisher S. A retrospective analysis of preferred and actual place of death for hospice patients. *Int J Palliat Nurs* 2010;16:424–31.
3. Gomes B, Calanzani N, Gysels M, Hall S, Higginson IJ. Heterogeneity and changes in preferences for dying at home: a systematic review. *BMC Palliat Care* 2013;12:7.
4. Ashton S, Roe B, Jack B, McClelland B. Advance care planning: families' views. *JDC* 2013;21:28–31.
5. Higginson IJ, Astin P, Dolan S. Where do cancer patients die? Ten-year trends in the place of death of cancer patients in England. *Palliat Med* 1998;12: 353–63.
6. Gomes B, Calanzani N, Higginson IJ. Reversal of the British trends in place of death: time series analysis 2004–2010. *Palliat Med* 2012; 26: 102–7.
7. Houttekier D, Cohen J, Surkyn J, & Deliens L. Study of recent and future trends in place of death in Belgium using death certificate data: a shift from hospitals to care homes. *BMC Public Health* 2011;11 :228.
8. Lendon JP, Ahluwalia SC, Walling AM, Lorenz KA, et al.. Measuring experience with end-of-life care: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage* 2015;49:904–15.
9. Temel J, Greer JA, Muzikansky DA, Gallagher ER, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:733–42.
10. Geartner J, Maier BO, Radbruch L. Resources allocation issues concerning early palliative care. Systematic review. *Ann Palliat Med* 2015;4:156–161.
11. Gomes B, Calanzani N, Curiale V, McCrone P, Higginson I. Effectiveness and cost-effectiveness of home palliative care services for adults with advanced illness and their caregivers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013. Issue 6. Art. No.: CD007760.
12. Cooper Z, Courtwright A, Karlage A, Gawande A, Block S. Pitfalls in communication that leads to nonbeneficial emergency surgery in elderly patients with serious illness. Description of the problem and elements of a solution. *Ann Surg* 2014;260:949–57.
13. Zhang B, Nilsson ME, Prigerson HG. Factors important to patients' quality of life at the end of life. *Arch Intern Med* 2012;172:1132–42.
14. Wright AA, Zhang B, Ray A, Mack JW, Trice E, Balboni T, et al. Associations between end-of-life discussions, patient mental health, medical care near death, and caregiver bereavement adjustment. *JAMA* 2008;300:1665–73.



8 /

PULMOLOGIJA

ELEKTRONSKE CIGARETE: ALI BO KONEC EPIDEMIJE S KAJENJEM POVEZANIH BOLEZNI?

E-cigarettes: will they end the epidemic of smoking related diseases?

MIHAELA ZIDARN^{1,2}

IZVLEČEK

Elektronske cigarete in drugi izdelki, v katerih tobak ne gori, se v medijih oglašujejo kot neškodljivi proizvodi, ki bodo zaustavili epidemijo s kajenjem povezanih bolezni. Ta pričakovanja žal niso utemeljena. Dolgoročne varnosti e-cigaret ne poznamo. Pričakujemo lahko, da tveganja za zdravje ne bomo mogli opredeliti niti v bližnji prihodnosti, saj gre za široko paleto različnih nereguliranih proizvodov, v katerih uporabljajo različne surovine ter različne tehnike za sproščanje nikotina in pare. Izdelki se tudi ves čas spreminjajo, njihova uporaba pa se povečuje, a v veliki meri v povezavi s tradicionalnim kajenjem. Opisana dejstva onemogočajo realno oceno varnosti teh izdelkov. Morda se bo katera od oblik novih tobačnih izdelkov brez gorenja izkazala kot dolgoročno manj škodljiva od kajenja klasičnih cigaret, zanesljivo pa to niso izdelki brez tveganja. Znano je, da vsebujejo in oddajajo številne potencialno toksične snovi ter da povečajo koncentracijo trdnih delcev in nikotina v prostorih, kjer se uporabljajo. Aerosol, ki ga oddajajo e-cigarete, vsebuje kovine, koncentracija kadmija pa je največkrat celo večja kot v cigaretinem dimu. Obstajajo dokazi, da aerosol elektronskih cigaret povzroči akutno disfunkcijo endotelne celice z nastajanjem snovi, ki povzročajo oksidativni stres. Nikotin v elektronskih cigaretah povzroča zasvojenost. Za pomoč pri opuščanju kajenja je na voljo dovolj preverjenih oblik farmakoterapije. Na podlagi opisanih dejstev lahko zaključimo, da spodbujanje uporabe elektronskih cigaret s strani zdravstvenih delavcev nikakor ni primerno.

Ključne besede: kajenje, e-cigarete, tobak.

ABSTRACT

Electronic Nicotine Delivery System or e-cigarettes represent non-combustible tobacco products and are marketed as non-harmful products that will end the epidemic of tobacco related diseases. Unfortunately, these expectations are unfounded. Long-term effects of e-cigarette use are unknown. We cannot expect that this will change in the near future, as these products are unregulated and highly variable (including device and e-liquid characteristics). The products are changing, the number of users is increasing, many e-cigarette users use also combustible tobacco. Because of these facts, the risk assessment on long-term safety is unreliable. It is possible that some of the devices will turn out to be less

harmful than cigarettes smoking but definitely, those products are not without risk. There is evidence that e-cigarette emit many potentially toxic substances and that their use increase airborne concentration of particulate matter and nicotine in indoor environment. E-cigarettes aerosol contains metals; concentration of cadmium is higher in e-cigarettes compared to combustible tobacco cigarettes. There is substantial evidence that e-cigarettes aerosols can induce acute endothelial cell dysfunction and oxidative stress. E-cigarette use results in symptoms of dependence on e-cigarettes. There are other reliable pharmacotherapy options for treatment of nicotine dependence. Based on current evidence we can conclude that health care professionals should not stimulate the use of e-cigarettes.

Keywords: smoking, e-cigarettes, tobacco.

UVOD

Elektronske cigarete (e-cigarete) so oblika tobačnega izdelka brez gorenja. Na trgu so se prvič pojavile v začetku tega tisočletja, nato so postopno postajale vedno bolj razširjene. Pri e-cigaretah vdihovanje aktivira grelnik, ki ga poganja baterija v atomizatorju, ter tekočino spremeni v paro. V tekočini so propilen glikol, glicerol, nikotin, izvlečki tobaka, arome in drugo. V začetku so jih proizvajala manjša podjetja na Kitajskem in jih prodajala preko interneta, a niso pritegnile pretirane pozornosti. V zadnjih letih so jih začela proizvajati in tržiti tudi vsa največja podjetja tobačne industrije. Razpravljanje o e-cigaretah je obremenjeno z močnimi občutki in prepričanji, zlasti z enormnim ekonomskim interesom, zato so pod vplivom različnih informacij in pritiskov tudi zdravstveni delavci. Trženje je usmerjeno v spodbujanje rabe e-cigaret kot pripomočka za pomoč pri opuščanju kajenja in uporabe e-cigaret kot strategijo zmanjšanja tveganja, pri čemer tveganja ni mogoče realno oceniti. Strokovnjaki s področja omejevanja škode tobaka in povezanih izdelkov z izjemo nekaterih angleških strokovnjakov soglašajo, da spodbujanje uporabe e-cigaret kot pomoč pri opuščanju kajenja ali kot manj škodljiva alternativa kajenju nikakor ni primerno.

Teoretično bi bile e-cigarete lahko dober pripomoček za pomoč pri opuščanju kajenja, a bi morale biti registrirane kot zdravilo, podobno, kot so registrirani in s tem tudi nadzorovani tudi drugi pripomočki za pomoč pri opuščanju kajenja. Glavna teoretična prednost e-cigaret pred drugimi oblikami nadomeščanja nikotina je dejstvo, da pri uporabi e-cigaret nikotin hitro pride do receptorjev v možganih, kar je sicer slabost drugih oblik nikotinskih nadomestkov, ki za doseganje receptorjev potrebujejo več časa. Hkrati je to njihova pomanjkljivost, saj je večja verjetnost zasvojenosti z nikotinom. Kadilcem pri opuščanju kajenja lahko pomaga tudi posnemanje obnašanja pri uporabi e-cigaret, ki je podobno kajenju. Nekateri e-cigarete primerjajo z nadomestnim zdravljenjem pri odvisnosti od opiatov, a metadon zasvojenim predpisujejo zdravstveni delavci. E-cigarete pa so proizvod, ki se masovno trži in prodaja ter je dostopen celotni populaciji, tudi tistim, ki nikoli niso bili zasvojeni z nikotinom.

NEGOTOVOST GLEDE DOLGOROČNIH UČINKOV UPORABE E-CIGARET

Dolgoročnih učinkov e-cigaret na zdravje uporabnikov in vseh, ki so jim izpostavljeni kot pasivni uporabniki, ne moremo predvideti. Spomniti se moramo, da so tudi na škodljivost cigaretne dima posumili šele 20 let po začetku množične uporabe, ki se je začela v letu 1920. Še leta 2015 so epidemiološki podatki nakazali povezavo s šestimi boleznimi, ki po-

večujejo umrljivost, za katere tedaj nismo vedeli, da so povezane s kajenjem (1). Za zdaj torej ne moremo zanesljivo soditi o dolgoročnih posledicah uporabe e-cigaret za zdravje. Elektronske cigarete so se sicer začele pojavljati leta 2004, a število uporabnikov izrazi to narašča šele v zadnjih letih. Vrh pojavnosti bolezni, povezanih s kajenjem, nastopi šele približno 30 let po vrhu porabe cigaret, ki globalno še vedno narašča. Konsenz znanosti, ki temelji na epidemiologiji, živalskih eksperimentih, patologiji in kemičnih analizah, je v 50. letih prejšnjega stoletja pokazal, da je kajenje vodilni vzrok pljučnega raka, kar je industrija z masivno kampanjo povsem zanikala. Plačevali so celo raziskave, v katerih bi potrdili alternativne vzroke. Proizvajalci cigaret so ob tem v letih 1964–1970 Ameriškemu zdravniškemu združenju (angl. American Medical Association, AMA) plačali približno 20 milijonov ameriških dolarjev, da niso potrdili poročila iz leta 1964, v katerem so prvič jasno javno objavili povezavo med kajenjem cigaret in rakom (2). Zdi se, da tobačna industrija ponovno uporablja podobne prijeme.

Uporaba e-cigaret med nekadilci in dvojna raba (navadne in e-cigarete)

Poleg neznanih dolgoročnih učinkov na zdravje vzbujata skrb tudi možnost, da mladi preko e-cigaret vstopijo v odvisnost od nikotina, in ponovna normalizacija kajenja v družbi. Omejitve kajenja v javnih prostorih so v večini držav postopno povzročile, da je kajenje vse manj družbeno sprejemljivo. Uporaba e-cigaret je trend v ponovno obrnila v renormalizacijo kajenja (3). V Združenih državah Amerike so v letu 2013 ugotovili, da je 250.000 mladih, ki niso nikoli kadili, uporabljalo e-cigarete in da se je z uporabo povečala verjetnost začetka kajenja navadnih cigaret (4). E-cigarete uporabniki pogosto uporabljajo kot dodatek običajnemu kajenju. Tako jih na primer uporabljajo v prostorih, kjer je kajenje sicer prepovedano. Tudi dejstvo, da so večino proizvajalcev e-cigaret kupila prav tobačna podjetja, ki so z razvijanjem teh proizvodov začela tudi sama, kaže, da so e-cigarete dejansko le dodaten način za vzdrževanje in povečevanje števila oseb, odvisnih od nikotina. Po več kot 40 letih se oglasi tobačne industrije spet pojavljajo na televiziji. Ponovno uporabljajo načine oglaševanja, ki so za oglaševanje navadnih cigaret že dolgo prepovedani (npr. sponzoriranje dogodkov za mlade) (5). Spodbujanje rabe e-cigaret argumentirajo z razlago, da kadilci ne morejo in ne želijo nehati kaditi. Rezultati anket kažejo, da samo 10 % kadilcev v Evropi kajenja nikakor ne želi opustiti (6). Za pomoč pri opuščanju kajenja so registrirani številni pripomočki in zdravila, med drugim tudi nikotinsko nadomestno zdravljenje (7). Hajek in sodelavci v raziskavi ugotavljajo, da je med kadilci, ki želijo opustiti kajenje in poiščejo pomoč pri ustreznih službah, uporaba elektronske cigarete privedla do 18-odstotne abstinence kajenja po enem letu, med tistimi, ki so uporabljali nikotinsko nadomestno zdravljenje, pa v 9,9 %. Poudariti moramo, da je večina tistih (80 %), ki so za opustitev kajenja uporabljali elektronsko cigareto, nadaljevala z njihovo uporabo tudi leto dni po opustitvi kajenja, medtem ko je bilo tistih, ki so opustili kajenje z nikotinsko nadomestno terapijo in jo še vedno uporabljali čez eno leto, samo 9 % (8). Poleg tega je 25 % vključenih, ki niso opustili kajenja, ob kocu raziskave uporabljalo tudi e-cigarete. Sklepamo torej lahko, da gre večinoma za prehod iz ene oblike odvisnosti v drugo, kar podpirajo tudi izsledki raziskave, v kateri Dai in Leventhal ugotavljata, da so po nedavni prekinitvi s kajenjem po enem letu imeli recidiv predvsem tisti kadilci, ki so ob prekinitvi občasno uporabljali elektronske cigarete (v 51,6 %), v primerjavi s tistimi, ki jih niso uporabljali nikoli (v 31,6 %) (9). Tudi v drugih raziskavah so potrdil, da kar 60–80 % uporabnikov e-cigaret še vedno kadi tudi navadne cigarete.

PODPORA ZNANOSTI IN STROKE

Znanstvene raziskave s področja e-cigaret so močno obremenjene s konfliktom interesov. Kar 34 % raziskav so namreč sponzorirali proizvajalci e-cigaret in se v večini soočili z resnimi metodološkimi problem (10). Vse objavljene raziskave se nanašajo na točno določeno znamko in model e-cigarete, zato ne moremo sklepati o varnost drugih proizvodov ali varnosti e-cigaret na splošno. V raziskavah so ocenjevali varnost nekajminutne uporabe, kar nikakor ne odraža realne izpostavljenosti.

Najbolj izstopajoča podpora literature prihaja iz Velike Britanije, kjer je Urad za javno zdravje Public Health England v letu 2015 izdal poročilo o dokazih na področju e-cigaret. V predgovoru ocenjujejo, da so e-cigarete kar za 95 % manj zdravju škodljive kot navadne cigarete.

