

UNIVERZA V LJUBLJANI
Medicinska fakulteta
Katedra za interno
medicino



Tavčarjevi dnevi

ZBORNIK
2020

62/

**Tavčarjevi
dnevi**

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

616.1/.4(082)
616.98:578.834(082)

TAVČARJEVI dnevi (62 ; 2020 ; online)

62. Tavčarjevi dnevi : zbornik 2020 : [(spletni kongres)] / [urednika Zlatko Fras, Mitja Košnik]. - V Ljubljani : Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino : Slovensko zdravniško društvo, 2020

ISBN 978-961-267-183-9 (Medicinska fakulteta)
1. Fras, Zlatko
COBISS.SI-ID 35769859

ISBN 978-961-267-183-9



9 789612 671839

UNIVERZA V LJUBLJANI
Medicinska fakulteta
Katedra za interno
medicino



62/ Tavčarjevi dnevi

ZBORNİK
2020

62. TAVČARJEVI DNEVI

Zbornik prispevkov

Urednika

Zlatko Fras
Mitja Košnik

Izšlo ob strokovnem srečanju

62. Tavčarjevi dnevi, Ljubljana, 12. – 13. november 2020
(spletni kongres)

Lektoriranje

Katarina Faganel

Založnika

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

Leto izdaje

2020

Naklada

500 izvodov

Oblikovanje

Bela design, Ljubljana

Priprava za tisk

Zdravko Topolnjak

Tisk

Tisk Žnidarič, Kranj

KAZALO

I. VABLJENA PREDAVANJA	25
PRIZADETOST PLJUČ OB COVID-19	
Matevž Harlander	27
ULTRAZVOK PLJUČ PRI OBRAVNAVI BOLNIKOV S COVID-19	
Robert Marčun, Veronika Podlogar	29
POSEBNOSTI MEHANSKEGA PREDIHAVANJA PRI COVID-19	
Milica Lukić, Tomaž Vovko	31
COVID-19 IN BOLEZNI SRCA IN ŽILJA – MEHANIZMI IN KLINIČNI VIDIKI	
Zlatko Fras	32
HIPERKOAGULABILNOST PRI COVID-19	
Tjaša Vižintin Cuderman, Gregor Tratar	35
NAČRTOVANJE PALIATIVNE OBRAVNAVE – IZKUŠNJA COVID-19	
Peter Radšel, Miša Fister	36
NEVARNE SNOVI V DIMU IN PEPELU PRI SEŽIGANJU ODPADKOV	
Miran Brvar	38
NEVARNOSTI PARACETAMOLA IN NESTEROIDNIH ANTIREVMATIKOV V PROSTI PRODAJI: PRIKAZ ZASTRUPITEV	
Tanja Varl Turk, Miran Brvar	40
CELIČNI TESTI V ALERGOLOGIJI	
Peter Korošec, Ana Koren	41
PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE PO ŽELEZOVIH PRIPRAVKIH	
Mitja Košnik, Suzana Cuznar, Renato Eržen, Mihaela Zidarn, Nissera Bajrović, Peter Kopač, Nika Lalek	42
SODOBNO ZDRAVLJENJE POLICISTIČNE BOLEZNI LEDVIC	
Andreja Marn Pernat	44
SODOBNO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PONAVLJAJOČIMI SE LEDVIČNIMI KAMNI	
Andrej Škoberne	45
OBRAVNAVA BOLNIKA PO PLJUČNI EMBOLIJI V KRONIČNI FAZI	
Matija Kozak, Marko Miklič	47
OBRAVNAVA BOLNIKA Z ANEVRIZMO PRSNE AORTE	
Martina Turk Veselič	48
EOZINOFILIJA – POGLED HEMATOLOGA	
Samo Zver	52
BOLNIK Z EOZINOFILIJOM V REVMATOLOŠKI AMBULANTI	
Alojzija Hočevar	54
BOLEZNI DIHALNIH POTI IN PLJUČNI INFILTRAT Z EOZINOFILIJOM	
Sabina Škrbat	56
EOZINOFILIJA IN INFEKCIJSKE BOLEZNI	
Mateja Logar	59

ALI TUDI ODRASLI POTREBUJEMO RASTNI HORMON?	
Mojca Jensterle Sever	60
HASHIMOTOV TIROIDITIS – ALI VEMO DANES VEČ KOT PRED 100 LETI?	
Katja Zaletel	61
DOLGOTRAJNO ZDRAVLJENJE OSTEOPOROZE	
Tomaž Kocjan	62
KAJ JE TREBA V URGENTNI INTERNISTIČNI AMBULANTI VEDETI O PRESNOVNIH BOLEZNIH?	
Nadan Gregorič	63
ODPOVED PREBAVIL	
Tajda Košir Božič, Borut Štabuc	64
PRESEJANJE ZA RAK TREBUŠNE SLINAVKE	
Borut Štabuc, Sebastjan Stefanovič	65
KLINIČNA OBRAVNAVA BOLNIKOV S KRONIČNIM PANKREATITISOM	
Darko Siuka, Katja Tepeš, Luka Strniša	67
NEŽELENI UČINKI ZAVIRALCEV IMUNSKIH NADZORNIH TOČK NA PREBAVILA – PRISTOP K BOLNIKU S PRIKAZOM PRIMERA	
David Drobne	69
NAPREDNE METODE V EHOKARDIOGRAFIJI	
Mojca Bervar	70
NUKLEARNOMEDICINSKE SLIKOVNE METODE PRI OPREDELITVI INFILTRATIVNIH BOLEZNI MIOKARDA (AMILOIDOZA)	
Monika Štalc, Maja Dolenc Novak, Barbara Gužič Salobir	71
MAGNETNA REZONANCA SRCA V KLINIČNI PRAKSI	
Tomaž Podlesnikar, Boštjan Berlot	73
ASPIRIN V SODOBNEM PRIMARNEM PREPREČEVANJU Z ATEROSKLEROZO POVEZANIH BOLEZNI SRCA IN ŽILJA	
Zlatko Fras	74
SEDANJOST IN PRIHODNOST TARČNEGA RADIONUKLIDNEGA ZDRAVLJENJA	
Luka Ležaić	75
MODEL OBVLADOVANJA POGOSTIH BOLEZNI – ORGANIZACIJA TIROLOŠKE SLUŽBE V UKC LJUBLJANA	
Simona Gaberšček, Edvard Pirnat, Katja Zaletel	77
POMEMBNE NOVOSTI PRI PRISTOPU VODENJA BOLNIKA Z ASTMO	
Sabina Škr gat	79
CISTIČNA FIBROZA – NOVOSTI V SODOBNEM NAČINU ZDRAVLJENJA ODRASLIH BOLNIKOV	
Barbara Salobir, Uroš Krivec	82
KRVNA SLIKA – KAKO IZ OSNOVNE PREISKAVE KRVI DO DIAGNOZE REDKA ALI POGOSTA KRVNA BOLEZEN	
Samo Zver, Katarina Reberšek	83