Poročilo je zbudilo precej kritike v mednarodni literaturi, sledile pa so objave o pomanjkljivosti raziskav, na katere so se opirala navedena priporočila. Raziskovalni novinar je med drugim ugotovil, da je podjetje, ki je sponzoriralo raziskavo, financirano s strani vseh največjih tobačnih podjetij na svetu (11). Ključna raziskava, na katero se nanaša trditev, da so e-cigarete za 95 % manj škodljive od navadnih cigaret, je bila zasnovana kot »neodvisen« znanstveni sestanek, na katerem so sodelovali strokovnjaki iz različnih držav. Ocena je temeljila le na mnenju strokovnjakov, ki so sodelovali na tem sestanku. Strokovnjaki so bili znani podporniki e-cigaret, sestanek pa je bil financiran preko povezav s tobačno industrijo. Urednik je zapisal, da se zaveda povezave, ki jo imajo avtorji s tobačno industrijo. Na spletni strani javne ustanove za pomoč pri opuščanju kajenja je med izobraževalnim gradivom tudi 40 strani dolgo poročilo, ki spodbuja uporabo e-cigaret kot pripomoček za opuščanje kajenja. V dokumentu je zapisano, da je uporaba e-cigaret bistveno bolj varna kot kajenje navadnih cigaret, da so e-cigarete popularne med kadilci in da imajo pomembno vlogo pri zmanjšanju deleža kadilcev. Priznavajo sicer, da kakovostnih raziskav na tem področju ni. Omejitve so tudi v dejstvih, da se e-cigarete še razvijajo, da obstaja veliko različnih vrst e-cigaret, vsaka s svojo tehnologijo in koncentracijo nikotina, ter da se razlikujejo tudi v načinu njihove uporabe. Trdijo, da je povsem neproblematično, če kadilec ob uporabi e-cigarete tudi kadi. Učijo, da je izbira proizvoda sicer osebna odločitev, a predlagajo drugo ali tretjo generacijo e-cigaret, ki omogočajo uporabo številnih arom, dajejo boljši občutek in dovajajo več nikotina. Glede pogostosti uporabe predlagajo, da naj jih uporabljamo vedno, ko jih potrebujemo. Če imamo cigareto v ustih ves čas, razmislimo o uporabi močnejše e-tekočine. Spodbujajo e-cigaretam prijazne centre za pomoč pri opuščanju kajenja in svetovalcem svetujejo, naj se spoznajo z e-cigaretami skozi pogovor z uporabniki, z obiskom prodajaln in brskanjem po forumih. Svetujejo jim, naj ne pritiskajo na ljudi, da e-cigarete opustijo. Rekreativna uporaba nikotina naj jih ne skrbi, ker o tem problemu ne presojujejo. Odprti naj bodo do njihovih izbir in naj uporabnikom prisluhnejo, zlasti, če povedo, da se z e-cigareto počutijo res dobro. V dokumentu uporabljajo izraze, kot je »adventurous or experienced user«. Za pomoč pri opustitvi kajenja se sicer nikotinske nadomestke svetuje za največ 12 tednov, v takšnem času ne pričakujemo, da bo kdo postal »izkušen ali napreden uporabnik«. Dokument se torej bere kot reklamno besedilo tobačne industrije.

ŠKODLJIVOST NIKOTINA

Nikotin povzroči zasvojenost, večino škode pri kajenju cigaret pa povzročajo druge sestavine cigaretnega dima. A tudi nikotin ni povsem neškodljiv, saj povzroča stimulacijo osrednjega

živčnega sistema ter poveča srčno frekvenco in krčljivost srčne mišice. V raziskavah ugotavljajo, da igra nikotin pomembno vlogo pri spodbujanju angiogeneze in posledičnem širjenju tumorjev (12), potrdili pa so tudi neugoden vpliv na razvoj možganov pri mladostnikih (13). Obstajajo poročila o poskusih samomora s tekočino iz e-cigaret (14). Opisali so smrtni primer zastrupitve otroka s tekočino iz e-cigarete.

ŠKODLJIVI UČINKI E-CIGARET

Številne e-cigarete vsebujejo zavajajoče ali pomanjkljive informacije o njihovih vsebini in sestavi. E-cigarete vsebujejo fine oz. ultrafine delce, škodljive kovine, kancerogene snovi in citotoksine ter celo vplivajo na izražanje genov. Zlasti zaskrbljujoče so snovi, ki jih ne najdemo v navadnih cigaretah, kot je propilen glikol. Propilen glikol ustvari vidno paro in je topilo, ki ga uporabljajo v farmacevtski industriji s splošno oceno »varen«. Podobno so kot varno ocenjevali razkužilo polihexametilengvanidin fosfat, ki ga uporabljajo v številnih sredstvih za razkuževanje, pri čemer njegovo vdihovanje povzroča hudo pljučno okvaro (10). To kaže na dejstvo, da določene snovi lahko v primeru vdihovanja povzročijo toksične učinke v pljučih, čeprav so varne za siceršnjo uporabo.

Para e-cigaret vsebuje različne kovine – kadmij, svinec, krom, srebro, nikelj in aluminij, nekatere v obliki nanodelcev. Prisotni so tudi znane kancerogene snovi, npr. formaldehid, aceton, acetalehid in akrolein.

Med kratkoročnimi škodljivimi učinki so zabeležili povečanje upora v dihalnih poteh, vnetje dihalnih poti ter njihovi brazgotinjenje in preoblikovanje. Izpostavljenost e-cigaretam je povezana z večjo pogostostjo virusnih okužb in virulenco bakterij. Pri mladostnikih so ugotovili več piskanja, kašlja in poslabšanj astme.

V raziskavi so primerjali toksičnost tradicionalnih cigaret, elektronskih cigaret in proizvod IQOS, ki je eden najnovejših tobačnih izdelkov, pri katerem tobak ne gori, na celične kulture sluznice dihalnih poti. Ugotovili so, da tudi elektronske cigarete in proizvod IQOS povzročajo oksidativni stres in vnetje na podoben način kot tradicionalne cigarete (15). Objavili so primer respiratornega bronhiolitisa, tj. intersticijske pljučne bolezni, kot posledico uporabe e-cigaret (16).

DODATKI AROM V E-CIGARETAH

Praktično vsi proizvajalci v elektronske cigarete dodajajo arome (3); danes jih poznamo že 7700. Z vidika pomoči pri opuščanju kajenja so arome povsem nepotrebne. Nekatere arome ciljajo na otroški okus. Nekatere so ob vdihovanju dokazano škodljive za zdravje, čeprav pri zaužitju ne pomenijo nikakršne nevarnosti. Najbolj tipična tovrstna aroma je aroma masla, ki jo uporabljajo v proizvodnji pokovke (17). Ob zaužitju ni nevarna za zdravje, pri delavcih v obratih za proizvodnjo teh izdelkov pa so potrebni skrajni previdnostni ukrepi, da ne pride do vdihovanja, sicer se razvije huda in nepopravljiva pljučna okvara.

PASIVNA IZPOSTAVLJENOST

Dokazano je, da uporaba e-cigaret poveča koncentracijo trdnih delcev in nikotina v prostoru. Vse več je dokazov, da je tvegana tudi pasivna izpostavljenost pari elektronskih cigaret v prostoru z uporabnikom e-cigaret. »Pasivne« osebe so imele tako podobno koncentracijo nikotina v krvi in urinu kot pri aktivnem kajenju. V prostoru je namreč koncentracija malih delcev podobna kot v prostoru s kadilci, le da so delci pri pasivnem vdihovanju pare e-cigaret

manjši kot pri pasivnem kajenju. Prisotni so tudi pri e-cigaretah, ki ne vsebujejo nikotina. Kar 7 od 10 znamk, ki se oglašujejo kot »e-cigarete brez nikotina«, v resnici vsebuje nikotin.

ZAKLJUČEK

Trenutno ni na voljo dovolj dokazov, da so elektronske cigarete učinkovita pomoč pri opuščanju kajenja in da aerosol elektronskih cigaret ni škodljiv za uporabnike in za ostale, če ga uporabljamo v zaprtih prostorih. Elektronske cigarete pa pri opuščanju kajenja vsekakor nimajo tolikšnih prednosti pred drugimi oblikami pomoči, da bi bila njihova uporaba ob znanih tveganjih smiselna. Nesponzorirani strokovnjaki soglašajo, da priporočanje uporabe e-cigaret kot pomoč pri opuščanju kajenja ali kot manj škodljiva alternativa kajenju s strani zdravstvenih delavcev nikakor ni primerno. Človeška pljuča so namreč ustvarjena za dihanje čistega zraka in ne za »zmanjšane ravni toksinov in kancerogenov«. Človeško telo za optimalno delovanje ne potrebuje zasvojenosti s psihoaktivnimi snovmi.

LITERATURA

1. Carter BD, Abnet CC, Feskanich D, Freedman ND, Hartge P, Lewis CE, et al. Smoking and Mortality — Beyond Established Causes. *N Engl J Med* 2015;372:631–40.
2. Proctor RN. The cigarette catastrophe continues. *Lancet* 2015;385(9972):938–9.
3. Measham F, O'Brien K, Turnbull G. "Skittles & Red Bull is my favourite flavour": E-cigarettes, smoking, vaping and the changing landscape of nicotine consumption amongst British teenagers – implications for the normalisation debate. *Drugs Educ Prev Policy* 2016;23:224–37.
4. Bunnell RE, Agaku IT, Arrazola RA, Apelberg BJ, Caraballo RS, Corey CG, et al. Intentions to smoke cigarettes among never-smoking US middle and high school electronic cigarette users: National Youth Tobacco Survey, 2011–2013. *Nicotine Tob Res* 2015;17:228–35.
5. McKee M, Daube M, Chapman S. E-cigarettes should be regulated. *Med J Aust* 2016;204:331–2.
6. Thyrian JR, Panagiotakos DB, Polychronopoulos E, West R, Zatonski W, John U. The relationship between smokers' motivation to quit and intensity of tobacco control at the population level: a comparison of five European countries. *BMC Public Health* 2008;8:1–6.
7. West R, Zhou X. Is nicotine replacement therapy for smoking cessation effective in the "real world"? Findings from a prospective multinational cohort study. *Thorax* 2007;62:998–1002.
8. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Smith KM, Bisal N, et al. A randomized trial of E-cigarettes versus nicotine-replacement therapy. *N Engl J Med* 2019;380:629–37.
9. Dai H, Leventhal AM. Association of electronic cigarette vaping and subsequent smoking relapse among former smokers. *Drug Alcohol Depend* 2019;199:10–7.
10. A systematic review of health effects of electronic cigarettes. *Prev Med (Baltim)* 2014;69:248–60.
11. Gornall J. Public Health England's troubled trail. *BMJ* 2015;351:h5826.
12. Schaal C, Chellappan SP. Nicotine-mediated cell proliferation and tumor progression in smoking-related cancers. *Mol Cancer Res* 2014;12:14–23.
13. Smith RF, McDonald CG, Bergstrom HC, Ehlinger DG, Brielmaier JM. Adolescent nicotine induces persisting changes in development of neural connectivity. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;55:432–43.
14. Schipper EM, De Graaff LCG, Koch BCP, Brkic Z, Wilms EB, Alsmas J, et al. A new challenge: Suicide attempt using nicotine fillings for electronic cigarettes. Vol. 78, *British Journal of Clinical Pharmacology*. London: Wiley-Blackwell; 2014. p. 1469–71.
15. Sohail SS, Eapen MS, Naidu VGM, Sharma P. IQOS exposure impairs human airway cell homeostasis: direct comparison with traditional cigarette and e-cigarette. *ERJ Open Res* 2019;5:00159–2018.
16. Flower M, Nandakumar L, Singh M, Wyld D, Windsor M, Fielding D. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease secondary to electronic nicotine delivery system use confirmed with open lung biopsy. *Respirol Case Reports* 2017;5:3–5.
17. Kanwal R, Kullman G, Fedan KB, Kreiss K. Occupational lung disease risk and exposure to butter-flavoring chemicals after implementation of controls at a microwave popcorn plant. *Public Health Rep* 2011;126:480–94.

PREDSTAVITEV NOVIH SLOVENSKIH STROKOVNIH PRIPOROČIL ZA ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA

New Slovenian recommendations on treatment of patients with lung cancer

MARTINA VRANKAR

IZVLEČEK

Po trinajstih letih so bila nova priporočila nujen korak k poenotenju obravnave bolnikov s pljučnim rakom v Sloveniji. V letih od zadnjih objavljenih priporočil v letu 2006 smo na področju pljučnega raka pričali bliskovitemu razvoju novih možnosti tako v diagnosticiranju kot tudi zdravljenju, zato so nova slovenska priporočila velik prispevek k razumevanju potrebnih postopkov in korakov pred odločitvijo o zdravljenju ter samega zdravljenja. Leta 2016 so bila sicer v časopisu Onkologija samostojno objavljena sodobna priporočila za sistemsko zdravljenje raka pljuč, ki so v posodobljeni obliki vključena v nova strokovna priporočila. K sodelovanju smo pritegnili vodilne slovenske specialiste, ki kakor koli sodelujejo na poti bolnika z rakom pljuč od prvih diagnostičnih postopkov dalje. Nastal je obsežen priročnik, v katerem so zajeti sodobni pristopi pri diagnosticiranju, zdravljenju in sledenju bolnikov s pljučnim rakom. Priporočila so razdeljena na štiri poglavja in vključujejo uvodni del s predstavitvijo epidemioloških podatkov, diagnostične postopke, zdravljenje in sledenje. V prispevku podajamo povzetke posameznega poglavja, v katerih na kratko izpostavljam nove novice pri obravnavi bolnikov s pljučnim rakom.

Ključne besede: pljučni rak, strokovna priporočila.

ABSTRACT

After thirteen years, the new guidelines were a necessary step towards the unifying the treatment of patients with lung cancer in Slovenia. In the years since the last published guidelines in 2006, we have witnessed a rapid development of new diagnostic and treatment options in the field of lung cancer, so new Slovenian recommendations represent a great contribution to understanding the procedures and steps required before treatment decision. In 2017, guidelines for systemic lung cancer treatment were published in the Journal of Oncology, which have been updated and included in present guidelines. We have invited leading Slovenian specialists who have been involved in any way in the pathway of a patient with lung cancer from the first diagnostic procedures onwards. This has resulted in a comprehensive handbook covering modern approaches in patient diagnosis, treatment and follow-up. The guidelines are divided

into four chapters, which include an introductory section presenting the epidemiological data, diagnosis, treatment and follow-up procedures. This article excludes summaries from each chapter that briefly highlight the novelty of treating patients with lung cancer.

Keywords: lung cancer, guidelines.

EPIDEMIOLOGIJA

Pojavnost (incidenca) pljučnega raka še vedno narašča, čeprav se je pri moških od sredine 90. let prejšnjega stoletja ustalila pri 90 primerov bolezni na 100.000 prebivalcev. Pojavnost pljučnega raka se pri ženskah za razliko od moških še vedno hitro povečuje (za kar 4 % na leto). Delež žensk se je tako v zadnjih letih z ene četrtnine vseh zbolelih s pljučnim rakom povzpел na eno tretjino. Po podatkih Registra raka Republike Slovenije predstavlja pljučni rak v Sloveniji 12 % vseh rakov pri moških in 6 % rakov pri ženskah. Leta 2015 je za pljučnim rakom v Sloveniji zbolelo 1.446 ljudi, 982 moških in 464 žensk. Breme bolezni ostaja visoko, pljučni rak je eden od rakov z najslabšo napovedjo izida bolezni. Pljučni rak je še vedno najpogostejši vzrok smrti zaradi raka pri obeh spolih skupaj in pri moških. Leta 2015 je v Sloveniji zaradi pljučnega raka umrlo 849 moških in 340 žensk. Petletno preživetje bolnikov, zbolelih v obdobju 2011–2015, je bilo 14,6 %, petletno preživetje bolnic pa 20,6 %. Z napredkom diagnostičnih postopkov ugotavljamo vse večji delež bolnikov z razsejano boleznijo, ki jo ob diagnosticiranju prepoznamo pri več kot polovici bolnikov. Preživetje je odvisno od razširjenosti bolezni ob postavitvi diagnoze. Bolniki z omejeno boleznijo dosegajo skoraj 40-odstotno petletno preživetje, med tem ko je pri bolnikih, ki jih odkrijemo v stadiju področne razširitve, čisto petletno preživetje v povprečju še vedno manjše od 10 %.