PREISKAVE STRJEVANJA KRVİ – KDAJ ŠTEJETA ANAMNEZA IN KLINIČNI PREGLED IN KDAJ UPORABITI LABORATORIJSKE PREISKAVE	
Irena Preložnik Zupan, Martina Fink	84
GENETSKE PREISKAVE V HEMATOLOGIJI – POT DO IZBIRE PRAVEGA ZDRAVILA IN ZDRAVLJENJA KRVNE BOLEZNI	
Helena Podgornik, Matevž Škerget	85
II. PROSTE TEME - POSTERSKE PREDSTAVITVE	87
BOLNICA Z NAPREDOVALO CISTIČNO FIBROZO: VPLIV NOVE FIKSNE TROJNE KOMBINACIJE UČINKOVIN ELEKSAKTOR-TEZAKTATOR-IVAKTATOR NA IZBOLJŠANJE PLJUČNE IN ENDOTELNE FUNKCIJE	
Saša Rink, Miodrag Janič, Mojca Lunder, Mišo Šabovič, Barbara Salobir	89
UVEDBA ZDRAVILA IVAKTATOR/TEZAKTATOR/ELEKSAKTOR PRI BOLNIKU S CISTIČNO FIBROZO IN POVIŠANIMI JETRNIMI ENCIMI – PRIKAZ PRIMERA	
Maja Badovinac, Barbara Salobir, Katja Novak, Sabina Škrgat	91
AKUTNI PNEVMONITIS OB ZDRAVLJENJU Z NITROFURANTOINOM – PRIKAZ PRIMERA	
Črt Loboda, Rajko Saletinger	93
SPONTAN PNEVMOMEDIASTINUM IN OBSEŽEN EMFIZEM MEHkih TKIV – REDEK ZAPLET PRI BOLNIKU Z BOLEZNIJO PLJUČNEGA INTERSTICIJA	
Mina Šmid, Vesna Kovačič Grobelšek, Iztok Holc	95
MLADA BOLNICA S SINDROMOM OBSTRUKTIVNE SPALNE APNEJE, ODVISNIM OD REM FAZE SPANJA – PRIKAZ PRIMERA	
Karmen Krejan, Kristina Ziherl	97
PRIKAZ PRIMERA – KRONIČNA TROMBEMOLIČNA PLJUČNA HIPERTENZIJA PRI BOLNICI Z NAPREDOVALO KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO ZARADI POLICISTIČNE BOLEZNI LEDVIC	
Polona Mlakar, Bojan Vujkovic, Barbara Salobir	99
SISTEMSKI KORTIKOSTEROIDI ZA EOZINOFILNO ASTMO – ČAROBNO ZDRAVILO, A LE ZA KRATEK ČAS	
Frosina Markoska, Jasmina Gabrijelčič, Barbara Salobir, Matevž Harlander	101
PREOBČUTLJIVOST NA RENTGENSKA KONTRASTNA SREDSTVA – PRIKAZ PRIMERA	
Elena Pelivanova, Mihaela Zidarn	103
»KAJ SPLOH POČNE KLINIČNI IMUNOLOG?«	
1. DEL: PRIMER IMUNSKE POMANJKLJIVOSTI	
Mark Kačar, Mihaela Zidarn, Mitja Košnik	105
»KAJ SPLOH POČNE KLINIČNI IMUNOLOG?«	
2. DEL: PRIMER AVTOVNETNE BOLEZNI	
Mark Kačar, Mihaela Zidarn, Mitja Košnik	107
IZBOLJŠANJE STANJA PRI BOLNIKU S TRANSTIRETINSKO AMILOIDNO KARDIOMIOPATIJO	
Veronika Podlogar, Robert Marčun	109
PRIKAZ PRIMERA – NEUREJENA HIPERTENZIJA ALI	

ATRIOVENTRIKULARNI BLOK 3. STOPNJE

Maruša Kopač, Nina Filipič Babnik, Jana Brguljan Hitij111

PRIKAZ PRIMERA: NAPAČNO DIAGNOSTICIRANE EPIZODE ATRIJSKE FIBRILACIJE

OB PREGLEDIH CIED

Tadej Žlahtič, David Žižek, Bor Antolič.....113

PRIKAZ PRIMERA: STEREOTAKTIČNA RADIOABLACIJA REFRAKTarNE

PREKATNE TAHIKARDIJE

Tadej Žlahtič, Jernej Štublar, Luka Klemen, David Žižek, Jasna But Hadžič,
Ivica Ratoša, Aljaša Jenko, Rihard Hudej, Ajra Šečerov Ermenc, Andrej Pernat,
Matjaž Šinkovec, Bor Antolič.....115

SPODBUJANJE HISOVEGA SNOPA PRI MAJHNEMU OTROKU

Teo Sirotić, Matevž Jan, Mirko Topalović, Mirta Koželj, Jernej Štublar,
Miha Weiss, David Žižek.....117

SRČNO POPUŠČANJE, POVZROČENO Z ELEKTROSTIMULACIJO DESNEGA PREKATA

Katja Kitek, Luka Lipar.....119

ENDOvASKULARNA VSTAVITEV AORTNE ZAKLOPKE NA MESTO DEGENERIRANE

KIRURŠKO VSTAVLJENE ZAKLOPKE PRI BOLNIKU Z MARFANOVIM SINDROMOM –

PRIKAZ PRIMERA

Matjaž Bunc, Simon Terseglav, Jana Ambrožič, Miha Čerček, Črt Langel.....121

URGENTNA PERKUTANA VSTAVITEV BIOLOŠKE AORTNE ZAKLOPKE V KIRURŠKO

VSTAVLJENO DEGENERATIVNO SPREMENJENO BIOLOŠKO ZAKLOPKO OB PODPORI

VENOARTERIJSKE ZUNAJTELESNE MEMBRANSKE OKSIGENACIJE IN INTRAAORTNE

BALONSKE ČRPALKE PRI BOLNIKU V KARDIOGENEM ŠOKU – PRIKAZ PRIMERA

Matjaž Bunc, Marko Noč, Klemen Steblovnik, Miha Čerček, Črt Langel.....123

BOLEČINA V PRSNEM KOŠU KOT IZOLIRANA KLINIČNA MANIFESTACIJA

DISEMINIRANEGA PLAZMOCITOMA

Rok Bernik, Aleksandra Panič, Teja Oblak, Jana Brguljan Hitij.....125

RAZVOJ ANEVRIZME ASCENDENTNE AORTE PRI BOLNIKU Z NEZDRAVLJENO

IDIOPATSKO RETROPERITONEALNO FIBROZO

Rok Herman, Andrej Juretič.....127

PELVIČNI KONGESTIVNI SINDROM – POGOSTO DOLGA POT DO DIAGNOZE

Rok Herman, Nataša Kokalj.....129

SINDROM POEMS

Jure Tršan, Samo Zver, Matija Cevc, Zlatko Fras.....131

PRIMER BOLNIKA, KI JE ODVAJAL PRIBLIŽNO 70 URATNIH KAMNOV NA MESEČ

Katja Bevc, Andrej Škoberne.....133

KLINIČNI PRIMER BOLNICE Z ZNOTRAJLOBANJSKO KRVAVITVIJO OB REZISTENTNI

RENOVASKULARNI HIPERTENZIJ

Nastja Meglen, Amela Kabaklić, Judita Knez, Jana Brguljan Hitij.....134

TERAPEVTSKI CENTRALNI VENSKI KATETER PO NESREČI, A BREZ ZAPLETov

VSTAVLJEN V RENALNO VENo PRESAJENE LEDVICE

Katja Bevc, Andrej Škoberne.....136

POMEN PET-CT S HOLINOM PRI DIAGNOSTICIRANJU PRIMARNEGA NORMOKALCEMIČNEGA HIPERPARATIROIDIZMA Z NORMALNIMI VREDNOSTMI PARATHORMONA	
Katja Bevc, Andrej Škoberne, Luka Ležaić.....	138
ENDOKRINI NEŽELENI POJAVI OB IMUNOMODULATORNEM ZDRAVLJENJU RAKA	
Urška Perc, Špela Volčanšek, Draženka Pongrac Barlovič.....	140
ATIPičNI ADENOM NADLEDVIČNE ŽLEZE – ZGODBA S SREČNIM KONCEM (PRIKAZ KLINIČNEGA PRIMERA)	
Valerija Oblak, Peter Popovič, Tomaž Kocjan	142
23-LETNA BOLNICA S HUDIMI BOLEČINAMI V TREBUHU – PRIKAZ KLINIČNEGA PRIMERA	
Polona Tomšič, Nadan Gregorič.....	144
KLINIČNI PRIMER: PONAVLJAJOČI SE ULCEROZNI KOLITIS PRI BOLNIKU Z MULTIPLO SKLEROZO	
Nika Jerman, Bettina Stühler	146
INDIKACIJE ZA PREDPIS TZKD IN PREŽIVETJE BOLNIKOV S TZKD V UNIVERZITETNEM KLINIČNEM CENTRU LJUBLJANA	
Maja Badovinac, Saša Rink, Anže Žgank, Frosina Markoska, Matevž Harlander.....	148
CISTIČNA FIBROZA IN PRESADITEV PLJUČ	
David Lestan, Tomaž Štupnik, Matjaž Turel, Barbara Salobir, Matevž Harlander	150
UVEDBA IVAKAFTOR/TEZAKAFTOR/ELEKSAKFTOR PRI BOLNIKU S CF IN POVIŠANIMI JETRNIMI ENCIMI – PRIKAZ PRIMERA	
Maja Badovinac, Barbara Salobir, Katja Novak, Sabina Škrgat.....	152
PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE PO INTRAVENSKIH PRIPRAVKIH ŽELEZA	
Suzana Cuznar Četina, Mitja Košnik.....	154
PREOBČUTLJIVOST ZA RDEČE MESO (ALFA-GAL)	
Klara Cvenkel, Mitja Košnik.....	156
VPLIV REAKTIVNE HIPOGLIKEMIJE PRI OSEBAH BREZ SLADKORNE BOLEZNI NA KASNEJŠI POJAV SLADKORNE BOLEZNI TIPA 2	
Urška Perc, Špela Volčanšek, Mojca Lunder, Draženka Pongrac Barlovič.....	157
OSEBE S SLADKORNO BOLEZNIJO TIPA 1 Z IZJEMNO DOLGIM PREŽIVETJEM V SLOVENIJI	
Urška Perc, Špela Volčanšek, Draženka Pongrac Barlovič.....	159
ENDOKRINOLOŠKO-RADIOLOŠKI KONZILIJ ZA TUMORJE NADLEDVIČNIH ŽLEZ – PRVIH ŠEST LET	
Valerija Oblak, Peter Popovič, Tomaž Kocjan.....	161
RAVEN PROTITELES PROTI RECEPTORJU ZA TIROTROPIN PO ZDRAVLJENJU Z RADIOAKTIVNIM JODOM	
Špela Kukovica, Daša Šfiligoj Planjšek, Edvard Pirnat, Katja Zaletel, Polona Jaki Mekjavič, Simona Gabersček.....	163
OBREMENITVENA PERFUZIJSKA SCINTIGRAFIJA SRCA BREZ MIROVANJA-	

PRIMERJAVA MED HOSPITALIZIRANIMI IN AMBULANTNIMI BOLNIKI

Sabina Šarić, Maša Strojnik, Monika Štalc, Barbara Gužič Salobir..... **165**

ARTERIJSKA TOGOST PRI BOLNIKI PO SRČNEM INFARKTU

Jure Tršan, Marko Novaković, Daniel Košuta, Zlatko Fras, Borut Jug..... **167**

OD ODVZEMA KRVİ DO IZVIDA ZA TROPONIN PRI SUMU NA

AKUTNI KORONARNI SINDROM

Jure Tršan, Marko Novaković, Teja Fabjan, Katja Krivic, Hugon Možina,

Joško Osredkar **169**

DIAGNOSTIKA MIKSOMOV Z UPORABO ULTRAZVOKA: NAŠE IZKUŠNJE

Polona Koritnik, Nejc Pavšič, Mojca Bervar, Mirta Koželj,

Zvezdana Dolenc Stražar, Katja Prokšelj..... **171**

SEZNAM AVTORJEV

VABLJENA PREDAVANJA

- Nissera Bajrović, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik
- Boštjan Berlot, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Dr. Mojca Bervar, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- 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; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Suzana Cuznar Četina, dr. med., Bolnišnica Topolšica, Topolšica 64, SI-3326 Topolšica
- Mag. Maja Dolenc Novak, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Doc. dr. David Drobne, 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
- Doc. dr. Renato Eržen, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Dr. Martina Fink, spec. med. biokem., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Doc. dr. Miša Fister, dr. med., Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana, Slovenija; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- 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

- Asist. Nadan Gregorič, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Dr. Barbara Gužič Salobir, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Doc. dr. Matevž Harlander, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, 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. 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. Mojca Jensterle Sever, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Tomaž Kocjan, 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
- Asist. Peter Kopač, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Dr. Ana Koren, univ.dipl.inž.biotehn., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik
- Prof. dr. Peter Korošec, univ.dipl.biol., 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
- Uroš Krivec, dr. med., Služba za pljučne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, SI-1525 Ljubljana

- Asist. dr. Nika Lalek, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Luka Ležaić, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Mateja Logar, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana; Katedra za infekcijske bolezni, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Asist. Milica Lukič, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana; Katedra za infekcijske bolezni, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Prim. doc. dr. Robert Marčun, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Andreja Marn Pernat, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, SI-1525 Ljubljana, Slovenija; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Marko Miklič, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Doc. dr. Edvard Pirnat, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 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
- Dr. Tomaž Podlesnikar, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Oddelek za kardiokirurgijo, Klinika za kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, SI-2000 Ljubljana
- Veronika Podlogar, štud. med., Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana; Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik
- Doc. dr. Peter Radšel, dr. med., Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana, Slovenija; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Asist. dr. Katarina Reberšek, mag. farm., 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; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana

- Asist. Darko Siuka, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Sebastjan Stefanovič, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana
- Luka Strniša, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana
- Asist. dr. Matevž Škerget, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Asist. dr. Andrej Škoberne, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Sabina Škrgat, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Borut Štabuč, 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. Monika Štalc, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Katja Tepeš, dr. med., Oddelek za gastroenterologijo, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, SI-3000 Celje
- Doc. dr. Gregor Tratar, 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
- Dr. Martina Turk Veselič, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Tanja Varl Turk, dr. med., Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Dr. Tjaša Vižintin Cuderman, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Tomaž Vovko, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana

- Doc. dr. Katja Zaletel, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 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
- Prof. dr. Irena Preložnik Zupan, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, 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. Samo Zver, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, 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

PROSTE TEME

- Dr. Jana Ambrožič, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana, Slovenija
- Dr. Bor Antolič, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana, Slovenija
- Maja Badovinac, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Rok Bernik, štud. med., Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana; Klinični oddelek za hipertenzijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana
- Dr. Mojca Bervar, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana, Slovenija
- Katja Bevc, štud. med., Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana; Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Vesna Bizjak, mag. farm., Lekarna, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- 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

- Prof. dr. Matjaž Bunc, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana, Slovenija; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Jasna But Hadžič, dr. med., Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Prim. Matija Cevc, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Klara Cvenkel, štud. med., Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana; Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik
- Suzana Cuznar Četina, dr. med., Bolnišnica Topolšica, Topolšica 64, SI-3326 Topolšica
- Doc. dr. Miha Čerček, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana, Slovenija; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Zvezdana Dolenc Stražar, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Korytkova 2, SI-1000 Ljubljana
- Dr. Teja Fabjan, univ. dipl. biotehn., Klinični inštitut za klinično kemijo in biokemijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Nina Filipič Babnik, dr. med., Klinični oddelek za hipertenzijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana
- 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 Gabersček, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Jasmina Gabrijelčič, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Asist. Nadan Gregorič, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Dr. Barbara Gužič Salobir, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana

- Doc. dr. Matevž Harlander, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Rok Herman, štud. med., Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana; Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, SI-1525 Ljubljana
- Doc. dr. Iztok Holc, dr. med., Oddelek za revmatologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, SI-2000 Maribor; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru, Taborska ulica 8, SI-2000 Maribor
- Rihard Hudej, univ.dipl.fiz., Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Polona Jaki Mekjavić, dr. med., Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Grablovičeva ulica 46, SI-1525 Ljubljana; Katedra za oftalmologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Grablovičeva ulica 46, SI-1000 Ljubljana
- Matevž Jan, dr. med., Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana, Slovenija
- Doc. dr. Miodrag Janić, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Aljaša Jenko, univ. dipl. fiz., Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana
- Nika Jerman, štud. med., Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana; St. Vincentius Krankenhaus, Untere Neckarstraße 1-5, 69117 Heidelberg, Nemčija
- Prof. dr. Borut Jug, 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
- Andrej Juretič, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Dr. Amela Kabaklić, dr. med., Klinični oddelek za hipertenzijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana
- Dr. Mark Kačar, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik

- Katja Kitek, štud. medicine, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana; Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, SI-1525 Ljubljana
- Luka Klemen, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Judita Knez, dr. med., Klinični oddelek za hipertenzijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana
- Prof. dr. Tomaž Kocjan, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Nataša Kokalj, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Maruša Kopač, dr. med., Klinični oddelek za hipertenzijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana
- Polona Koritnik, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana, Slovenija
- 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
- Daniel Košuta, dr. med., Center za preventivno kardiologijo, Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Vesna Kovačič Grobelšek, dr. med., Oddelek za revmatologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, SI-2000 Maribor
- Prof. dr. Mirta Koželj, dr. med., Služba za kardiologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Karmen Krejan, štud. med., Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana; Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik
- Katja Krivic, mag. farm., Fakulteta za farmacijo Univerze v Ljubljani, Aškerčeva cesta 7, SI-1000 Ljubljana
- Špela Kukovica, štud. med., Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana; Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana

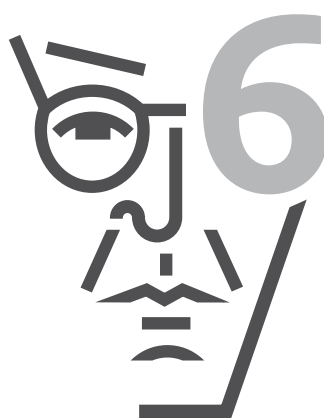
- Črt Langel, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana, Slovenija
- David Lestan, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Doc. dr. Luka Ležaić, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Asist. dr. Luka Lipar, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana, Slovenija; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Črt Loboda, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana
- Doc. dr. Mojca Lunder, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Prim. doc. dr. Robert Marčun, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Frosina Markoska, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Nastja Meglen, štud. med., Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana; Klinični oddelek za hipertenzijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, 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; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Dr. Hugon Možina, dr. med., Internistična prva pomoč, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana, Slovenija
- Prof. dr. Marko Noč, dr. med., Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana, Slovenija; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Katja Novak, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana
- Dr. Marko Novaković, dr. med., Center za preventivno kardiologijo, 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
- Valerija Oblak, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, SI-1525 Ljubljana
- Prof. dr. Joško Osredkar, mag. farm., višji zdravstveni svetnik, Klinični inštitut za klinično kemijo in biokemijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Aleksandra Panić, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1525 Ljubljana; ; Klinični oddelek za hipertenzijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana
- Nejc Pavšič, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana, Slovenija
- Elena Pelivanova, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik
- Urška Perc, dr. med., Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana; Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Prof. dr. Andrej Pernat, dr. med., Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana, Slovenija; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Edvard Pirnat, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Veronika Podlogar, štud. med., Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana; Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik
- Doc. dr. Draženka Pongrac Barlovič, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Peter Popovič, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Katja Prokšelj, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana, Slovenija; Katedra za interno medicine, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana

- Asist. dr. Ivica Ratoša, dr. med., Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana
- Saša Rink, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Dr. Rajko Saletinger, dr. med., Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 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; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Teo Sirotič, dr. med., Splošna bolnišnica Izola, Polje 40, SI-6310 Izola
- Klemen Steblovnik, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana, Slovenija
- Maša Strojnik, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana; Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Bettina Stühler, dr. med., St. Vincentius Krankenhaus, Untere Neckarstraße 1-5, 69117 Heidelberg, Nemčija
- Prof. dr. Mišo Šabovič, 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
- Sabina Šarič, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana; Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Asist. mag. Ajra Šečerov Ermenc, dr. med., Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Dr. Daša Šfiligoj Planjšek, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Prof. dr. Matjaž Šinkovec, dr. med., Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana, Slovenija; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Asist. dr. Andrej Škoberne, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Sabina Škrbat, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana

- Gordana Šmerc, dipl. med. sestra, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Mina Šmid, dr. med., Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, SI-2000 Maribor
- Marija Špelič, dipl. med. sestra, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Doc. dr. Monika Štalc, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Jernej Štublar, dipl. inž., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525
- Doc. dr. Tomaž Štupnik, dr. med., Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Simon Terseglav, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana, Slovenija
- Polona Tomšič, dr. med., Interni oddelek, Splošna bolnišnica Jesenice, Cesta maršala Tita 112, SI-4270 Jesenice
- Mirko Topalović, dr. med., Služba za kardiologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, SI-1525 Ljubljana
- Jure Tršan, štud. med., Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana; Center za preventivno kardiologijo, Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Prim. mag. Matjaž Turel, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Špela Volčanšek, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Prim. Bojan Vujkovic, dr. med., Center za dializo, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec, Slovenija
- Miha Weiss, dr. med., Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana, Slovenija
- Doc. dr. Katja Zaletel, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 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
- Asist. Kristina Ziherl, dr. med., Laboratorij za motnje dihanja v spanju, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Samo Zver, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, 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
- Anže Žgank, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Doc. dr. David Žižek, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana, Slovenija; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Tadej Žlahtič, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana, Slovenija



62/

Tavčarjevi dnevi

**VABLJENA
PREDAVANJA**

PRIZADETOST PLJUČ OB COVID-19

MATEVŽ HARLANDER

UVOD

Okužba s SARS-CoV-2 lahko poteka brez simptomov, v blagi obliki ali hudi obliki, lahko pa se konča celo s smrtjo. Pri težjih oblikah bolezni so najpogostejše prizadeta pljuča. Med dejavniki za težji potek bolezni so starost (nad 65 let), sladkorna bolezen, srčno-žilne bolezni, kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) in kajenje.

PATOFIZIOLOGIJA IN PATOLOGIJA

Bronhialne in alveolne epitelne celice (zlasti pnevmociti tipa 2) močno izražajo angiotenzinsko konvertazo 2 (ACE2), ki je vstopno mesto v celice za SARS-Cov-2. Okužbi sledita apoptoza pnevmocitov in okvara alveolno-kapilarne membrane. Izgubo pnevmocitov spremlja zmanjšanje aktivnosti ACE2, ki je ključna za pretvorbo angiotenzina II v angiotenzin-(1-7). Spremenjeno razmerje med angiotenzinom II in angiotenzinom-(1-7) povečuje apoptozo, vnetje in fibrozo ter zmanjšuje odvajanje alveolne tekočine. Okužba sproži sproščanje vnetnih posrednikov, kot sta interleukin 6 in interleukin 8, ter s tem lokalni in sistemski vnetni odgovor. V pljučno tkivo vstopajo nevtrofilni granulociti in limfociti T. Zlasti nevtrofilni granulociti lahko dodatno okvarijo pljučno tkivo. Patohistološko najdemo pri covid-19 pljučnici difuzno alveolno poškodbo z edemom, proteinskim in fibrinskim eksudatom ter reaktivno hiperplazijo pnevmocitov tipa II. V poznejši fazi nastajajo hialinske membrane, zadebeljene alveolne septe in fibroza. Znatna je endotelna okvara pljučnega ožilja s prisotnostjo mikrotromboz in neoangiogeneze.

KLINIČNA SLIKA

Covid-19 pljučnica se klinično kaže s povišano telesno temperaturo, kašljem, dispnejo, tesnobo v prsnem košu in slabim počutjem. Obsežna pljučnica je lahko vzrok hipoksemičnega dihalnega popuščanja, lahko v klinični obliki »tihe hipoksemije«. Pogoste laboratorijske najdbe pri covid-19 pljučnici so limfopenija ter povišani vnetni kazalniki (npr. CRP in interleukin 6), d-dimer in laktatna dehidrogenaza (LDH). Pri nekaterih bolnikih covid-19 pljučnica napreduje v akutni sindrom dihalne stiske (*angl.* acute respiratory distress syndrome, ARDS), kar je povezano s slabo napovedjo izida bolezni. Po preboleli težki obliki covid-19 pljučnice lahko nastane pljučna fibroza.

SLIKOVNE PREISKAVE

Z rentgenskim slikanjem ali računalniško tomografijo (CT) pljuč najpogosteje ugotavljamo obojestranska področja vzorcev mlečnega stekla z zadebelitvijo interlobularnih in intralobularnih sept ali brez njih ter področja alveolnih zgostitev. Spremembe so navadno razporejene periferno subplevralno in ob interlobijih. Pri bolnikih, ki ne razvijejo ARDS, napredujejo do približno desetega dneva po pojavu simptomov in se nato postopno zmanjšujejo.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje covid-19 pljučnice vključuje podporno zdravljenje, vključno z dihalno podporo (dodajanje kisika, mehansko predihavanje), in usmerjeno zdravljenje, da bi zavrla virusno replikacijo ali spremenili bolnikov imunski odgovor. Trenutni dokazi kažejo, da sta pri zdravljenju covid-19 učinkovita virostatik remdesivir in protivnetno zdravilo deksametazon.

Ključne besede: covid-19, pljuča, dihalno popuščanje.