DIAGNOSTIČNI POSTOPKI

Cilji diagnostičnih postopkov so citološka ali histološka potrditev raka pljuč, zamejitev bolezni lokalno, v področnih bezgavkah in v drugih organskih sistemih ter ocena bolnikove zmožljivosti in bolnikovih spremljajočih bolezni. Diagnostična obravnava bolnika s sumom na pljučnega raka mora biti hitra, učinkovita in varna ter s čim manjšim številom preiskav.

Osebe z visokim tveganjem pljučnega raka moramo na osnovi epidemioloških podatkov in simptomov opredeliti že v ambulantni družinskega zdravnika. Gre za osebe v starosti 55–74 let s kadilskim indeksom vsaj 30 (število pokajenih cigaret na dan krat leta kajenja), ki še vedno kadijo ali je od prenehanja kajenja minilo manj kot 15 let, ter osebe, starejše od 50 let, s kadilskim indeksom vsaj 20 in z (enim) dodatnim dejavnikom tveganja (anamneza predhodnega raka, družinska obremenjenost s pljučnim rakom, anamneza kronične pljučne bolezni, predvsem emfizema in/ali pljučne fibroze, izpostavljenost radonu ali izpostavljenost tveganju na delovnem mestu). Glavni simptomi, ki pomenijo visoko tveganje pljučnega raka, so hemoptize in/ali simptomi in znaki, ki jih ne uspemo zadovoljivo pojasniti in trajajo več kot tri tedne (kašelj, bolečina v prsnem košu ali ramenu, dispneja, izguba telesne teže, hripavost, betičasti prsti, povečane vratne ali nadključnične bezgavke ter znaki, sumljivi za zasevke). Ne smemo pozabiti na znake paraneoplastičnih sindromov, ki se lahko pojavijo nekaj mesecev pred ostalimi simptomi (npr. sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona, hiperkalcemija, polimiozitis/dermatomiozitis). Brez odlašanja moramo k pulmologu napotiti bolnike z znaki zapore zgornje votle vene, bolnike s Hornerjevim sindromom ter bolnike s stridorjem ali z novonastalo hripavostjo.

Prva slikovna preiskava, ki jo moramo opraviti čim prej, ostaja rentgensko slikanje pljuč (RTG p. c.) v dveh projekcijah. Če s preiskavo potrdimo sum na pljučnega raka oz. suma na možnost pljučnega raka ne moremo ovreči, bolnika čim hitreje napotimo k pulmologu v ustrezen diagnostični center, ki izvaja slikovno in invazivno pljučno diagnosticiranje. Od slikovnodagnostičnih preiskav je indicirana računalniška tomografija (CT) prsnega koša bodisi nativno bodisi po intravenskem vbrizganju kontrastnega sredstva (KS). Če so spremembe tudi na podlagi CT značilnosti sumljive za pljučnega raka, zaradi zamejitve preiskavo razširimo na CT preiskavo trebuha in CT preiskavo glave oz. možganov z vbrizganjem KS. Pri bolnikih, pri katerih na podlagi radioloških in patohistoloških izsledkov pričakujemo radikalno zdravljenje, je za natančnejšo opredelitev razširjenosti bolezni indicirana ^{18}F fluorodeoksiglukoza (^{18}F -FDG) pozitronska emisijska tomografija (PET) s CT preiskavo celotnega telesa (^{18}F -FDG PET CT), za opredelitev morebitne prisotnosti možganskih zasevkov pa je zaželena kontrastna magnetnoresonančna (MRI) preiskava možganov, ki je bolj občutljiva od kontrastne CT preiskave. Po opravljenem slikovnem diagnosticiranju določimo stadij bolezni na osnovi klasifikacije TNM (8. izdaja, 2018). T stadij določimo glede na CT preiskavo, stadija N in M pa glede na preiskavi CT in ^{18}F -FDG PET CT.

Hkrati s slikovnim diagnosticiranjem načrtujemo tudi invazivne preiskave za citološko ali histološko potrditev in opredelitev tumorja. Invazivne preiskave načrtujemo tako, da biopsijski material odvajamo na najlažje dostopnem mestu ter po možnosti v okviru iste preiskave potrdimo tudi stadij bolezni. Osnovna invazivna preiskava za biopsijski odvzem tkiva je upogibljiva bronhoskopija, ki jo opravimo v sedaciji ali anesteziji. Slikovnodagnostične preiskave za zamejitev pljučnega raka v mediastinalnih bezgavkah niso dovolj zanesljive, zato moramo pri operabilnem oz. lokalno napredovalem pljučnem raku opraviti sistematično punktiranje mediastinalnih bezgavk pod nadzorom endobronhialnega ultrazvoka (EBUS). Pri razsejani bolezni odvajamo vzorec iz najlažje dostopne spremembe, npr. iz bezgavke na vratu, podkožnega zasevka in podobno. Pri plevralnem izlivu opravimo plevralno punkcijo. Za potrditev razsejane bolezni lahko uporabimo metodo slikovno vodene perkutane punkcije tistih mest, ki so po ^{18}F -FDG PET CT sumljiva za zasevke, a le, če s tem spremenimo stadij bolezni in način zdravljenja.

Delitev pljučnega raka na drobnocelični pljučni rak in nedrobnocelični pljučni rak so že pred desetletji opisali na osnovi različnega poteka bolezni, bioloških lastnosti in občutljivosti na citostatike. V zadnjih petnajstih letih pa so predvsem pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom prepoznali, da so molekularni označevalci, tj. genetske spremembe na celicah tumorjev, dobra tarča za razvoj novih učinkovitih zdravil (t. i. tarčnih zdravil). Molekularni označevalci, za katere imamo učinkovita in varna tarčna zdravila, patolog določi refleksno. Refleksno testiranje pomeni, da patolog naroči testiranje takoj po postavitvi diagnoze adenokarcinom, karcinom z adenokarcinomsko komponento ali nedrobnocelični karcinom brez natančnejše opredelitve. Pri diagnozi ploščatocelični karcinom in neploščatocelični karcinomi, ki so EGFR, BRAF, ALK in ROS1 negativni, imunohistokemijsko določimo status PD-L1. Večina vodilnih mutacij se med seboj izključuje, zato v primeru pozitivnega rezultata nadaljnje testiranje ni več smiselno. Delež bolnikov s posameznimi omenjenimi mutacijami je majhen, a je pri njih v primeru razsejane bolezni mogoče učinkovito in varno zdravljenje z inhibitorji tirozin kinaze.

Na možnosti zdravljenja pomembno vpliva tudi funkcionalno stanje bolnika s pljučnim rakom. Tveganje zapletov med invazivnimi preiskavami in kasnejšim kirurškim ali nekirurškim zdravljenjem ocenimo z opredelitvijo bolnikove telesne zmogljivosti in morebitnih spremlja-

jočih bolezni. Med osnovne preiskave uvrščamo laboratorijske krvne preiskave, EKG, teste pljučne funkcije ter oceno srčno-dihalne rezerve in srčnega delovanja.

Diagnosticiranje pljučnega raka je v zadnjem desetletju postalo bolj zahtevno prav zaradi potrebe po odvzemu večjega dela tumorskega tkiva in natančnejši patohistološki opredelitvi področnih bezgavk. V številnih primerih invazivne postopke ponavljamo, dokler ne pridobimo vseh podatkov, ki jih potrebujemo pred pričetkom zdravljenja. Le z vsemi potrebnimi podatki pravilno izberemo zdravljenje, ki bo za bolnika najbolj uspešno. Obseg diagnostičnih postopkov mora biti v skladu z bolnikovim funkcionalnim stanjem, saj zaradi spremljajočih bolezni ali stanja zmogljivosti morda zdravljenja ne bo deležen. Bolniki s pljučnim rakom, ki jih odkrijemo v zgodnjem stadiju bolezni, imajo boljšo napoved izida bolezni kot bolniki, ki jih odkrijemo v napredovalem stadiju, zato sta čas prepoznave simptomov in čas diagnosticiranja odločilnega pomena. Neredko se namreč ob dolgotrajnih postopkih in čakanju na preiskave bolnikom stanje zmogljivosti tako poslabša, da niso več kandidati za specifično onkološko zdravljenje. Po opravljenem diagnosticiranju vse bolnike z rakom pljuč predstavimo na multidisciplinarnem konziliju, na katerem ob upoštevanju vseh značilnosti tumorja in bolnika sprejmemo odločitve o najbolj primernem zdravljenju.

ZDRAVLJENJE

Osnovni načini zdravljenja pljučnega raka so kirurška odstranitev (resekcija), obsevanje in sistemsko zdravljenje. Največkrat se zdravljenje kombinira in prepleta, kar natančneje opredeljujejo strokovna priporočila.

1. Nedrobnocelični pljučni rak

1.1. Stadij I in stadij II

Najbolj učinkovito zdravljenje lokalno omejenega nedrobnoceličnega pljučnega raka je kirurška odstranitev anatomske enote pljuč. Standardna operacija je odstranitev pljučnega režnja (lobektomija) z odstranitvijo bezgavk v medpljučju. Pri tumorjih, manjših od 2 cm, dosežemo enak delež ozdravitev, če namesto celotnega pljučnega režnja odstranimo samo prizadeti segment pljuč (t. i. segmentna resekcija pljuč), če lahko na takšen način dosežemo varnostni rob, ki meri vsaj dva premera tumorja. Odstranitev celotnega pljučnega krila ali pneumonektomija ima nekajkrat večjo pooperativno smrtnost kot lobektomija pljuč in jo priporočamo le v izjemnih primerih. Pri lokalno omejeni bolezni dosežemo najboljši rezultat, če poseg opravimo na minimalno invaziven način, bodisi z videotorakoskopsko operacijo (angl. Video Assisted Thoracoscopic Surgery, VATS) bodisi z robotsko operacijo (angl. Robotic Assisted Thoracoscopic Surgery), saj sta povezani z manjšo pooperativno bolečino, manjšim številom perioperativnih zapletov ter krajšim časom hospitalizacije in rehabilitacije. Pomemben del operacije pljučnega raka je tudi odstranitev bezgavk v pljučih in medpljučju, ki omogoča natančno določitev stadija bolezni in vpliva na izbiro zdravljenja po operaciji. Pri tem moramo odstraniti bezgavke iz najmanj šestih bezgavčnih področij, izmed katerih morajo biti vsaj tri mediastinalna, vključno s subkarinalnim področjem. Pri nekaterih bolnikih v stadiju I in pri bolnikih v stadiju II po operativnem zdravljenju priporočamo dopolnilno kemoterapijo, če je bolnik v dobrem stanju zmogljivosti in brez pomembnih spremljajočih bolezni, medtem ko pooperativno obsevanje pride v poštev le pri mikroskopskem (R1) ostanku ali makroskopskem (R2) ostanku, ko ponovna operacija ni mogoča. V zadnjih letih lahko tudi pri nas bolnikom z medicinskimi kontraindikacijami za operacijo v zgodnjem stadiju raka pljuč ponudimo stereotaktično obsevanje, ki po podatkih raziskav omogoča podoben lokalni nadzor nad boleznijo in podobno preživetje kot operacija.

1.2. Stadij III

Pri približno tretjini bolnikov v stadiju III gre za operabilni rak pljuč. Te bolnike zdravimo z multimodalnim zdravljenjem, tj. s kirurškim posegom v kombinaciji z neoadjuvantno ali adjuvantno kemoterapijo, lahko tudi z obsevanjem. Kirurški poseg je upravičen v primeru infiltracije največ enega mediastinalnega bezgavčnega področja N2 in ob odsotnosti preraščanja bezgavčne kapsule.

Optimalno zdravljenje za bolnike z operabilnimi tumorji zgornje aperture oz. apeksov pljuč, ki vraščajo v prsno steno (t. i. tumorji Pancoast), je kombinacija predoperativne kemoterapije z obsevanjem, ki ji sledi operacija.

Za bolnike z neoperabilnim nedrobnoceličnim rakom pljuč v dobrem stanju zmogljivosti in brez pomembnih spremljajočih bolezni je standardno zdravljenje hkratna kemoradioterapija, medtem ko se pri bolnikih, ki ne prenašajo tako intenzivnega režima, odločimo za zaporedno kemoradioterapijo. Obsevanje brez kemoterapije izvajamo pri bolnikih, ki zaradi starosti, slabega splošnega stanja zmogljivosti ali spremljajočih bolezni niso kandidati za kemoterapijo. Bolniki z izraženim molekularnim označevalcem PD-L1, ki so zaključili radikalno kemoradioterapijo (hkratno ali zaporedno) in bolezen ne napreduje, nadaljujejo z enoletnim zdravljenjem z imunoterapijo.

1.3. Stadij IV

Zdravljenje razsejanega pljučnega raka je lahko sistemsko, lokalno, predvsem s paliativnim obsevanjem, ali le simptomatsko, pri čemer lajšamo težave, ki jih povzroča bolezen.

Pri bolnikih z razsejanim nedrobnoceličnim rakom pljuč je osnovni način zdravljenja sistemsko zdravljenje. Na nobenem področju zdravljenja raka pljuč ni bilo v zadnjih 15 letih tolikšnega razmaha novih možnosti zdravljenja kot na področju sistemskega zdravljenja. Na prelomu stoletja so bili prvi znanilci velikih sprememb pri obravnavi bolnikov s pljučnim rakom tirozinkinazni inhibitorji. Po odkritju aktivirajočih mutacij v genu za EGFR (*angl.* epidermal growth factor receptor) kot napovednega dejavnika za odgovor na zdravljenje z inhibitorji tirozinskih kinaz je sledilo odkritje številnih drugih molekularnih označevalcev. Za nekatere (ALK, ROS1 ali BRAF, HER2, RET, MET) imamo že tarčna zdravila, ki so se izkazala pri izboljšanju preživetja in nekatera že uporabljamo v prvem redu zdravljenja. Zdravljenje s tarčnimi zdravili omogoča bolj usmerjeno in bolj učinkovito zdravljenje z manj neželenimi učinki. V raziskavah tako poročajo o dolgem preživetju bolnikov, ki so zdravljeni s tirozinkinaznimi inhibitorji (TKI). Pri zdravljenju z ALK tirozinkinaznimi inhibitorji na primer poročajo o srednjem celokupnem preživetju kar 89 mesecev. Zaradi odpornosti, ki se pojavi po določenem času zdravljenja s TKI, je pomembno, da bolnike zaporedno zdravimo z več redi ustreznega TKI. Pomemben napredek je tudi možnost določanja molekularnih označevalcev iz krvi, saj lahko na njihovi osnovi zgodaj prepoznamo odpornost na zdravilo in ga po potrebi zamenjamo.

V zadnjih letih je poleg tarčnega zdravljenja velik preboj na področju sistemskega zdravljenja prinesla imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk, ki je močno preoblikovala zdravljenje bolnikov s pljučnim rakom. Pri izbiri bolnikov za zdravljenje z imunoterapijo si pomagamo s podatkom o izražanju molekularnega označevalca PD-L1, ki ni tako dober napovedni dejavnik odgovora na zdravljenje kot molekularni označevalci pri tarčnem zdravljenju. Kemoterapija ostaja zdravljenje zbirne pri bolnikih z razsejanim rakom pljuč tako v prvi kot drugi liniji zdravljenja, a v precej manjšem obsegu, medtem ko veliko obeta v kombinaciji z imunoterapijo.

Sistemsko zdravljenje razsejanega nedrobnoceličnega pljučnega raka z novimi načini zdravljenja postaja vedno bolj kompleksno. Podrobnejša predstavitev priporočil sistemskega zdravljenja presega obseg tega prispevka, pri čemer poudarjamo, da se tudi najhitreje spreminjajo.

Med bolniki z razsejano boleznijo izpostavljamo tiste bolnike, ki imajo ob postavitvi diagnoze omejeno število hematogenih zasevkov in se po novi TNM klasifikaciji uvrščajo v stadij M1b. Čeprav so uvrščeni v novo skupino, soglasja o številu zasevkov, ki jo opredeljuje, še ni. Nekateri v to skupino uvrščajo bolnike, ki imajo do tri zasevke, drugi bolnike, ki imajo do pet zasevkov, včasih pa opredeljujejo število organov, v katerih so prisotni zasevki. Vse večja potreba po opredelitvi oligometastatske bolezni temelji na spoznanju, da lahko v nekaterih podskupinah bolnikov z radikalnim pristopom zdravljenja dosežemo dolgotrajni nadzor nad boleznijo ali dolgotrajno zazdravitev.

Zaradi možnosti dolgotrajnega preživetja pri zdravljenju bolnikov s prisotnimi mutacijami oz. molekularnimi označevalci, pri katerih ugotovimo oligoprogres, se vse pogostejše odločamo za radikalen pristop z ablativnimi metodami, kot je SBRT ali operacija.

Paliativno obsevanje zaradi hitrega olajšanja simptomov je pri bolnikih z razsejanim rakom pljuč mogoče v kombinaciji s sistemskim zdravljenjem, zaradi starosti, spremljajočih bolezni ali slabega stanja zmogljivosti pa je včasih celo edini način zdravljenja.

2. Drobnocelični pljučni rak

Pri obravnavi drobnoceličnega pljučnega raka že nekaj desetletij sicer ni pomembnih novosti, a so pred kratkim dokazali učinkovitost imunoterapije v smislu boljšega preživetja tudi pri tej skupini bolnikov.

Pri opredelitvi TNM stadija uporabljamo najnovejšo klasifikacijo (8. izdaja, 2018), dodatno pa bolezen razdelimo na dve večji skupini – omejeno obliko in razsejano obliko. Pri zelo omejeni obliki bolezni (T1–2N0M0) najboljše rezultate zdravljenja prinaša kirurško zdravljenje z lobektomijo in mediastinalno disekcijo, ki mu sledi KT na osnovi platine. Osnova zdravljenja omejene oblike bolezni (T1–4N1–3M0) je kombinacija kemoterapije in radioterapije. Pri bolnikih z omejeno obliko bolezni in dobrim odgovorom na KT s profilaktičnim obsevanjem glave dokazano zmanjšamo tveganje možganskih zasevkov in izboljšamo celokupno preživetje. Bolnikom z razsejanim drobnoceličnim pljučnim rakom, ki so v dobrem splošnem stanju zmogljivosti, v prvem redu zdravljenja priporočamo kombinacijo kemoterapije in imunoterapije.

PALIATIVNA OSKRBA

Pomemben del obravnave bolnikov s pljučnim rakom je paliativna oskrba, ki se začne ob postavitvi diagnoze neozdravljiva bolezni in se sprva aktivno prepleta s specifičnim onkološkim zdravljenjem (t. i. zgodnja paliativna oskrba). V tem obdobju s paliativnim pristopom skrbimo za čim boljše bolnikovo splošno stanje ter za čim lažje soočanje z boleznijo in z neželenimi učinki specifičnega zdravljenja, s čimer vplivamo tudi na učinkovitost zdravljenja. Paliativna oskrba pri bolnikih s pljučnim rakom je dokazano najbolj učinkovita, če jo uvedemo dovolj zgodaj v procesu bolezni, da ne vpliva le na kakovost življenja, ampak tudi podaljša preživetje.

Osnovna paliativna oskrba poteka na vseh ravneh zdravstvenega sistema in socialnega varstva, tj. na bolnikovem domu, v zdravstvenih domovih, v bolnišnicah, centrih za rehabilitacijo, pri izvajalcih institucionalnega varstva, nevladnih organizacijah (hospicij) in v drugih ustanovah.

Bolniki z metastatskim pljučnim rakom zaradi narave bolezni in pogostih pridruženih bolezni trpijo zaradi številnih simptomov osnovne bolezni in spremljajočih bolezni oziroma stanj. Zdravljenje prilagajamo bolnikovemu splošnemu stanju, stanju bolezni in bolnikovim željam. Izvajamo lahko tudi paliativne interventne posege, kot so sprostitev endobronhialne tumorske zapore, obravnava malignega plevralnega izliva, obravnava hemoptiz in hemoptoe, redkeje paliativni kirurški poseg.

Posebno pozornost moramo nameniti simptomom in potrebam bolnikov v zadnjih dneh življenja, ko je v ospredju zagotavljanje udobja in dostojanstva bolnikov.

SPREMLJANJE

Bolnike s pljučnim rakom moramo po radikalnem zdravljenju skrbno spremljati, da lahko dovolj zgodaj odkrijemo in zdravimo morebitne z zdravljenjem povezane zaplete, ponovitev rakave bolezni ali pojav novega primarnega pljučnega raka, s čimer izboljšamo bolnikovo kakovost življenja in preživetje.

Spremljanje naj vključuje klinično in radiološko spremljanje vsakih 3–6 mesecev v prvih dveh letih in nato enkrat na leto. Preiskavo CT priporočamo vsaj enkrat na leto, od tretjega leta dalje nizkodozno. Vse bolnike moramo spodbujati, da opustijo kajenje cigaret, saj kajenje pomembno zmanjšuje možnosti ugodnega izida bolezni.

LITERATURA

1. Boc N, Kern I, Rozman A, et al. Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom. Ljubljana: Onkološki inštitut, Slovensko zdravniško društvo; 2019.

PLJUČNA HIPERTENZIJA – NOVOSTI V DEFINICIJI, KLASIFIKACIJI IN ZDRAVLJENJU, POMEMBNE ZA ZDRAVSTVENE TIME OD PRIMARNE DO TERCIARNE RAVNI

Pulmonary hypertension - the new definition, updated classification and advances in treatment, important for health care teams from primary to tertiary level

POLONA MLAKAR, BARBARA SALOBIR

IZVLEČEK

Nova definicija pljučne hipertenzije se je pomaknila od srednjega pljučnega arterijskega tlaka (mPAP) ≥ 25 mmHg k nižjim vrednostim. Po novem torej govorimo o pljučni hipertenziji, če je vrednost mPAP ≥ 20 mmHg. Mejo so znižali zato, da bi prej pričeli zdraviti bolnike s hitro napredujočo boleznijo in slabo napovedjo izida bolezni ter s tem izboljšali bolezenski potek. V novih priporočilih poudarjajo tudi nujnost uvedbe kombiniranega zdravljenja s specifičnimi zdravili za pljučno hipertenzijo že ob postavitvi diagnoze, medtem ko je monoterapija na mestu le pri bolnikih z zelo nizkim tveganjem zgodnje smrti in s stabilno boleznijo. Izrednega pomena je, da zdravnike na primarni ravni redno izobražujemo, da bi čim več bolnikov odkrili v zgodnji fazi bolezni. Specifična zdravila so indicirana za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (skupina 1 v klasifikaciji) in kronične tromboembolične pljučne hipertenzije (skupina 4). Diagnosticiranje in zdravljenje pljučne hipertenzije izvajajo specializirani timi na terciarni ravni ob obveznem sodelovanju internistov na sekundarni ravni in družinskih zdravnikov, ki bolnike redno spremljajo.

Ključne besede: pljučna hipertenzija, pljučna arterijska hipertenzija, srednji tlak v pljučni arteriji, specifična zdravila za pljučno hipertenzijo.

ABSTRACT

The new definition of pulmonary hypertension moves the original cut-off from mean pulmonary arterial pressure (mPAP) of ≥ 25 mmHg to ≤ 20 mmHg. This enables us to start treating the patients, who have the most severe disease course and poor outcome earlier and improve their survival. Moreover, new recommendations for treatment with PAH specific drugs support upfront combination therapy, whereas monotherapy is reserved for minority

of patients, which are truly low risk and stable. Evidence support treatment with specific drugs for patients in the group 1 and 4, that is pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Educating general practitioners is very important to ensure early diagnosis of the disease. The diagnosis and treatment of patients with pulmonary hypertension must be carried out in specialized centres, and the cooperation with other specialists, clinicians and general practitioners is necessary.

Keywords: pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, mean pulmonary artery pressure, pulmonary hypertension specific drugs.

UVOD

Pljučna hipertenzija (PH) je stanje z zvišanim tlakom v pljučnem obtoku. Pojavlja se pri različnih boleznih ali idiopatsko. V preteklosti, ko specifičnih zdravil za zdravljenje PH še ni bilo, je odkritje PH skoraj vedno pomenilo slabo prognozo. Po postavitvi diagnoze je predvsem pri nekaterih najbolj redkih oblikah PH (idiopatska pljučna arterijska hipertenzija, ki prizadene predvsem mlade, in pljučna arterijska hipertenzija, povezana z vezivnotkivnimi boleznimi) v treh letih po postavitvi diagnoze umrla kar polovica bolnikov (1).

V zadnjih desetletjih se je znanje o etiopatogenezi in novih možnostih zdravljenja s specifičnimi zdravili in nekaterimi invazivnimi posegi prav pri redkih oblikah PH zelo izboljšalo. Napoved izida bolezni se je ob pravilni presoji tveganja zgodnje smrti in ustreznem ukrepanju pomembno izboljšala, predvsem če bolezen zgodaj prepoznamo ter jo ustrezno opredelimo in zdravimo (2).

Poleg potrebe po prenovitvi klasifikacije PH, ki pomaga pri odločanju, kateri bolniki bodo ugodno odgovorili na specifična zdravila za PH, se zastavlja tudi pomembno vprašanje, ali nas pri odločanju o zdravljenju ne zavaja dosedanja definicija pljučne hipertenzije, sicer oblikovana na osnovi eksperimentalnih in kliničnih raziskav, a kljub vsemu arbitrarno (3).

Glede na mehanizem delovanja specifičnih zdravil namreč ni bistveno, kako visok tlak v pljučnem obtoku ima bolnik, ampak je odločilno, ali bolnik sodi v ozko skupino bolnikov, pri katerih je PH posledica procesov na pljučnih arterijah, na katere lahko pomembno vplivamo s specifičnimi zdravili, s čimer upočasnimo potek bolezni in bistveno izboljšamo prognozo.

Po dolgotrajnem razpravljanju vse od šestega simpozija o pljučni hipertenziji v Nici spomladi 2018 so strokovnjaki sklenili, da spremenijo definicijo PH, prenovijo klasifikacijo PH in spremenijo tudi odločanje o načinu zdravljenja s specifičnimi zdravili (4). Te novosti moramo nujno poznati, saj vplivajo na vse ravni odločanja, od odločanja na primarni ravni do odločanja na terciarni ravni.

NOVOSTI V DEFINICIJI PLJUČNE HIPERTENZIJE

Vse od prvega svetovnega simpozija o pljučni hipertenziji v Ženevi leta 1973 je veljala definicija, ki pljučno hipertenzijo opredeljuje kot stanje z invazivno izmerjenim srednjim tlakom v pljučni arteriji (angl. mean pulmonary arterial pressure, mPAP) ≥ 25 mmHg. Mejo so postavili arbitrarno zato, da diagnoze PH ne bi postavljali prehitro in da ne bi zajela tudi tistih redkih zdravih ljudi z mejno višjimi tlaki v pljučni cirkulaciji, ki nikoli ne zbolijo. In to kljub temu, da so v raziskavah dokazali, da normalen tlak v pljučni arteriji v mirovanju navadno ne preseže 15 mmHg in se s starostjo sicer lahko nekoliko poveča, a nikoli ne preseže 20 mmHg. Zato so

kot zgornjo normalno vrednost tlaka v pljučni arteriji določili vrednost 20 mmHg. Območje med 20 mmHg in 25 mmHg smo od tedaj obravnavali kot sivo cono, ki še v nobeni podskupini PH ni izpolnjevala meril za postavitev diagnoze (2,5).

Vendar je vse več raziskav dokazalo, da je tudi »mejno« povišana vrednost mPAP (20–25mmHg) povezana z večjo obolevnostjo in umrljivostjo in to ne samo pri oblikah PH, ki jih lahko zdravimo s specifičnimi zdravili, marveč tudi drugih skupinah PH (2,6,7). Zato se je predpostavilo, da lahko z zgodnjo uvedbo specifičnih zdravil (če so indicirana) že pri »mejno« zvišanih tlakih v pljučnem obtoku bistveno izboljšamo prognozo. To je bil začetek dialoga med vodilnimi strokovnjaki o novi definiciji PH, ki so jo sprejeli in objavili v letošnjem letu (4).

Po novi definiciji PH je meja določena pri vrednosti mPAP 20 mmHg, izmerjeni invazivno med desnostransko srčno kateterizacijo. Razdelitev na pokapilarno in prekapilarno ter kombinirano pokapilarno in prekapilarno PH v novi definiciji ni spremenjena. Vendar pa nova definicija poleg vrednosti mPAP in zagozditvenega tlaka (angl. pulmonary arterial wedge pressure, PAWP), ki je kazalnik tlaka v levem atriju in je zvišan samo pri pokapilarni PH, upošteva tudi upornost pljučnega žilja (angl. pulmonary vascular resistance, PVR).

Pri prekapilarni pljučni hipertenziji mPAP namreč poraste zaradi primarno povečane upornosti v pljučnih arterijah bodisi zaradi vazokonstrikcije in remodelacije žilne stene pljučnih arterij (idiopatsko ali v povezavi z nekaterimi boleznimi) bodisi zaradi zmanjšanja celokupnega preseka pljučnih arterij ob pljučnih boleznih. Pri pokapilarni PH zaradi levostranske prizadetosti srca mPAP poraste zaradi retrogradnega prenosa tlaka iz levega srca na pljučne vene in nato na pljučne arterije ter ne zaradi povečane upornosti v pljučnih arterijah, ki je normalna. Pri pokapilarni PH se upornost v pljučnih arterijah poviša samo, če ob povečanih pretokih skozi pljučne arterije pride do sekundarnih sprememb žilne stene (t. i. kombinirana pljučna hipertenzija) (Tabela 1) (1,4).

Tabela 1. Nova definicija pljučne hipertenzije (PH) (4).