ULTRAZVOK PLJUČ PRI OBRAVNAVI BOLNIKOV S COVID-19

ROBERT MARČUN^{1,2}, VERONIKA PODLOGAR²

Ultrazvok pljuč (*angl.* lung ultrasound, LUS) ima pomembno vlogo pri spremljanju bolnikov s covid-19, saj v primerjavi z drugimi načini kliničnega spremljanja močno zmanjša potrebo po pogosti izpostavljenosti ionizirajočemu sevanju ter je hkrati tudi bolj varna, hitreje dostopna in dovolj natančna slikovna diagnostična metoda. Pri slikovnem diagnosticiranju bolnikov, okuženih s SARS-CoV-2, je zlati standard računalniška tomografija, ki je pogosto težje dostopna in predstavlja večje tveganje širjenja okužbe. Ultrazvočno preiskavo pljuč lahko izvajamo na terenu, v sprejemnih ambulantah, na oddelkih z bolniki s covid-19, na oddelkih za intenzivno terapijo oz. kjer koli so potrebni hitra in zanesljiva ocena prizadetosti pljuč, sledenje poteku bolezni, prilagajanje načina dihalne podpore in odkrivanje zapletov zdravljenja.

Ultrazvočna preiskava pljuč je bila dolgo časa spregledana in neprepoznana preiskava, saj z ultrazvočno napravo zaradi fizikalnih lastnosti ultrazvoka normalno prezračenega pljučnega parenhima ne vidimo neposredno. Kljub temu ultrazvočno valovanje ustvari značilne artefakte in znake, s katerimi prepoznamo fiziološke pojave in patološke spremembe. Pri UZ preiskavi pljuč lahko uporabimo različne vrste sond; za pregled bolnikov s covid-19 najpogostejše konveksno sondo. Prsni koš je najbolj pregleden in dostopen, če bolnik sedi, saj omogoča popoln pregled posteriorne strani. Bolnikov prsni koš navidezno razdelimo na skupaj 14 kvadrantov, na vsaki strani prsnega koša po 7. Sondo položimo na medrebrni prostor v sagitalni ravnini pravokotno na rebra, indikator pa obrnemo proti bolnikovi glavi. V vsakem ultrazvočnem oknu najprej prikažemo znak netopirja (*angl.* bat sign), nato pa sondo obrnemo transverzalno in se osredotočimo na plevralno linijo, ki je normalno ravna in simetrična. Opazujemo, ali je na plevralni liniji med dihanjem prisotno drsenje pljuč (*angl.* lung sliding). Pri bolnikih s covid-19 pogosto opazimo nepravilne asimetrične zadebelitve in fragmentiran izgled plevralne linije. Pri zdravih, normalno prezračenih pljučih fiziološko vidimo vzporedne hiperehogene linije, t. i. A-linije. Pri povečanju količine zunajžilne tekočine v pljučih nastanejo B-linije, ki so navpične, dolge in hiperehogene ter izhajajo iz plevralne linije navzdol, se premikajo z drsenjem pljuč med dihanjem in izbrišejo A-linije. Pri covid-19 pljučnici se v različnih medrebrnih prostorih pojavljajo različni vzorci razporeditve B-linij: posamezne B-linije, multiple B-linije, ki zajemajo do 50 % pljuč v akustičnem oknu, lahko pa B-linije zavzamejo več kot 50 % pljuč in se zlivajo v sliko belih pljuč. Konsolidacija nastane, ko se večja količina alveolov povsem zapolni s tekočino in debrisom ali pa alveoli kolabirajo. Za začetne faze covid-19 pljučnice so značilne subplevralne konsolidacije, ki se nahajajo tik pod plevralno linijo, pri napredovali bolezni pa lahko najdemo večje konsolidacije ali vzorec akutnega sindroma dihalne stiske (ARDS). Znotraj različnih medrebrnih prostorov so pogosto

prisotni različni vzorci patoloških sprememb, prav tako so lahko različne spremembe hkrati prisotne v enem medrebrnem oknu.

Zelo pomemben je večsistemski pristop k bolniku. Prav obposteljni ultrazvok omogoča pregled več organskih sistemov, pri čemer je zlasti pomembno spremljanje srčno-žilnega sistema, kjer v poteku bolezni pričakujemo tudi največ zapletov. Glede na trenutno epidemiološko stanje sta podpora in izobraževanje zdravnikov ključnega pomena za širše izvajanje ultrazvoka pljuč in obpostelnega ultrazvoka prizadetih organskih sistemov.

Ključne besede: ultrazvok pljuč, obposteljni ultrazvok, intenzivna terapija, COVID-19.

LITERATURA

1. Agricola E, Beneduce A, Esposito A, Ingallina G, Palumbo D, Palmisano A, et al. Heart and Lung Multimodality Imaging in COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020;13:1792–808.
2. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D, Perrone T, Briganti DF, et al. Proposal for international standardization of the use of lung ultrasound for patients with COVID-19. *J Ultrasound Med* 2020;39:1413–9.
3. Jackson K, Butler R, Aujayeb A. Lung ultrasound in the COVID-19 pandemic. *Postgrad Med J* 2020;0:1–6.
4. Smargiassi A, Soldati G, Borghetti A, Scoppettuolo G, Tamburrini E, Testa A C, et al. Lung ultrasonography for early management of patients with respiratory symptoms during COVID-19 pandemic. *J Ultrasound* 2020;23:449–56.
5. The Intensive Care Society. Guidance for lung ultrasound during COVID-19. Dosegljivo 3.5.2020 na URL: https://www.ics.ac.uk/ICS/ICS/FUSIC/FUSIC_COVID-19.aspx.
6. Lichtenstein D, Meziere G. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE Protocol. *Chest* 2008;134:117–25.
7. Volpicelli G, Gargani L. Sonographic signs and patterns of COVID-19 pneumonia. *Ultrasound J* 2020;12:1–3.

POSEBNOSTI MEHANSKEGA PREDIHAVANJA PRI COVID-19

MILICA LUKIČ, TOMAŽ VOVKO

Dihalna odpoved in potreba po mehanskem predihavanju sta najpogostejša razloga za sprejem bolnika s covid-19 na oddelek za intenzivno zdravljenje. Dosedanja spoznanja o bolezni kažejo, da se strukturne in mehanske lastnosti med boleznijo spreminjajo. Za oceno prevladujočega tipa pljučne prizadetosti priporočamo računalniško tomografijo pljuč. Pri izbiri optimalnega načina in parametrov mehanskega predihavanja je priporočljivo, da upoštevamo fenotip bolezni in postopke prilagodimo posameznemu bolniku. Rutinsko uporabo reševalnih postopkov za izboljšanje oksigenacije odsvetujemo.

Ključne besede: covid-19, dihalna odpoved, mehansko predihavanje.

COVID-19 IN BOLEZNI SRCA IN ŽILJA – MEHANIZMI IN KLINIČNI VIDIKI

ZLATKO FRAS

Pandemijo covid-19, bolezni, ki jo povzroča novi koronavirus (n-SARS-Cov-2), povezujemo predvsem s pljučnimi zapleti, a se z njenim širjenjem izkazuje, da bolezen prizadene praktično vse organske sisteme. Srčno-žilni sistem je ob covid-19 prizadet v kar 20–30 %, označuje pa ga predvsem obojesmerna povezanost med vnetjem in trombozo. Znano je, da lahko srčno-žilni dejavniki tveganja pri bolnikih s covid-19 pomenijo pomembno večjo ogroženost za neugoden potek bolezni. Pri osebah s predhodno prisotnimi srčno-žilnimi boleznimi, na primer hipertenzijo, sladkorno boleznijo in manifestnimi srčno-žilnimi boleznimi v ožjem smislu, je covid-19 povezana s hujšim potekom, večjim številom zapletov in višjo stopnjo umrljivosti.

Mehanizmi srčno-žilne poškodbe ob covid-19 niso popolnoma razjasnjeni in so verjetno posledica več različnih dejavnikov, neposredne virusne okužbe, posredne poškodbe zaradi vnetja, aktivacije endotela in/ali tromboz v majhnem žilju. Identifikacija virusnih delcev SARS-CoV-2 v srčnem tkivu podpira tezo o neposredni kardiotoksičnosti, z virusom povzročen prekomeren vnetni odziv s sproščanjem citokinov pa lahko povzroči vnetje žil, nestabilnost arterijskih (aterosklerotičnih) oblog, vnetje srčne mišice in hiperkoagulabilno stanje ter neposredno zaviralno vpliva na delovanje miokarda. Pri nastanku poškodbe srčne mišice lahko sodelujejo tudi druge sistemske posledice okužbe z n-SARS-CoV-2, vključno s sepsa in diseminirano znotrajžilno koagulacijo (DIK).