Definicija	Značilnosti	Klinične skupine (klasifikacija v Tabeli 2)
prekapilarna PH	mPAP > 20 mmHg	1, 3, 4 in 5
	PAWP ≤ 15 mmHg	
	PVR ≥ 3 WU	
izolirana pokapilarna PH	mPAP > 20 mmHg	2 in 5
	PAWP > 15 mmHg	
	PVR < 3 WU	
kombinirana prekapilarna in pokapilarna PH	mPAP > 20 mmHg	2 in 5
	PAWP > 15 mmHg	
	PVR ≥ 3 WU	

Legenda: mPAP – srednji pljučni arterijski tlak (angl. mean pulmonary arterial pressure); PAWP – pljučni arterijski zagozditveni tlak (angl. pulmonary arterial wedge pressure); PVR – upornost pljučnih arterij (angl. pulmonary vascular resistance); WU – Woodove enote (angl. Wood units).

NOVOSTI V KLASIFIKACIJI IN ZDRAVLJENJU PLJUČNE HIPERTENZIJE

Tudi v prenovljeni, poenostavljeni klasifikaciji ostaja pet skupin pljučne hipertenzije, predstavljenih v Tabeli 2. Novost je bolj natančna razčlenitev prve skupine t. i. pljučne arterij-

ske hipertenzije, kateri je po novem dodana posebna podskupina vazoreaktivna PAH, ki se dolgoročno odziva na zdravljenje s kalcijevimi antagonisti. Pri teh bolnikih je namreč potek bolezni povsem drugačen in bolj ugoden kot pri ostalih iz te skupine. Nova podskupina, za katero še ne poznamo učinkovitih zdravil, je tudi PH z jasno prizadetostjo ven oz. kapilar, v katero uvrščamo tudi venookluzivno PH (4,8). Osnovni cilj nove klasifikacije PH je kategoriziranje s PH povezanih bolezni glede na skupne patofiziološke mehanizme, klinično sliko in hemodinamske parametre, na podlagi katerih opredelimo, ali je PH prekapilarna, pokapilarna ali kombinirana (Tabela 1) (4).

Tabela 2. Posodobljena klinična klasifikacija pljučne hipertenzije (PH) (4).

1. PLJUČNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA 1.1. idiopatska 1.2. dedna 1.3. PAH zaradi zdravil ali toksinov 1.4. PAH, pridružena 1.4.1. sistemskim vezivnotkivnim boleznim 1.4.2. okužbi z virusom HIV 1.4.3. portalni hipertenziji 1.4.4. prirojenim srčnim napakam 1.4.5. shistosomiaz 1.5. PAH z dolgoročnim odzivom na kalcijeve antagoniste 1.6. PAH z jasno prizadetostjo ven oz. kapilar 1.7. vztrajajoča pljučna hipertenzija novorojenčka
2. PLJUČNA HIPERTENZIJA ZARADI BOLEZNI LEVEGA SRCA 2.1. pljučna hipertenzija ob sistolični disfunkciji levega prekata 2.2. pljučna hipertenzija ob diastolični disfunkciji levega prekata 2.3. pljučna hipertenzija ob bolezni srčnih zaklopov 2.4. pljučna hipertenzija ob prirojenih oz. pridobljenih boleznih, ki povzročajo pokapilarno PH
3. PLJUČNA HIPERTENZIJA ZARADI BOLEZNI PLJUČ IN/ALI HIPOKSIJE 3.1. pljučna hipertenzija ob obstruktivnih pljučnih boleznih 3.2. pljučna hipertenzija ob restriktivnih pljučnih boleznih 3.3. pljučna hipertenzija ob drugih pljučnih boleznih z mešanim restriktivnim in obstruktivnim vzorcem 3.4. hipoksija brez pljučne bolezni 3.7. pljučna hipertenzija zaradi razvojnih bolezni pljuč
4. PLJUČNA HIPERTENZIJA ZARADI OBSTRUKCIJE PLJUČNIH ARTERIJ 4.1. kronična trombembolična pljučna hipertenzija 4.1. druge obstrukcije pljučne arterije
5. PLJUČNA HIPERTENZIJA Z NEJASNIMI IN ALI VEČFAKTORSKIMI MEHANIZMI 5.1. pljučna hipertenzija, povezana s krvnimi boleznimi 5.2. pljučna hipertenzija ob sistemskih boleznih in presnovnih motnjah 5.3. drugi mehanizmi 5.4. pljučna hipertenzija ob kompleksnih srčnih napakah

Klasifikacijo PH moramo dobro poznati, saj je ključna za odločanje o načinu obravnave bolnikov s PH. Predvsem moramo vedeti, da so vsa specifična zdravila za PH učinkovita samo pri prekapilarni PH iz skupine 1 (podskupine 1.1–1.4.), tj. idiopatski PAH, dedni PAH in pri PAH, pridruženi z drugimi boleznimi. Ker pri teh oblikah PAH nova definicija PH pomembno vpliva

na odločitev o zdravljenju, pričakujemo, da se bo ob zgodnejšem uvajanju specifičnih zdravil število bolnikov, ki se zdravijo s specifičnimi zdravili, povečalo za približno 10 %. Vendar pa se bo s tem bistveno izboljšala napoved izida bolezni, zlasti v skupini bolnikov s PAH, ki je pridružena sistemskim vezivnotkivnim boleznim (3,6).

V tej ozki skupini bolnikov na potek bolezni in napoved izida bolezni ugodno vpliva ne le zgodnje zdravljenje, ampak tudi zgodnja uvedba kombinacije specifičnih zdravil. Po novem algoritmu zdravljenja že ob postavitvi diagnoze ocenimo tveganje smrtnosti v prvem letu ter predpišemo kombinacijo specifičnih zdravil iz skupine inhibitorjev endotelina in poti dušikovega oksida pri vseh bolnikih, razen pri podskupinah, opisanih v Tabeli 3. Predpišemo samo dokazano učinkovite kombinacije inhibitorjev endotelinskih receptorjev, bodisi z inhibitorji fosfodiesteraze PDE5 ali z riociguatom. Ob odsotnosti odziva na začetno zdravljenje ali ob zelo visokem tveganju smrtnosti že v začetku, uvedemo tudi zdravilo iz skupine prostaciklinov in razmislimo o morebitni presaditvi pljuč (9).

Tabela 3. Potencialna vloga monoterapije pri posebnih podskupinah pljučne arterijske hipertenzije (PAH)*.

1.	IPAH, HPAH in z zdravili povzročena PAH s pozitivnim vazoreaktivnim testom in funkcijskim razredom WHO I/II ob hemodinamskem izboljšanju, ki se vzdržuje vsaj eno leto po uvedbi inhibitorjev kalcijevih kanalčkov.
2.	Dolgotrajno zdravljeni bolniki s PAH, ki so na monoterapiji stabilni (več kot 5 let do 10 let) in imajo še vedno nizko tveganje PAH.
3.	Bolniki z idiopatsko ali dedno PAH, ki so starejši od 75 let ali imajo številne dejavnike za srčno popuščanje z ohranjeno iztisno frakcijo (HFpEF), kot so visok krvni tlak, sladkorna bolezen, koronarna srčna bolezen, atrijska fibrilacija in debelost.
4.	Bolniki z veliko verjetnostjo venookluzivne bolezni ali pljučne kapilarne hemangiomatoze.
5.	Bolniki s PAH v povezavi s HIV ali portalno hipertenzijo ali nekorigiranimi srčnimi napakami, saj niso bili vključeni v raziskave, v katerih so primerjali začetno kombinacijsko zdravljenje z začetno monoterapijo.
6.	Bolniki z zelo blago obliko PAH (funkcijski razred WHO I, PVR 3–4 WU, mPAP < 30 mmHg, normalna funkcija desnega ventrikla, ocenjena z ultrazvočno preiskavo srca).
7.	Kombinacijsko zdravljenje ni dostopno ali je kontraindicirano (npr. pri hudih okvarah jeter).

Opomba: *Pri vseh ostalih bolnikih pride v poštev že izhodiščno kombinirano zdravljenje.

Po patofiziologiji se PAH iz skupine 1 približuje kronična trombembolična PH iz skupine 4 (podskupina 4.1.), pri kateri prav tako kot pri prvi skupini pride v poštev zdravljenje s specifičnimi zdravili za pljučno hipertenzijo. Pred tem vedno presodimo, ali je bolnika mogoče operirati. Metoda izbire je pljučna endarterektomija. Če je uspešna, lahko omogoči popolno normalizacijo tlakov v pljučnem obtoku, zato bolnik za preprečevanje ponovitve bolezni potrebuje samo antikoagulacijsko zdravljenje. Če PH po operaciji vztraja ali če bolnika ni mogoče operirati, je indicirana uvedba riociguata, ki je zaenkrat edino dokazano učinkovito specifično zdravilo tudi v tej skupini. Pri napredovalih stanjih ga izjemoma kombiniramo z zdravili iz drugih dveh skupin, predvsem kot premostitev oziroma podaljšanje časa do presaditve pljuč. Pri neoperabilnih bolnikih je dobrodošla novost balonska razširitev pljučnih arterij, s katero lahko prav tako pomembno izboljšamo potek bolezni (10,11). Oba posega sta zahtevna in ju še vedno opravljajo samo v nekaterih centrih po svetu, za naše bolnike na Univerzitetni kliniki AKH Dunaj v Avstriji.

Za najpogostejše oblike pljučne hipertenzije iz skupine 2 (ob boleznih leve strani srca) in skupine 3 (ob pljučnih boleznih) ter za bolnike iz skupine 5 (ob nepojasnenih ali kombiniranih mehanizmih) še vedno velja, da zdravimo samo osnovno bolezen in dovolj zgodaj uvedemo

podporno zdravljenje desnostranskega srčnega popuščanja, vključno s trajnim zdravljenjem s kisikom na domu pri bolnikih v napredovali bolezni s kronično dihalno odpovedjo (4,12,13). Ob tem moramo prepoznati bolnike z večjo PH, kot bi jo pričakovali glede na osnovno bolezen, saj za njih potekajo intenzivne raziskave o novih načinih zdravljenja. Morda bodo odkrili tudi podskupine bolnikov z novimi fenotipi, ki se bodo odzivali na obstoječa specifična zdravila, predvsem v skupini 2 (ob pljučnih boleznih), a je dokazov o učinkovitosti zaenkrat še premalo, da bi zdravljenje že lahko priporočili (13). Zato moramo tudi vse bolnike iz skupin 2, 3 in 5, ki imajo PH večjo od pričakovane glede na osnovno bolezen, obravnavati na terciarni ravni v ambulantni za pljučno hipertenzijo, seveda ob sodelovanju vseh ostalih ravni.

Za boljši potek bolezni pri vseh skupinah bolnikov s pljučno hipertenzijo je ključen tudi zdrav življenjski slog z nefarmakološkimi ukrepi, ki preprečujejo poslabšanja. Ti vključujejo zdravo in manj slano prehrano, omejen vnos tekočin ter izogibanje (pre)velikim telesnim in duševnim obremenitvam tako doma kot na delovnem mestu. Ob tem je neizogibno tudi ohranjanje telesne kondicije in dobrega duševnega počutja. Napoved izida bolezni dokazano izboljšamo tudi z vodenjo rehabilitacijo, pri čemer pazimo, da bolnik nikoli ne preseže praga, nad katerim je telesna dejavnost zaradi preobremenitev celo škodljiva (1).

POMEN NOVOSTI V OBRAVNAVI BOLNIKOV S PLJUČNO HIPERTENZIJO OD PRIMARNE DO TERCIARNE RAVNI

Na primarni ravni

Vloga družinskega zdravnika je zgodnje odkrivanje suma na pljučno hipertenzijo pri osebah, ki se vračajo s simptomi nesorazmerne dispneje ob naporu in v kasnejši fazi tudi v mirovanju. Osrednja presejalna preiskava, na katero lahko bolnika napoti že družinski zdravnik, je ultrazvočna preiskava srca v terciarni ustanovi (1). Družinske zdravnike o pljučni hipertenziji redno seznanjamo na simpozijih in kongresih, izdelali pa smo tudi algoritem, ki jim pomaga pri odločanju o ustreznem nadaljnjem ukrepanju (priložen zborniku). Po postavitvi diagnoze PH je ključno, da družinski zdravnik prepozna morebitno poslabšanje bolezni in bolnika čim prej napoti na sekundarno in terciarno raven ter da bolnika spremlja, prepozna morebitne neželene učinke zdravljenja in ima nadzor nad podpornim zdravljenjem desnostranskega srčnega popuščanja (14).

Na sekundarni ravni

Za odločanje o nadaljnji obravnavi je ključno, da znanje o diagnosticiranju in klasificiranju pljučne hipertenzije osvojijo tudi specialisti (internisti). Zato smo izdelali poseben algoritem za interniste, ki je v registru zdravil na voljo v interaktivni obliki in jih vodi od najpogostejših do najbolj redkih oblik pljučne hipertenzije ter svetuje dodatno diagnosticiranje in nadaljnjo obravnavo (pisna oblika priložena zborniku). Vsi bolniki z nesorazmerno hudo pljučno hipertenzijo, ki je ne moramo pojasniti s pridruženimi boleznimi, potrebujejo nadaljnjo terciarno obravnavo. Določene podskupine teh bolnikov bodo v prihodnosti verjetno deležne dodatnega zdravljenja, zato jih redno spremljamo na terciarni ravni (1). Sekundarna raven je pomembna tudi zaradi bolnišničnega zdravljenja poslabšanj desnostranskega srčnega popuščanja ali drugih zapletov, seveda v sodelovanju z lečečimi specialisti (15).

Na terciarni ravni

Ker je prekapilarna PH redka bolezen, diagnosticiranje in zdravljenje sodita na terciarno raven. V večini raziskav poudarjajo koristnost zgodnjega večtirnega zdravljenja, zato bolnike redno spremljamo ambulantno in ob potrebi po kontrolnih invazivnih meritvah pljučnih tla-

kov ali drugih invazivnih preiskavah tudi v bolnišnici (16). Bolnike s kronično trombembolično pljučno hipertenzijo redno obravnavamo na konzilijih v univerzitetni bolnišnici na Dunaju (nem. Allgemeines Krankenhaus, AKH) glede smiselnosti operativnega ali interventnega zdravljenja. Če zdravljenje z zdravili ni učinkovito, bolnike predstavimo glede na diagnozo za presaditev pljuč, zelo redko za presaditev pljuč in srca oz. za presaditev srca (17). Na terciarni ravni specifična zdravila za PH odobri komisija za pljučno hipertenzijo. Veseli smo, da lahko slovenskim bolnikom ponudimo praktično vsa zdravila, ki so na voljo v razvitih evropskih državah in drugje v razvitem svetu.

ZAKLJUČEK

Pljučna hipertenzija je redka bolezen, ki jo pogosto spregledamo ali jo odkrijemo prepozno. Z novo definicijo pljučne hipertenzije lahko odkrijemo tiste bolnike s hitro napredujočo boleznijo in slabo napovedjo izida bolezni, ki jim izjemno koristi zgodnje večtirno zdravljenje s specifičnimi zdravili. Diagnosticiranje in uvedba specifičnih zdravil za pljučno hipertenzijo sodita na terciarno raven, a zahtevata tesno sodelovanje s specialisti na sekundarni ravni in z družinskimi zdravniki na primarni ravni. Pri tem moramo poskrbeti tudi za ustrezno izobraževanje zdravnikov na primarni ravni, da bomo čim več bolnikov odkrili v zgodnji fazi te hude in le v redkih primerih povsem ozdravljive bolezni.

LITERATURA

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. »2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)«. *Eur Heart J* 2016;37: 67–119.
2. Hoeper MM, Humbert M. The new haemodynamic definition of pulmonary hypertension: evidence prevails, finally! *Eur Respir J* 2019; 53; 1900038.
3. Humbert M, Farber HW, Ghofrani HA, Benza RL, Busse D, Meier C, et. al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1802004.
4. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et. al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53:1801913.
5. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009;34:888–94.
6. Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, Denton CP, Coghlan JP. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. *Arthr Rheum* 2013; 65:1074–84.
7. Assad TR, Maron BA, Robbins IM, Xu M, Huang S, Farmer-Eger EH, et al. Prognostic effect and longitudinal hemodynamic assessment of borderline pulmonary hypertension. *JAMA Cardiol* 2017;2:1361–8.
8. Salobir B. Pljučna hipertenzija: klasifikacija, zdravljenje. In: Drešček M, ed. XIX Kokaljevi dnevi. Zbornik prispevkov. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine SZD; 2019. p. 79–89.
9. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, et. al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53; 1801889.
10. Mlakar P, Salobir B. Kronična tromboembolična pljučna hipertenzija: novosti v zdravljenju. In: Fras Z, Možina H, eds. 17. Sodobna interna medicina. Zbornik predavanj. Ljubljana: Katedra za interno medicino; 2017. p.50–2.
11. Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2014;130:508–18.
12. Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, et. al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801897.
13. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, et. al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J* 2019; 53; 1801914.
14. Mlakar P. Diagnostični postopek pri pljučni hipertenziji in uporaba interaktivnega algoritma. In: Drešček M, ed. XIX Kokaljevi dnevi. Zbornik prispevkov. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine SZD; 2019. p.95–101.
15. Rubin LJ, Rich S. Medical management. In: Rubin L, Rich S, eds. Primary pulmonary hypertension. New York: Marcel Dekker; 1997. p.271–86.
16. Post MC, van der Wall EE. Pulmonary hypertension: the importance of a multidisciplinary approach. *Neth Heart J* 2016;24:369–71.
17. Toyoda Y, Thacker J, Santos R, Nguyen D, Bhamra J, Bermudez C, et. al. Long-term outcome of lung and heart-lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1116–22.

CEPLJENJE KRONIČNIH PLJUČNIH BOLNIKOV

Vaccination of patients with chronic pulmonary diseases

KATARINA OSOLNIK

IZVLEČEK

Bolniki s kroničnimi pljučnimi boleznimi, ki vključujejo kronično obstruktivno pljučno bolezen (KOPB), astmo, bronhiektazije in kronične intersticijske pljučne bolezni (idiopatsko pljučno fibrozo, ekstrinzični alergijski bronhoalveolitis, sarkoidozo), so posebej občutljivi na virusne in bakterijske okužbe. Te so najpomembnejši vzrok akutnih poslabšanj osnovne bolezni, ki vodijo v nujno bolnišnično zdravljenje, napredovanje osnovnih bolezni in celo smrti. Z učinkovitim cepljenjem proti gripi in pnevmokoku bi lahko nevarnost zaradi okužb pomembno zmanjšali. Cepljenje proti pnevmokoku se je izkazalo kot koristno predvsem v skupini starejših bolnikov, ki so imeli poleg pridruženih bolezni tudi kronično pljučno bolezen. Ker je pnevmokokna pljučnica pogost zaplet okužbe z virusom influence, zlasti pri kroničnih pljučnih bolnikih, moramo pozornost usmeriti na obe cepljenji hkrati. Ker je prenizka precepljenost za gripo in pnevmokok pri bolnikih s kroničnimi pljučnimi boleznimi pomemben problem, moramo bolnike s kroničnimi pljučnimi boleznimi ozaveščati glede odločilnega pomena cepljenja pri preprečevanju okužb.

Ključne besede: kronične pljučne bolezni, cepljenje, influenza, pnevmokok.

ABSTRACT

Patients with chronic pulmonary diseases: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, bronchiectasis, chronic interstitial diseases (idiopathic pulmonary fibrosis, hypersensitivity pneumonitis, sarcoidosis) are at higher risk for viral and bacterial infections. Viral and bacterial pulmonary infections are major causes of exacerbations, hospitalization, disease progression, and mortality in these patients. Influenza and pneumococcal infections are important contributors to community-acquired pneumonia (CAP) and acute exacerbations in COPD patients, and pneumococcal and influenza vaccinations together may have an additive preventive effect. Influenza and pneumococcal vaccine coverage and awareness are low in our country and need to be improved. Respiratory physicians need to communicate the benefits of vaccination more effectively to their patients who suffer from chronic respiratory diseases.

Keywords: chronic pulmonary diseases, vaccination, influenza, Streptococcus pneumoniae.

UVOD

Bolniki s kroničnimi pljučnimi boleznimi imajo zmanjšani lokalno in sistemsko imunsko odpornost (1). V večini gre za starejše bolnike z več pridruženimi boleznimi, npr. srčno-žilnimi boleznimi, sladkorno boleznijo, metabolnim sindromom, osteoporozo, kronično anemijo in rakavimi boleznimi, kar vodi v večjo ogroženost zaradi okužbe z virusom influence in okužbe s pnevmokoki.

Pljučnica je eden najpogostejših vzrokov sprejema v bolnišnico in predstavlja največji delež akutnih sprejemov med pljučnimi bolniki.

Najpogostejši povzročitelj pljučnice domačega okolja je pnevmokok. Za pnevmokokno pljučnico zbolijo predvsem starejši ljudje. Vedeti moramo, da pljučnica pri starejših s pridruženimi boleznimi poteka v težji obliki, da je zdravljenje počasnejše in da ga pogosto spremljajo zapleti (3).

NAŠE IZKUŠNJE

V raziskavi smo pregledali podatke o umrlih bolnikih v UKPA Golnik v sezoni 2018/19, ki so prebolevali tudi akutno okužbo z virusom influence. V tem času smo v UKPA Golnik zdravili 298 bolnikov z gripo, izmed katerih je 20 (6,7 %) bolnikov umrlo. Med njimi je bilo 12 moških in 8 žensk s povprečno starostjo 75,1 leta (60 let najmlajša bolnica, 89 let najstarejši bolnik).

Devet bolnikov je bilo nekadilcev, devet bivših kadilcev in en aktivni kadilec, za enega bolnika pa podatka o kajenju ni bilo na voljo. Ena bolnica (najmlajša) ni imela nobene pridružene bolezni, 12 bolnikov pa je imelo pridruženo eno pljučno bolezen ali več (5 bolnikov kronično obstruktivno bolezen, 3 bolniki intersticijsko pljučno bolezen, 2 bolnika astmo, 2 bolnika OSAS, 2 bolnika parezo prepone, 1 bolnik pljučno embolijo, 1 bolnik pljučno hipertenzijo, 1 bolnik bronhiektazije in imunsko pomanjkljivost, 1 bolnik malignom pljuč). Osem bolnikov se je v času prebolevanja gripe zdravilo s sistemskimi glukokortikoidi, vsi zaradi pridružene pljučne bolezni.

Vsi bolniki, razen ene bolnice, so imeli pridruženo eno ali več nepljučnih bolezni: 15 bolnikov arterijsko hipertenzijo, 9 bolnikov sladkorno bolezen, 7 bolnikov srčno popuščanje, 4 bolniki ishemično bolezen srca, 4 bolniki možganskožilno kap, 3 bolniki nevrološke bolezni (epilepsija, Parkinsonova bolezen in Guillain-Barréjev sindrom), 2 bolnika hipotirozo in 1 bolnik limfom s posledično hipogamaglobulinemijo in kaheksijo.

Pri vseh bolnikih smo med bolnišničnim zdravljenjem ugotavljali dihalno insuficienco. Sedem bolnikov smo intubirali in mehansko predihavali do smrti, štiri bolnike pa smo predihavali neinvazivno.

Petnajst bolnikov se je zdravilo zaradi bakterijske pljučnice, ki je sledila okužbi z virusom gripe, samo pri dveh bolnikih pa je bil vzrok pljučnice pnevmokok.

Pnevmokokna okužba je okužbi z virusom gripe sledila le pri dveh bolnikih. Pnevmokokna pljučnica je bila vzrok smrti pri najmlajši bolnici brez pridruženih bolezni, pnevmokokna sepsa in pljučnica pa sta bili vzrok smrti tudi pri bolniku brez pridružene pljučne bolezni ob sicer pomembnih drugih pridruženih boleznih (arterijska hipertenzija, benigna hipertrofija prostate, ishemična bolezen srca, vstavljena biološka srčna zaklopka).

Pri preostalih 12 bolnikih je bila vzrok smrti odpoved dihal, pri petih bolnikih odpoved srca, pri enem bolniku pa ishemična okvara osrednjega živčnega sistema, ki je bila posledica oživiljanja.

Za nobenega od bolnikov nismo imeli podatka, da bi bil cepljen – ne proti gripi ne proti pnevmokoku.

RAZPRAVLJANJE

Na podlagi zaporednega retrogradnega analiziranja poteka diagnosticiranja in zdravljenja bolnikov s pljučnico domačega okolja, sprejetih v UKPA Golnik, ugotavljamo, da:

- v bolnišnico zaradi pljučnice domačega okolja sprejemamo predvsem starejše bolnike;
- je več kot polovica bolnikov napotenih iz urgentnih ambulant;
- je delež napotenih bolnikov iz specialističnih pulmoloških ambulant približno enak deležu napotitev iz ambulant družinskih zdravnikov.

Pri starejših bolnikih s pridruženimi boleznimi pljučnica poteka v težji obliki, zdravljenje pa je počasnejše in ga pogosteje spremljajo zapleti.

Umrljivost zaradi pljučnice je razmeroma visoka, saj pri bolnikih, ki se zaradi hude pljučnice zdravijo v bolnišnici, znaša kar 10–20 %. Zaradi zelo težke oblike pnevmokokne pljučnice, ki privede do septičnega šoka, neodzivnega na zdravljenje, lahko umrejo tudi mladi bolniki, čeprav redko. Smrtnost je neprimerno večja med starejšimi bolniki s pljučnico, predvsem zaradi oslabelega imunskega sistema in pridruženih bolezni.

Vsem starejšim od 65 let, in kroničnim bolnikom zato priporočamo cepljenje proti pnevmokoknim okužbam, s katerim preprečimo pljučnice s sepsa in zapleti.

V ZDA je proti pnevmokoknim okužbam cepljenih več kot 75 % starejših od 65 let. V Sloveniji je delež cepljenih bistveno prenizek. O cepljenju moramo razmišljati že jeseni, pred začetkom sezone okužb dihal. Cepljenje proti pnevmokoku je smiselno ob cepljenju proti gripi, saj tedaj bolniki navadno niso v fazi akutnega poslabšanja bolezni (3). S cepljenjem kroničnih pljučnih bolnikov s protipnevmokoknim cepivom želimo spodbuditi učinkovit protipnevmokokni protitelesni in lokalni (mukozni) imunski odgovor.

Pri diagnosticiranju akutnega poslabšanja kroničnih pljučnih bolezni je zelo pomembno, da prepoznamo, ali gre pri bolniku resnično za poslabšanje še neprepoznane bolezni ali morda za drugo bolezen, ki se kaže z enakimi simptomi in znaki. Za pravilno odločanje so bistvene pomena natančna anamneza, ki naj upošteva tudi znana dejstva s prejšnjih zdravniških obravnav, natančno klinično stanje in smiselno indiciranje preiskav.

ZAKLJUČEK

Bolniki s kroničnimi pljučnimi boleznimi imajo zmanjšano lokalno in sistemsko imunsko odpornost. Večina bolnikov s kroničnimi pljučnimi boleznimi so starejši bolniki s številnimi pridruženimi boleznimi, npr. s srčno-žilnimi boleznimi, sladkorno boleznijo, metabolnim sindromom, osteoporozo, kronično anemijo in rakavimi boleznimi, zato jih okužbe z virusom influence kot okužbe s pnevmokoki še posebej ogrožajo. Posebno pozornost moramo torej nameniti bolnikom s kroničnimi pljučnimi boleznimi, ki se zdravijo s sistemskimi glukokortikoidi, ter jih pred uvedbo zdravljenja izrecno opozoriti na tveganje okužb in jim priporočiti cepljenje proti gripi in proti pnevmokoku (4).

LITERATURA

1. Sanei F, Wilkinson T. Influenza vaccination for patients with chronic obstructive pulmonary disease: understanding immunogenicity, efficacy and effectiveness. *Ther Adv Respir Dis* 2016;10:349–67.
2. Bekkat-Berkani R, Wilkinson T, Buchy P, Dos Santos G, Stefanidis D, et al. Seasonal influenza vaccination in patients with COPD: a systematic literature review. *BMC Pulm Med* 2017;17:79.
3. Berical AC, Harris D, Dela Cruz CS, Possick JD. Pneumococcal Vaccination Strategies: An Update and Perspective. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:933–44.
4. Froes F, Roche N, Blasi F. Pneumococcal vaccination and chronic respiratory diseases. *Int J COPD* 2017;12:3457–68.



9/

REVMATOLOGIJA

IgA-VASKULITIS

IgA vasculitis

JAKA OSTROVRŠNIK¹, ALOJZIJA HOČEVAR^{1,2}

IZVLEČEK

IgA-vaskulitis (IgAV) uvrščamo med imunskokompleksne drobnožilne vaskulitise. Je najpogostejši vaskulitis pri otrocih, s pojavnostjo 5,1 primera na 105 odraslih pa se uvršča med pogoste sistemske vaskulitise tudi pri odraslih. Diagnozo postavimo na podlagi klinične slike in biopsije kože, pri čemer nam pomagajo razvrstitvena merila EULAR/PRINTO/PRESS. Za IgA-vaskulitis je značilna prizadetost kože, sklepov, prebavil in ledvic. V akutni fazi bolezni bolnika ogrožata predvsem težja prizadetost prebavil in ledvic. Hujši potek najbolje napovedujeta generalizirana purpura pri kadilcu in anamneza novonastalih bolečin v trebuhu. Pri blagi obliki običajno diferencialno zdravljenje ni potrebno, pri težjem poteku pa sta potrebni sistemsko zdravljenje z glukokortikoidi (odmerek je odvisen od resnosti klinične slike) in morebitno dodatno imunomodulatorno zdravljenje. Ob prisotnosti dejavnikov tveganja težjega poteka bolezni moramo bolnika skrbno slediti. Napotitev na specialistično raven je indicirana pri bolniku z nekrotizirajočo purpuro, prizadetostjo prebavil ali jasno prizadetostjo ledvic.

Ključne besede: vaskulitis, IgA-vaskulitis, Henoch-Schönlein, patogeneza, klinična slika, zdravljenje.

ABSTRACT

IgA vasculitis (IgAV) is an immune complex small-vessel vasculitis. It is the most common vasculitis in children and with the incidence of 5,1 cases /105 adults also a common in adults. Diagnosis is set on the basis of clinical picture and skin biopsy, with the help of EULAR/PRINTO/PRESS classification criteria. IgAV typically affects skin, joints, gastrointestinal tract (GIT) and kidneys. In the acute phase severe GIT and renal involvement are the most worrisome. Generalized purpura in smoker and history of newly developed abdominal pain seem to be the best predictors of severe IgAV course. In case of mild disease usually no systemic treatment is needed, however, in case of severe disease systemic glucocorticoid (dosage is depended on the severity of presentation) and additional immunomodulatory therapy is needed. A close follow up is recommended in patients with risk factors for severe IgAV. Referral to specialist care is recommended in case of necrotizing purpura, GIT or clear renal involvement.