Covid-19 lahko povzroči različne specifične srčno-žilne zaplete, vključno z akutno poškodbo miokarda, bodisi kot posledico ishemične poškodbe (akutnega koronarnega sindroma) oziroma miokarditisa, stresno kardiomiopatijo, aritmijami in srčnim popuščanjem, kaže pa se lahko tudi s kardiogenim šokom in srčnim zastojem. Zvišane ravni hs-cTn so sorazmerne z resnostjo bolezni in z njo povezano umrljivostjo. S prognostičnega vidika je pomemben tudi vzorec naraščanja ravni hs-cTn, saj so pri umrlih bolnikih s covid-19 poročali o zvišanju, ki se je povečevalo vse do smrti. Ob hudi okužbi z zelo povišanim Tn so ugotavljali tudi hkratno zvišanje ravni možganskega natriuretičnega peptida (NT-pro-BNP). Akutno srčno popuščanje se pri kritično bolnih s covid-19 pojavi pri približno tretjini bolnikov, pri čemer zboleli v anamnezi niso imeli sistolične disfunkcije. Kardiomiopatija se lahko pojavi tudi ob blagih respiratornih simptomih ali celo ob njihovi odsotnosti. Okužba z n-SARS-CoV-2 lahko sproži intenzivno sproščanje številnih citokinov človeškega imunskega sistema. Sindrom sprostitve citokinov (t. i. citokinski vihar) je še ne povsem razumljen imunopatološki proces, ki ga povzroči prekomerno sproščanje provnetnih citokinov, npr. interleukina (IL)-1, IL-6, citokina interferon gama T-celic pomagalk-1 in dejavnika tumorske nekroze alfa (TNF- α). Provnetni citokini lahko delovanje miokarda oslabijo nemudoma z aktiviranjem

živčne sfingomielinazne poti pa tudi subakutno (v urah do dnevih) z dušikovim oksidom posredovano zavoro oziroma onemogočenjem betaadrenergičnega delovanja.

Aritmija je lahko tudi začetna klinična manifestacija bolezni covid-19. Tako novonastale aritmije kot tudi njihove napredujoče oblike lahko odsevajo neposredno prizadetost srčne mišice. Zaradi dolgotrajne imobilizacije, hiperkoagulabilnega stanja, aktivnega vnetja in nagnjenosti k DIK bolnike s covid-19 bolj ogrožajo venski tromboembolizmi. V primerjavi z blažjo obliko bolezni so pri huje prizadetih bolnikih višje tudi vrednosti D-dimera in titri razpadnih produktov fibrina (FDP). Pri kritično bolnih moramo zato ob kliničnem poslabšanju pomisliti tudi na VTE (vključno s pljučnimi embolizmi).

S specifičnim zdravljenjem za covid-19 še ne razpolagamo, četudi raziskujejo številne možnosti. Registriranih zdravil za covid-19 zaenkrat nimamo, a poleg podpornega zdravljenja najbolj obetajo remdesivir, plazma rekonvalescentov, deksametazon in protitrombotična zdravila. Ob uporabi različnih, sicer še vedno poskusnih oblik specifičnega zdravljenja moramo biti še posebej pozorni na morebitne neželene učinke in interakcije med zdravili ob kombiniranem dajanju.

Tudi pri zdravljenju covid-19 ostaja ključni poudarek natančno spremljanje delovanja dihal in podpora njihovega delovanja, a v presečnih in opazovalnih analizah pri zbolelih ugotavljajo tudi veliko pogostost zapletov s strani srčno-žilnega sistema. Med zdravljenjem so pomembne odločitve povezane tudi s podpornim antikoagulacijskim zdravljenjem, nadaljevanjem uporabe zaviralcev renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (uporaba zaviralcev angiotenzinske konvertaze in blokatorjev angiotenzinskih receptorjev ne poslabša kliničnega poteka bolezni!), s spremljanjem aritmij pa tudi z imunosupresivnim ali imunomodulacijskim zdravljenjem ter morebitno mehansko podporo krvnemu obtoku. Imunosupresivno zdravljenje za dušenje prekomernega vnetnega odziva (v obliki potencialno zelo škodljivega, s covid-19 povezanega učinka sindroma sproščanja citokinov – TNF- α , IL-1, IL-6) je lahko koristno. Nedavno so britanski raziskovalci z dajanjem deksametazona pri bolnikih, ki so jih zdravili z mehanskim predihavanjem, potrdili za približno tretjino nižjo smrtnost, pri bolnikih, ki so potrebovali kisik, pa je bila smrtnost nižja za približno petino. V prispevku na kratko omenjamo tudi s pandemijo covid-19 povezano večjo pojavnost Kawasakijevi bolezni podobnega akutnega vaskulitisa v pediatrični populaciji.

Ključne besede: bolezni srca in žilja, SARS-CoV-2, covid-19, citokinski vihar, protivirusna zdravila, deksametazon, protitrombotično zdravljenje.

LITERATURA

1. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:819.
2. Phelps M, Christensen DM, Gerds T, Fosbøl E, Torp-Pedersen C, Schou M, et al. Cardiovascular comorbidities as predictors for severe COVID-19 infection or death. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2020;qcaa081.
3. Khadke S, Ahmed N, Ahmed N, Ratts R, Raju S, Gallogly M, de Lima M, Sohail MR. Harnessing the immune system to overcome cytokine storm and reduce viral load in COVID-19: a review of the phases of illness and therapeutic agents. *Virology* 2020;17:154.

4. Wang T, Chen R, Liu C, Liang W, Guan W, Tang R, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol* 2020;7:e362–e363.
5. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:259–60.
6. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033–4.
7. Lala A, Johnson KW, Russak AJ, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:533–46.
8. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1653–9.
9. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19—Preliminary report. *N Engl J Med* 2020; NEJMoa2021436.
10. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance — Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (1 May 2020). Dostopno 30.09.2020 na URL: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19>.

HIPERKOAGULABILNOST PRI COVID-19

TJAŠA VIŽINTIN CUDERMAN¹, GREGOR TRATAR^{1,2}

Že prva poročila o kliničnih značilnostih bolnikov s covid-19 so opozorila na povišane vrednosti D-dimerja, ki je razgradni produkt fibrina in označevalec aktivacije koagulacijskega sistema. Sprva je kazalo, da gre za podobno koagulopatijo kot pri drugih okužbah, ki lahko vodijo do diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK), a je koagulopatija pri covid-19 drugačna. Mehanizmi aktivacije koagulacije so mnogoteri in še niso dokončno pojasnjeni. Zdi se, da gre za povezavo z imunskimi mehanizmi in vnetjem (imunotromboza), ključna pa je vpletenost receptorja ACE2, ki je prisoten na številnih celicah. V sklopu koagulopatije pri bolnikih s covid-19 pride do trombotičnih zapletov tako v mikrocirkulaciji kot v venah in arterijah. Virus SARS-CoV-2 v pljučih napade pnevmocite in sproža močno aktivacijo vnetja in makrofagov ter sproščanje prokoagulantnih dejavnikov, ki prodrejo v alveolno mikrocirkulacijo in povzročajo mikrotromboze. Pojavnost venskih trombembolizmov je pri bolnikih s covid-19 pomembno povečana, zlasti pri bolnikih s hudo klinično sliko. Poročajo tudi o arterijskih zaporah, a gre le za posamezne primere. Pri vseh bolnikih s covid-19, ki so sprejeti v bolnišnico, moramo skrbno preprečevati trombembolične zaplete, zlasti venske trombembolizme. Pri bolnikih, ki ne potrebujejo intenzivnega zdravljenja, zadoščajo ustaljeni preventivni odmerki nizkomolekularnega heparina. Bolniki z napredovalo boleznijo so bistveno bolj ogroženi, zato se pri njih odločimo za višje, t. i. »vmesne« odmerke (npr. polovični terapevtski odmerek pri nizkomolekularnih heparinih). Zapore arterij preprečujemo tako, da nadaljujemo z zdravili sekundarne preventive ateroskleroze, če jih imajo bolniki že uvedene (antiagregacijska zdravila, statini), a dokazov, da bi bilo ta zdravila smiselno na novo uvajati zaradi covid-19, za zdaj ni. Akutne trombembolične zaplete (vensko trombozo, pljučno embolijo, arterijske zapore) zdravimo s protitrombotičnimi zdravili po ustaljenih smernicah. Specifičnega zdravljenja trombotične mikroangiopatije trenutno še ne poznamo. Poročajo o uporabi tkivnega aktivatorja plazminogena, a zaenkrat dokazov o učinkovitosti in varnosti tega zdravljenja ni in ga zato ne priporočamo.

Ključne besede: COVID-19, hiperkoagulabilnost, venski trombembolizmi, arterijske tromboze.

NAČRTOVANJE PALIATIVNE OBRAVNAVE – IZKUŠNJA COVID-19

PETER RADŠEL, MIŠA FISTER

UVOD

V začetnem obdobju epidemije covid-19 smo bili priča, kako se je v naši neposredni bližini (severni Italiji) zgodil tako množičen priliv bolnikov v bolnišnice, da so bile zdravstvene zmogljivosti v nekaj tednih preobremenjene. Vsem bolnikom naenkrat ni bilo mogoče nuditi optimalne zdravstvene oskrbe in zdravniki so bili soočeni s zahtevnimi etičnimi odločitvami, komu dati pri zdravljenju prednost. To je bilo še posebej izraženo pri sprejemih v enote intenzivne terapije.

Ministrstvo za zdravje RS je spoznalo, da imamo tudi v Sloveniji prav tako malo rezerv v bolnišničnih zdravstvenih zmogljivostih ter da sistem vnaprej izražene volje starostnikov in hudo bolnih kroničnih bolnikov glede intenzivnosti zdravljenja ni dobro vpeljan. Zato so oblikovali predlog organizacije in izvajanja zdravstvene oskrbe v socialnovarstvenih zavodih (1), v katerem so predlagali, da odgovoren zdravnik družinske medicine s pomočjo Algoritma ukrepanja za oceno stabilnosti napreduje, neozdravljive bolezni pripravi načrt zdravstvene obravnave v primeru covid-19.

METODE

Na podlagi dokumentov, pripravljenih s strani Ministrstva za zdravje, smo v UKC Ljubljana oblikovali skupino zdravnikov specialistov z vsakodnevnimi izkušnjami pri odločanju o koristnosti zdravljenja pri življenjsko ogroženih bolnikih. Eden ali dva izmed njih sta skupaj s specialistom za paliativno oskrbo obiskala dom starejših občanov (DSO) v ljubljanski regiji s SARS-CoV2 okuženimi oskrbovanci. Skupaj z domskim zdravnikom in domskimi medicinskimi sestrami je konzilij pregledal oskrbovance in njihovo dokumentacijo ter s pomočjo Algoritma ukrepanja za oceno stabilnosti napreduje, neozdravljive bolezni pripravil načrt zdravstvene obravnave v primeru covid-19. Predlog načrta je nato domski zdravnik predstavil svojcem in oskrbovancem, ki so bili o tem sposobni sodočiti.

REZULTATI

Pregledali smo približno 300 oskrbovancev in njihovo dokumentacijo v enem izmed DSO v ljubljanski regiji. Sprva smo pregledali okužene s covid-19, nato oskrbovance s sosednjih oddelkov ter končno še preostale. Ko se je širjenje covid-19 v tem domu ustavilo, ostalih oskrbovancev nismo pregledali. Ocenili smo, komu bi koristilo intenzivno zdravljenje, komu bolnišnično zdravljenje in kdo bi ob primerni oskrbi (kisik, zdravila za lajšanje težkega dihanja in bolečine ter ustrezen nadzor) lahko ostal v DSO. Naše odločitve so se v veliki večini ujemale z mnenjem domskega zdravstvenega osebja.

RAZPRAVA

Napotitve in obravnave oskrbovancev DSO so ena izmed večjih težav urgentnih služb. Dežurni zdravniki morajo pogosto sprejemati težke odločitve, saj bolnikov ne poznajo, njihovo zdravstveno stanje pa se jim navadno hitro poslabša. V času dežurstva tudi ne uspejo pridobiti dovolj podatkov o funkcionalnosti oskrbovanca in njegovih pridruženih boleznih. Tako ocena o tem, ali bi oskrbovancu z nadaljnjimi intenzivnimi ukrepi še pomagali in ohranili do neke mere dostojno preživetje, v takih okoliščinah ni možna. Menimo, da bi podoben sistem, kot je bil zastavljen v prvem valu epidemije, moral postati del obravnave vsakega starostnika in kronično bolnega v ambulantni družinskega zdravnika. Tako bi prihranili veliko nepotrebnih napotitev na urgence in bolečih posegov, hkrati pa bolniku omogočili dostojno umiranje, za katerega je v današnjem času marsikdo prikrajšan. Hkrati je potrebno izgraditi sistem primerne paliativne oskrbe, ki bi bila dostopna vsem, ki bi jo potrebovali.

Ključne besede: paliativna oskrba, načrtovanje, epidemija, covid-19.

LITERATURA

1. Odlok o začasnih ukrepih na področju zdravstvene dejavnosti zaradi zajezitve in obvladovanja epidemije COVID-19. Uradni list RS, št. 32/20.

NEVARNE SNOVI V DIMU IN PEPELU PRI SEŽIGANJU ODPADKOV

MIRAN BRVAR

Pri sežiganju in sosežiganju nevarnih in nenevarnih odpadkov, vključno s plastiko, tekstilom, gumami in blatom čistilnih naprav, se v ozračje sproščajo trdi delci PM_{10} in $PM_{2,5}$, ultrafini delci, dušikovi oksidi, žveplov dioksid, klorovodikova in fluorovodikova kislina, benzen, dioksini in furani, policiklični aromatski ogljikovodiki in težke kovine. Izpusti sežigalnic tako vsebujejo rakotvorne snovi in snovi, ki povzročajo bolezni živčevja, srca in ožilja ter pljuč pa tudi motijo plodnost in razvoj ploda.

V številnih raziskavah v Italiji, Franciji, Španiji in Veliki Britaniji so pokazali jasno povezavo med delovanjem sežigalnic odpadkov ter razširjenostjo različnih bolezni in težav med lokalnim prebivalstvom. Ugotovili so večjo razširjenost rakavih bolezni, kot so ne-Hodgkinov limfom, sarkom, rak črevesa in predvsem pljučni rak, ter reproduktivne težave, kot so prezgodnji porod in prirojene anomalije, ter povečano pojavnost srčno-žilnih in pljučnih bolezni. Povišanje koncentracije delcev $PM_{2,5}$ v zraku za $10 \mu m^3$ npr. povzroči do 18-odstotno povečanje smrtnosti zaradi srčno-žilnih bolezni in za 19 % večjo pojavnost pljučnega raka.

Ob tem moramo izpostaviti zelo škodljiv vpliv onesnaženja zraka z ultrafinimi delci, ki jih uvrščamo med nanodelce, saj so veliki manj kot $0,1 \mu m$. Veliko število ultrafinih delcev v onesnaženem zraku predstavlja veliko skupno površino za vezavo toksičnih snovi, npr. težkih kovin in policikličnih aromatskih ogljikovodikov. Po vdihu onesnaženega zraka z ultrafinimi delci ti zaradi majhne velikosti brez težav preidejo v pljučne mešičke. Tam se nabirajo v alveolnih makrofagih in epitelnih celicah ter pljučnem intersticiju, od koder lahko preidejo v sistemski krvni obtok in nato v druga tkiva, npr. možgane. Ultrafini delci, na katere so vezani številne toksične kovine (npr. svinec, živo srebro, krom, kadmij) in toksični ogljikovodiki (npr. dioksini, furani, policiklični aromatski ogljikovodiki) povzročajo vnetje ter so mutageni in rakotvorni. Zelo pomembno je, da se zavedamo, da ultrafini delci predstavljajo pomembno število delcev v onesnaženem zraku, a ne tudi njihove skupne mase, kar je velika pomanjkljivost mejnih vrednosti, ki so še vedno predpisane v enotah za masno koncentracijo ($\mu g/m^3$).