Keywords: vasculitis, IgA vasculitis, Henoch-Schönlein, pathogenesis, clinical picture, treatment.

UVOD

IgA-vaskulitis (IgAV, tudi Henoch-Schönleinova purpura) v skladu s sklepi konference Chapel Hill soglasno uvrščamo med sistemske drobnožilne vaskulitise. Ime izvira iz njene temeljne lastnosti, prevladujočih depozitov imunoglobulina A (IgA) v steni arteriol, kapilar in postkapilarnih venul. Za IgAV je značilna prizadetost kože, sklepov, prebavil in ledvic (1).

IgAV je najpogostejši vaskulitis pri otrocih (2). S pojavnostjo 5,1 primera/105 odraslih se uvršča tudi med pogoste sistemske vaskulitise pri odraslih (3).

PATOGENEZA

Natančne etiopatogeneze IgAV ne poznamo. Poleg genetskega ozadja so pomembni tudi zunanji sprožilci, kot so okužbe, zdravila in cepljenje. Pri odraslih opisujejo tudi možnost povezave z malignomi. IgA ima v patogenezi vaskulitisa osrednjo vlogo, saj se veže na endotelne celice in nevtrofilne granulocite (bodisi preko antigenov na površini celic bodisi preko receptorja za imunoglobulin IgA) ter jih aktivira. Aktivacija celic sproži izločanje različnih provnetnih molekul, citokinov in kemokinov ter aktivacijo alternativne in lektinske poti komplementa. Končno okvaro žilne stene naj bi posredovali nevtrofilni granulociti preko oksidativnega izbruha, netoze in mehanizmov celične citotoksičnosti, odvisne od protiteles, ter od komplementa (4).

KLINIČNA SLIKA

Kožna prizadetost se kaže s tipno purpuro ali petehialnim izpuščajem. Purpura, ki je najpogostejše tudi prvi znak bolezni, je lahko nekrotizirajoča in redkeje preide tudi v bulozno obliko. Lahko je zamejena (pod višino pasu, tj. na spodnje ude in glutealni del) ali generalizirana (s spremembami tudi po trupu, rokah in obrazu). Sprva lokalizirana purpura lahko v poteku napreduje v generalizirano. V 10 % se bolezen prične s težavami v sklepih (artritis in artralgijs) (5).

Pri visceralni prizadetosti so najpogostejše prizadeti prebavila in ledvice. Analiza podatkov naše skupine bolnikov z IgAV je pokazala, da generalizirana purpura, kajenje ter povečano razmerje med nevtrofilnimi granulociti in limfociti v periferni krvi ($> 3,5$) napovedujejo razvoj prizadetosti prebavil in ledvic.

Prizadetost prebavil se kaže z difuznimi, količnimi bolečinami v trebuhu (ishemična bolečina), s prikrito ali manifestno krvavitvijo iz prebavil ter z drisko in bruhanjem. Redka zapleta sta predrtje črevesne stene in ileus. Prizadetost prebavil je prvi znak bolezni pri približno 10 % bolnikov (5).

Ledvična prizadetost se kaže s hematurijo in proteinurijo. Hematurija je praviloma blaga – mikrohematurija, redkejša je makrohematurija. Pogosto jo spremlja blaga proteinurija (dnevna proteinurija < 1 gram). Sliko akutnega nefritičnega sindroma in nefrotičnega sindroma ima približno 15 % odraslih. Ledvična prizadetost praviloma ni prvi znak bolezni, ampak se lahko pojavi šele čez več tednov (celo čez 3 mesece).

Redkejša manifestacije bolezni so orhitis, prizadetost srca (miokarditis) in prizadetost pljuč (difuzna alveolna krvavitev) (5).

Bolezen tako pri otrocih kot tudi pri odraslih poteka z relapsi. Kožna purpura se ponovi pri približno 15 % odraslih bolnikov, v 2–3 % pa je ob ponovitvi IgAV prisotna tudi visceralna prizadetost. Pri približno tretjini bolnikov vztraja blaga eritrociturija (6).

POSTAVITEV DIAGNOZE

Diagnostičnih meril za IgAV ni. Pri postavitvi diagnoze so nam v pomoč razvrstitvena merila EULAR/PRINTO/PRES iz leta 2010 (Tabela 1). Na KO za revmatologijo vsem bolnikom s sumom na kožni vaskulitis opravimo biopsijo kože za histološko potrditev bolezni (7,8).

Tabela 1. EULAR/PRINTO/PRES 2010 klasifikacijska merila za IgA-vaskulitis (7).

• purpura/petehije IN
• 1 od 4 meril:
○ bolečine v trebuhu
○ artritis/artralgie
○ ledvična prizadetost
○ histološko potrjen levkocitoklastični vaskulitis z IgA-depoziti

NAPOVEDNI DEJAVNIKI TEŽJEGA POTEKA BOLEZNI

IgAV pri odraslih neredko poteka težje in se lahko konča tudi smrtno. V akutni fazi bolnika ogrožata predvsem težja prizadetost prebavil (krvava driska, predrtje črevesja, ileus) in ledvic (akutni nefritični ali nefrotični sindrom). V naši kohorti bolnikov z IgAV smo težji potek bolezni zabeležili pri petini bolnikov. Ugotovili smo, da ga najbolje napovedujeta generalizirana purpura pri kadičlu (aktivnem ali preteklem) in anamneza novonastalih bolečin v trebuhu. Bolnike z dejavniki tveganja za težji potek bolezni posebej skrbno spremljamo (8).

ZDRAVLJENJE

Pristop k zdravljenju je odvisen od klinične slike. Pri nenekrotizirajoči purpuri in blažji ledvični prizadetosti (blaga mikroeritrija in/ali blaga proteinurija, tj. dnevna proteinurija < 1 gram, stabilno ledvično delovanje) običajno diferencialno sistemsko zdravljenje ni potrebno. Za nenekrotizirajočo kožno purpuro zadošča lokalni glukokortikoid. Pri nekrotizirajoči purpuri predpišemo srednji odmerek sistemskega glukokortikoida. Artralgie in artritis lahko blažimo z nesteroidnim protivnetnim zdravilom, če za njegov predpis ni zadržkov. Če ugotovimo prizadetost prebavil ali ima bolnik izrazitejšo ledvično prizadetost (proteinurija > 1 gram, akutni nefritični sindrom, nefrotični sindrom), vedno predpišemo sistemski glukokortikoid, njegov odmerek pa prilagodimo resnosti oziroma teži klinične slike. Pri težjem poteku bolezni (hujša prizadetost prebavil, akutni nefritični ali nefrotični sindrom, prizadetost pljuč, prizadetost srca) vzdravljenje uvedemo dodatna imunomodulatorna zdravila (najpogostejše ciklofosfamid). Bolnike s prizadetostjo visceralnih organov na začetku praviloma zdravimo v bolnišnici (5).

Pri odraslih bolnikih se ob IgAV in njegovem zdravljenju lahko poslabšajo pridružene bolezni (npr. srčno popuščanje zaradi akutnega nefritičnega sindroma, upočasnjeno celjenje razjed pri hkratni periferni žilni bolezni, ob vnetju in zaradi zdravljenja z glukokortikodi iztirjena sladkorna bolezen itd.), kar prav tako vpliva na izid bolezni.

PREDLAGANA OBRAVNAVA V AMBULANTI DRUŽINSKEGA ZDRAVNIKA

Pri bolniku z novonastalo kožno purpuro ocenimo njeno razsežnost (generalizirana ali lokalizirana) in prisotnost nekroz oz. razjed na koži. Bolnika vprašamo o novonastalih bolečinah v trebuhu, morebitni prisotnosti sveže krvi pri odvajanju blata in o odvajanju krvavega urina.

Spremljamo hemogram z diferencialno krvno sliko ter vrednosti retentov (sečnina, kreatinin), kalija in urina.

Bolnika z nenekrotizirajočo purpuro ter odsotnimi simptomi in znaki prizadetosti visceralnih organov lahko spremljamo ambulantno na primarni ravni. Pri tem smo pozorni na prisotnost oz. pojav dejavnikov tveganja za razvoj prizadetosti prebavil in ledvic. Bolnike z njimi še posebno skrbno sledimo. Vse bolnike opozorimo, da ob spremembi v klinični sliki (tj. pojav razjed po koži, bolečine v trebuhu, krvava driska ali krvav urin) takoj odidejo na ambulantni kontrolni pregled. Zavedati se moramo, da prizadetost ledvic lahko kasni, zato prvih nekaj tednov redno spremljamo urin.

Pri bolniku z nekrotizirajočo purpuro, prizadetostjo prebavil ali jasno prizadetostjo ledvic je indicirana napotitev na specialistično raven – praviloma k specialistu revmatologu v urgentno revmatološko ambulantno oziroma v primeru akutne in hitronapredujoče ledvične okvare oz. potrebe po nadomestnem zdravljenju s hemodializo k specialistu nefrologu. Pri obravnavi bolnika s sliko akutnega abdomna oziroma težjo prizadetostjo prebavil običajno sodelujeta tudi gastroenterolog in abdominalni kirurg.

ZAKLJUČEK

IgA-vaskulitis je eden najpogostejših sistemskih vaskulitisov v odraslosti. Poteka lahko nezapleteno ali s hudimi, življenje ogrožajočimi zapleti. S pravočasno prepoznavo in ustreznim zdravljenjem lahko zaplete uspešno obvladamo.

LITERATURA

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1–11.
2. Píram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:171–8.
3. Hočevar A, Rotar Z, Ostrovršnik J, Jurcic V, Vizjak A, Dolenc Voljc M, et al. Incidence of IgA vasculitis in the adult Slovenian population. *Br J Dermatol* 2014;171:524–7.
4. Heineke MH, Ballering AV, Jamin A, Ben Mkaddem S, Monteiro RC, Van Egmond M. New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura). *Autoimmun Rev* 2017;16:1246–53.
5. Audemard-Verger A, Pillebout E, Guillevin L, Thervet E, Terrier B, et al. IgA vasculitis (Henoch-Shonlein purpura) in adults: Diagnostic and therapeutic aspects. *Autoimmun Rev* 2015;14:579–85.
6. Ostrovršnik J, Rotar Ž, Tomšič M, Hočevar A. Can we predict early relapses in adult IgA vasculitis? In: Predstavitev na ACR 2019 konferenci. ACR-ARP Annual Meeting; 2019.
7. Hočevar A, Rotar Z, Jurčič V, Pižem J, Čučnik S, Vizjak A, et al. IgA vasculitis in adults: the performance of the EULAR/PRINTO/PRES classification criteria in adults. *Arthritis Res Ther* 2016;18:58.
8. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010;69:798–806.
9. Hočevar A, Rotar Ž, Jurčič V, Čučnik S, Tomšič M. Patient age, gender and extent of purpura may suggest short-term outcomes in adults with IgA vasculitis. *Rheumatology* 2015;54:1330–2.

PROTIN

Gout

JELKA KRAMARIČ, KATJA PERDAN PIRKMAJER

IZVLEČEK

Protin je kronična bolezen odlaganja kristalov sečne kisline, ki se tvorijo ob povišani koncentraciji sečne kisline v serumu. Je najpogostejši vnetni artritis pri moških, starejših od 40 let. Na začetku bolezni gre navadno za intermitentni monoartritis, pri katerem je najpogostejše prizadet metatarzofalangealni sklep palca. Dokončno diagnozo postavimo na osnovi najdbe uratnih kristalov v sklepnih tekočinah s polarizacijskim mikroskopom. Podobno kot akutni zagon protina lahko potekajo septični artritis, drugi, s kristali sproženi artritis in nekatere vnetne revmatske bolezni, zato je razlikovanje med njimi včasih zelo zahtevno. Zdravljenje je usmerjeno v trajno zmanjševanje vrednosti urata v serumu in v zdravljenje akutnih zagonov protina. Izjemnega pomena je tudi, da bolnika seznanimo z boleznijo in s prehranskimi omejitvami. Protinu so pogosto pridružene kronična ledvična bolezen, sladkorna bolezen, dislipidemija, arterijska hipertenzija, koronarna bolezen, debelost in ateroskleroza, zato moramo pridružene bolezni skrbno spremljati in jih zdraviti. Ob ustreznem zdravljenju je napoved izida bolezni dobra, sicer pa se lahko razvije kronični protin s tofi ter hudimi okvarami sklepov in ledvic.

Ključne besede: protin, hiperurikemija, artritis.

ABSTRACT

Gout is a chronic disease of the deposition of monosodium urate crystals which form in the presence of increased urate serum concentrations. It is the most common inflammatory arthritis in males over 40 years of age. It usually presents as intermittent monoarthritis, most commonly of the first metatarsophalangeal joint. Definite diagnosis requires joint aspiration and finding of monosodium urate crystals on polarised light microscopy. Septic arthritis is the main differential diagnosis, but others include acute calcium pyrophosphate crystal arthritis and some other inflammatory rheumatic diseases. Gout management includes rapid treatment of acute flares and effective long-term urate-lowering strategies. Full patient education about gout, its treatment options and involvement of the patient in management decisions are the cornerstones of successful treatment. Chronic kidney disease, diabetes, dislipidaemia, hypertension, coronary heart disease, obesity and atherosclerosis are common in people with gout and their presence should be sought specifically and treated appropriately. The prognosis is good with appropriate treatment otherwise chronic arthritis can develop with tophi, joint damage and kidney failure.

Keywords: gout, hyperuricemia, arthritis.

DEFINICIJA IN EPIDEMIOLOGIJA

Protin je bolezen odlaganja uratnih kristalov, tj. kristalov sečne kisline. Predpogoj za nastanek uratnih kristalov je hiperurikemija, tj. stanje, ko je serumska koncentracija urata višja od 410 $\mu\text{mol/l}$. Za preprečevanje napadov protina mora biti koncentracija urata v serumu manjša od 360 $\mu\text{mol/l}$. Pojavnosti in razširjenosti protina v Sloveniji ne poznamo. Razširjenost bolezni v Veliki Britaniji je 2,5 %, v Združenih državah Amerike pa 4 %. Je najpogostejši vnetni artritis pri moških, starejših od 40 let. V rodni dobi so ženske pred protinom zaščitene z urikozuričnim učinkom estrogenov. Po 60. letu starosti se pojavnost pri moških in ženskah izenači. Razširjenost protina se v zadnjih desetih letih povečuje, najverjetneje delno tudi na račun vse večje razširjenosti bolezni, povezanih s hiperurikemijo, kot so arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, debelost, metabolični sindrom in kronična ledvična bolezen. Med dejavnike tveganja prištevamo prekomerno uživanje piva in žganih alkoholnih pijač, uživanje rdečega mesa, morske hrane, sadnih sokov in pijač, sladkanih s fruktozo, ter uporabo diuretikov (1–3).

PATOGENEZA

Urat je končni produkt razgradnje endogenih in eksogenih purinov. Večina živali ima encim urikazo, ki urat presnovi v bolj topni allantoin, medtem ko ljudje tega encima nimamo. Do hiperurikemije pride zaradi povečanega nastajanja urata (povečana razgradnja endogenih in eksogenih purinov), zmanjšanega izločanja urata preko ledvic ali kombinacije obojega. Izločanje preko ledvic predstavlja približno dve tretjini izločanja urata, medtem ko se preostanek izloči preko prebavil. V proksimalnih tubulih ledvic se resorbira 90 % izločenega urata, pri čemer igra pomembno vlogo prenosna beljakovina URAT1. Redek vzrok protina so prirojene motnje v presnovi purinov. Čeprav se tveganje protina povečuje eksponentno s povečevanjem koncentracije serumskega urata, le manjši delež ljudi s hiperurikemijo razvije klinične znake bolezni. Zagon protina sproži precipitacija kristalov mononatrijevega urata v sklepni tekočini. Na nastanek kristalov mononatrijevega urata vplivajo številni dejavniki, kot so temperatura, vrednost pH in koncentracija soli. Kristale mononatrijevega urata fagocitirajo makrofagi in druge mononuklearne celice, ki sprožijo vnetni odgovor preko inflamatornega NLRP3. Pride do sproščanja številnih vnetnih mediatorjev, dodaten izbruh vnetja pa povzroči degranulacija navtrofilcev med fagocitozo (1–3).

KLINIČNA SLIKA

Protin se tipično prične z akutnim artritisom v predelu stopala ali gležnja. V polovici primerov je najprej prizadet metatarzofalangealni sklep palca stopala (podagra). Artritis se praviloma začne nenadno, pogosto ponoči, s hudo bolečino in oteklino. Sklep je pordel in vroč, tudi najmanjši dotik prizadetega sklepa močno boli. Napad pogosto sprožijo prehranski prekršek, uživanje alkohola, poškodba ali okužbe. Ob napadu artritisa se lahko pojavi tudi mrzlica s povišano telesno temperaturo. Napad praviloma spontano v enem ali dveh tednih izzveni. Samo pri 3–14 % bolnikov je začetni napad poliartrikularen. Drugi pogosto prizadeti sklepi so nart, gleženj, koleno, zapestje, mali sklepi prstov rok in komolec. Če hiperurikemija vztraja, se napadi ponavljajo in naposled postanejo poliartrikularni, potekajo huje in so dolgotrajnejši.

Nezdravljena hiperurikemija lahko vodi v kronični artritis s tofi, tj. skupki uratnih kristalov, ki belorumenkasto presegajo skozi kožo (1–2).

DIAGNOSTICIRANJE

Na protin pomislimo pri odraslih moških in pri ženskah v menopavzi z anamnezo intermitentnega artritisa ter pri osebah, pri katerih že med pregledom najdemo tofe. Zlati standard za postavitev diagnoze protin je dokaz igličastih dvolumnih uratnih kristalov v sklepni tekočini vnetega sklepa s polarizacijskim mikroskopom. Ultrazvočno lahko dokažemo odlaganje kristalov urata v sklepnem hrustancu s prepoznavanjem značilnega dvojnega obrisa hrustanca. Na rentgenskem posnetku sprva ni videti posebnosti, kasneje pa lahko prepoznamo velike, gladkorobe erozije sklepov. Po priporočilih Evropske lige za boj proti revmatizmu (EULAR) iz leta 2018 lahko definitivno diagnozo postavimo samo na podlagi najdbe uratnih kristalov pod mikroskopom v sklepni tekočini. Če pregleda sklepne tekočine ne moremo opraviti, lahko diagnozo protin potrdimo tudi s prepletom nekaterih značilnosti, izvidov laboratorijskih preiskav in rezultatov slikovnega diagnosticiranja (Tabela 1).

Tabela 1. Razvrstitvena merila ACR/EULAR za protin.

Pri bolniku z vsaj eno epizodo oteklega in bolečega perifernega sklepa ali burze (vstopno merilo) gre za protin, če izpolnjuje merilo A (zadostno merilo) ali merilo B.

Merilo A: V sinovijski tekočini vnetega sklepa ali burze dokažemo uratne kristale. Merilo B: Doseženih $\geq 8/24$ točk na osnovi točkovnika:		Število točk
1	vzorec prizadetosti sklepov/burz	
	- epizoda monoartritisa ali oligoartritisa gležnja/narta brez prizadetosti prvega metatarzofalangealnega sklepa - arthritis prvega metatarzofalangealnega sklepa v sklopu epizode monoartritisa ali oligoartritisa	1 2
2	število prisotnih simptomov in znakov ob zagonu izmed sledečih:	
	- rdečina kože nad prizadetim sklepom - huda bolečina na dotik ali pritisk - težave pri hoji ali uporabi prizadetega sklepa	
	- en simptom in znak - dva simptoma in znaka - trije simptomi in znaki	1 2 3
	število dosedanjih napadov z značilnim potekom – napad je značilen, če ima ≥ 2 sledečih lastnosti:	
3	- najhujša bolečina se razvije v < 24 urah - simptomi izvenijo v ≤ 14 dneh - med napadi bolnik nima simptomov in znakov	
	- en napad - več napadov (ponavljajoči se napadi)	1 2
4	prisotnost tofov	4
5	urat v serumu ($\mu\text{mol/l}$)	
	< 240 240–359 360–479 480–599 ≥ 600	-4 0 2 3 4
	analiza sinovijske tekočine	
	- ni bila opravljena - ni dokazov o prisotnosti uratnih kristalov	0 -2
	prikaz odlaganja uratnih kristalov z ultrazvočno preiskavo sklepa (t. i. znak dvojnega obrisa) ali z DECT	
	- ni dokazov ali preiskava ni bila opravljena - dokazan	0 4
8	na RTG posnetku rok ali stopal vidna vsaj ena previsna, gladkoroba erozija	
	- ni prisotna ali preiskava ni bila opravljena - prisotna	0 4

Legenda: ACR – Ameriško revmatološko združenje (*angl.* American College of Rheumatology), DECT – dvoenergijska računalniškotomografska preiskava (*angl.* Dual-Energy Computed Tomography), EULAR – Evropsko združenje za boj proti revmatizmu (*angl.* European League Against Rheumatism)

Diagnoze protin ne moremo postaviti samo na podlagi hiperurikemije, temveč upoštevamo tudi druge značilnosti. Vrednost serumskega urata med akutnim napadom je lahko normalna. Pri bolnikih iščemo dejavnike tveganja, predvsem kronično ledvično bolezen, debelost, uporabo diuretikov, acetilsalicilne kisline v nizkem odmerku, ciklosporina in takrolimusa ter prekomerno uživanje alkohola, sladkanih pijač, mesa in morskih sadežev (1,4).

V diferencialni diagnozi upoštevamo okužbe sklepov, poškodbe, druge s kristali sprožene vrste artritisa, spondiloarthritis ali redkeje revmatoidni arthritis. Težavno je predvsem razlikovanje med septičnim artritissom in protinom, pri čemer nikakor ne smemo zanemariti možnosti hkratne okužbe sklepa in protina ali protina ob hkratni artrozi sklepa (1,2).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje akutnega zagona protina

Svetujemo počitek, hlajenje prizadetega sklepa preko tkanine večkrat dnevno in čim prejšnjo uvedbo zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAR), kolhicinom ali glukokortikoidi. Najbolj učinkovito je, če z zdravljenjem pričnemo v prvih 12–24 urah po pojavu simptomov. Med akutnim zagonom odmerkov zdravil za zmanjševanje serumskega urata ne spreminjamo in jih tudi ne uvajamo na novo, saj s tem lahko podaljšamo trajanje zagona.

Uporabljamo **neselektivna NSAR** v polnem odmerku (npr. diklofenak 2 x 75 mg dnevno ali naproksen 2 x 500 mg dnevno peroralno) ali **selektivne zaviralce ciklooksigenaze 2** (npr. etorikoksib 120 mg dnevno 7 dni, nato 90 mg dnevno peroralno). Zdravljenje navadno traja 1–2 tedna oz. dokler se simptomi ne umirijo. Pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo, srčno-žilnimi boleznimi ali pri hkratnem zdravljenju z antikoagulacijskimi zdravili NSAR uporabljamo previdno ali raje sploh ne.

Če so akutno vneti manj kot štirje sklepi, se lahko odločimo za **intraartikularno vbizganje glukokortikoida**. Zdravimo lahko tudi s **sistemskimi glukokortikoidi**, predvsem pri bolnikih s kontraindikacijami za uporabo NSAR in s prizadetostjo več kot štirih sklepov. V Sloveniji svetujemo zdravljenje z metilprednizolonom peroralno 32 mg dnevno 3 dni, nato odmerek zmanjšujemo za 8 mg na tri dni do ukinitve.

Uporabimo lahko tudi **kolhicin** v prvem odmerku 1,0–1,2 mg peroralno in nato v odmerku 0,5–0,6 mg eno uro po prvem odmerku. Nadaljujemo z odmerkom 0,5–0,6 mg na 12–24 ur. Uporabi kolhicina se izogibamo pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo z ocenjeno glomerulno filtracijo pod 30 ml/min in ob hkratni uporabi makrolidov in statinov.

V primeru kontraindikacij glede uporabe naštetih zdravil lahko uporabimo anakinro, biološko zdravilo, ki zavira interleukin 1 (IL-1), v odmerku 100 mg subkutano 3–5 dni, ki ga predpiše revmatolog (1,5,6).

Ukrepi za trajno zmanjšanje serumskega urata in preprečevanje zagonov protina

Trajno zdravljenje priporočamo bolnikom z večkratnimi akutnimi napadi protina (tj. več kot en napad letno), ob prisotnosti tofov, oslabilnem ledvičnem delovanju, po presaditvi, pri nefrolitiazii ali ob jemanju diuretikov zaradi srčnega popuščanja. Uvedbo trajnega zdravljenja kmalu po prvem napadu protina priporočamo pri bolnikih, mlajših od 40 let, pri visokih izhodiščnih vrednostih serumskega urata (več kot 480 $\mu\text{mol/l}$) ali pri bolnikih s pridruženo kronično ledvično boleznijo, arterijsko hipertenzijo, ishemično boleznijo srca ali srčnim popuščanjem. Pri asimptomatski hiperurikemiji zdravljenja ne uvajamo, razen ob pričakovanem nenadnem izrazitem povečanju serumske ravni urata med zdravljenjem limfoproliferativne

ali mieloproliferativne bolezni ali pri imunosupresiji s ciklosporinom po presaditvi organa.

Cilj zdravljenja je vzdrževanje vrednosti serumskega urata pod 360 $\mu\text{mol/l}$ pri bolnikih brez tofov in pod 300 $\mu\text{mol/l}$ pri bolnikih s tofi. Zdravljenje pričnemo 2–5 tednov po umiritvi akutnega napada, med samim napadom pa ga ne spreminjamo. Praviloma pričnemo zdravljenje z **alopurinolom** v odmerku 100 mg dnevno peroralno (oz. 50 mg dnevno pri kronični ledvični bolezni 4. ali 5. stopnje), ki ga nato povečujemo za 100 mg na 2–4 tedne, dokler ne dosežemo ciljne vrednosti urata v serumu. Največji dovoljeni dnevni odmerek je 800 mg, največji enkratni odmerek pa 300 mg. Pri manj kot polovici bolnikov dosežemo ciljne vrednosti serumskega urata z dnevnimi odmerki, manjšimi od 300 mg. V času prilagajanja odmerkov zdravil za zniževanje vrednosti urata pogosto pride do zagonov bolezni. Preprečujemo jih tako, da do 6 mesecev po doseženi ciljni vrednosti urata bolnik hkrati jemlje profilaktično kolhicin v odmerku 0,5–0,6 mg dnevno, če kolhicina bolnik ne sme prejemati, pa morebiti z NSAR v nizkem odmerku ali (zelo redko) z metilprednizolonom v nizkem odmerku.

Pri 0,1 % bolnikov ob uporabi alopurinola nastopi preobčutljivostni sindrom, ki se lahko kaže kot toksična epidermalna nekroliza ali ekfoliativni dermatitis, eozinofilija, levkocitoza, povišana telesna temperatura, hepatitis ali akutna ledvična odpoved. Navadno se razvije v prvih mesecih zdravljenja z alopurinolom. Zaradi interakcij alopurinola ne predpisujemo hkrati z azatioprinom, kumarini in teofilinom (ali pa smo pri tem izjemno previdni in sproti prilagajamo odmerke zdravil).

Febuksostat je podobno učinkovito zdravilo kot alopurinol in ga lahko uporabljamo tudi pri bolnikih, ki alopurinola ne prenašajo. Začetni dnevni odmerek je 40–80 mg peroralno, ki ga povečujemo za 40 mg na 2–5 tednov, dokler ne dosežemo ciljnih vrednosti serumskega urata. Največji dnevni odmerek je 240 mg. Ker so v raziskavah pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo ugotovili povečano tveganje smrti zaradi srčno-žilnih dogodkov, febuksostat ni zdravilo prve izbire za zdravljenje protina.

Z vsakim bolnikom se tudi natančno pogovorimo o spremembi življenjskega sloga in o prehranskih navadah. Svetujemo vzdrževanje primerne telesne teže, izogibanje alkoholu (predvsem pivu in žganim pijačam), sladkanim pijačam, prekomernemu uživanju mesa in morske hrane ter prenehanje kajenja.

Pri bolniku s protinom moramo aktivno iskati in ustrezno zdraviti tudi pridružene bolezni, kot so srčno-žilne bolezni, debelost, hiperlipidemija, arterijska hipertenzija in sladkorna bolezen. Nekatera zdravila, kot so tiazidni diuretiki, diuretiki zanke, nizki odmerki aspirina in kalcinevrinski inhibitorji, urikemijo poslabšajo, zato zdravljenje pridruženih bolezni po možnosti prilagodimo. Aspirina ne ukinjamo. Za zdravljenje arterijske hipertenzije je zelo primerno zdravilo losartan, ki deluje urikozurično (1,5,6).

ZAKLJUČEK

Kljub napredku v razumevanju patogeneze protina in učinkovitim zdravilom se razširjenost bolezni povečuje, veliko pa je tudi bolnikov s slabo urejeno boleznijo. Zdravljenje bi morali usmeriti v dolgoročno zniževanje vrednosti serumskega urata, ki je zelo učinkovito pri preprečevanju resnih posledic bolezni. Pri bolnikih, ki z zdravili vzdržujejo vrednosti serumskega urata pod priporočljivo mejo, je napoved izida bolezni zelo dobra.

LITERATURA

1. Rotar Ž. S kristali povzročeni artritis. In: Košnik M, Štajer D, eds. Interna medicina. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Slovensko zdravniško društvo; 2018. p. 1356–60.
2. Abhishek A, Roddy E, Doherty M. Gout – a guide for the general and acute physicians. Clin Med (Lond) 2017;17:54–9.
3. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. Lancet 2016;388(10055):2039–52.
4. Richette P, Pascual E, Doherty M, Barskova V, Becce F, Castaneda J, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. Ann Rheum Dis 2018; pii: annrheumdis-2019-215315.
5. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis 2017;76:29–42.
6. Keenan RT. Is It Time for Gout Flare Treatment to Move into the 21st Century? J Rheumatol 2019;46:667–9.