Pri sežiganju odpadkov v sežigalnicah moramo upoštevati, da poleg onesnaženja ozračja povzroča tudi onesnaženje vode in zemlje. Nevarne snovi v dimu se namreč postopno usedejo na zemljo, zato lahko pride do pomembnega vnosa nevarnih snovi v telo tudi s hrano. Do onesnaženja zemlje in vode lahko pride tudi na odlagališčih pepela, saj nevarne snovi iz pepela preidejo v bližnje površinske in podzemne vode. Pri tem moramo upoštevati, da so koncentracije nevarnih snovi v pepelu lahko nekajkrat višje v sežgani snovi. Veliko nevarnih snovi, kot so težke kovine, vsebuje tudi fin elektrofiltrski pepel, ki nastane ob

sežiganju komunalnih odpadkov, zato elektrofiltirski pepel uvrščamo med nevarne odpadke. Pri vrednotenju vpliva toksičnih snovi v izpustih sežigalnic in sosežigalnic na zdravje ljudi se moramo zavedati, da se toksične snovi kopičijo ter da so njihovi učinki lahko sinergistični in se seštevajo oziroma celo pomnožujejo. Zato mejne vrednosti ne zagotavljajo zdravega okolja za lokalno prebivalstvo. Pri načrtovanju novih sežigalnic ali sosežigalnic odpadkov in oceni njihovega vpliva na zdravje lokalnega prebivalstva moramo upoštevati tudi posebnosti lokalnega prebivalstva, npr. povečano obolevnost zaradi drugih onesnaževal v okolju, vpliv že prisotnih lokalnih onesnaževalcev, npr. drugih industrijskih obratov, in geografske značilnosti lokacij, npr. neprimernost slabo prevetrenih dolin.

Ključne besede: sežigalnice, odpadki, rakave bolezni.

NEVARNOSTI PARACETAMOLA IN NESTEROIDNIH ANTIREVMATIKOV V PROSTI PRODAJI: PRIKAZ ZASTRUPITEV

TANJA VARL TURK, MIRAN BRVAR

Paracetamol je med najbolj pogosto uporabljanimi zdravilnimi učinkovinami z analgetičnim in antipiretičnim delovanjem. V najrazličnejših kombinacijah in pod različnimi imeni ga uporabljamo že približno šest desetletij in je ob upoštevanju pravilnega odmerjanja relativno varen. Preveliko odmerjanje paracetamola pa lahko zaradi tvorbe toksičnega presnovka povzroči akutno jetrno odpoved. Toksična količina paracetamola za odraslega je več kot 6 g, za otroke več kot 150 mg/kg telesne mase, letalna količina pa brez zdravljenja 13–25 g. Pri sumu na zastrupitev s paracetamolom so ključnega pomena zgodnja prepoznavna zastrupitve, ocena tveganja za hepatotoksičnost in čim prejšnji začetek zdravljenja.

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR) so prav tako med najpogostejše uporabljanimi zdravili po vsem svetu. Predpisujemo jih za različne indikacije, predvsem za zdravljenje bolečinskih in vročinskih stanj ter različnih vnetnih bolezni. Bolj kot akutna toksičnost nas mora skrbeti kronična uporaba NSAR, ki je zlasti pri starejših bolnikih povezana z nezanemarljivim tveganjem neželenih učinkov zaradi starostne izgube fiziološke rezerve organov, starostno pogojenih sprememb v farmakokinetiki, vpliva pridruženih bolezni in pogosto pridružene polifarmacije. Med najpomembnejše zaplete zdravljenja z NSAR uvrščamo ulkusno bolezen zgornjih prebavil, ledvično okvaro in srčno-žilne zaplete. Kronična uporaba NSAR je lahko povod za poslabšanje številnih kroničnih bolezni, vključno s srčnim popuščanjem in arterijsko hipertenzijo, ter za klinično pomembne interakcije med zdravili (npr. varfarin, kortikosteroidi). V Sloveniji je paracetamol že vrsto let najpogostejše predpisana zdravilna učinkovina iz skupine analgetikov. V letu 2019 je kar 17,5 % prebivalcev Slovenije dobilo vsaj en recept za paracetamol. Ker je paracetamol dostopen tudi brez recepta, je dejanska skupna poraba seveda bistveno večja.

Ker podatki kažejo, da je v državah s samopostrežno dostopnostjo zdravil s paracetamolom več primerov jetrne okvare in zastrupitev s to učinkovino, je pomembno, da sta izdaja in svetovanje o varni uporabi omenjenih zdravil v domeni strokovne lekarniške dejavnosti.

V skupini zdravil za bolezen kostno-mišičnega sistema so bila najpogostejše predpisana zdravila s protivnetnim in protirevmatskim delovanjem. Ta zdravila je v lanskem letu prejelo skoraj 24 % prebivalcev Slovenije.

Predpisovanje NSAR mora biti osredotočeno na bolnikovo starost, pridružene bolezni in hkrati predpisana zdravila. Ključnega pomena je tudi dobra anamneza o rednem zdravljenju, ki ga prejema posamezen bolnik, vključno z zdravili, ki jih morda prejel brez recepta. Glede uporabe zdravil brez recepta je ključno, da zdravnik bolnika ustrezno izobrazijo o tveganjih, neželenih učinkih in možnih resnih zapletih zdravljenja.

Ključne besede: paracetamol, nesteroidna protivnetna zdravila, nevarnosti proste prodaje, neželeni učinki, zastrupitve.

CELIČNI TESTI V ALERGOLOGIJI

PETER KOROŠEC, ANA KOREN

Laboratorijski testi v alergologiji temeljijo na proučevanju IgE-mehanizma alergijske reakcije. Kljub dobro poznani vlogi protiteles IgE pri alergiji zgolj njihova prisotnost oz. povišana vrednost ne pomeni, da bolniki tudi klinično reagirajo na alergen (t. i. asimptomatska senzibilizacija). Vsa protitelesa IgE torej nimajo alergogene aktivnosti, to je sposobnosti, da po vezavi na alergen navzkrižno preko IgE povežejo dva receptorja FcεRI in sprožijo degranulacijo efektorskih celic, tj. mastocitov in bazofilcev. Zato celični testi nudijo dragoceno informacijo o funkcionalnosti IgE-senzibilizacije.

Osnovni celični test v alergologiji je test aktivacije bazofilcev (BAT), ki temelji na odkritju aktivacijskega označevalca degranulacije CD63 in razvoju pretočne citometrije. BAT meri funkcionalni odziv bazofilcev, povzročen z navzkrižno povezavo protiteles IgE na površini celice ob stiku z alergenom; in-vitro se stimulira 150–500 bazofilcev v < 0,1 ml sveže krvi. Aktivacijo kvantificiramo kot delež CD63+ bazofilcev; rezultat provokacije ex-vivo pa omogoča ugotavljanje alergogene aktivnosti specifičnih protiteles IgE. BAT je poleg klinične anamneze, kožnega testiranja in določanja specifičnih protiteles IgE del diagnostičnega postopka pri bolnikih z alergijo za hrano, strupe žuželk in zdravila. V veliko pomoč je pri dokazovanju, kateri alergen je klinično pomemben, in za potrjevanje oz. napoved resnosti alergijske reakcije. BAT lahko uporabljamo tudi za spremljanje bolnikov med imunoterapijo, ob uvedbi biološkega zdravljenja z anti-IgE ali za spremljanje naravnega poteka alergijske bolezni. BAT lahko izvajamo pred provokacijskim testiranjem, pri čemer visoko pozitiven rezultat kaže na veliko možnost resne reakcije, medtem ko na osnovi negativnega rezultata reakcijo z veliko verjetnostjo izključimo.

Pred kratkim smo razvili in testirali nov celični test, tj. test aktivacije mastocitov (MAT). Primarne človeške mastocite, pridobljene iz periferne krvi in razvite iz prekurzorskih krvnih celic, ali celice LAD2 (celična linija humanih mastocitov) smo senzibilizirali s serumom oz. plazmo bolnikov in in-vitro stimulirali z alergenom. Degranulacijo smo podobno kot pri testu BAT izmerili z uporabo pretočne citometrije in označevalca aktivacije CD63. MAT je do sedaj pokazal dobro specifičnost in občutljivost za diagnosticiranje alergije na arašid in strup ose, podobne rezultate pa pričakujemo tudi pri drugih alergenih. Glavna prednost testa MAT je, da za izvedbo ne potrebujemo sveže krvi, ampak samo bolnikov serum oz. plazmo, kar omogoča, da test izvedemo iz shranjenih in zamrznjenih vzorcev. Izvedbo testa omejujejo kompleksni postopki celične kulture in nižja občutljivost pri bolnikih z nizkimi vrednostmi specifičnih IgE v serumu/plazmi. MAT bo v prihodnosti pomemben predvsem pri ugotavljanju alergogene aktivnosti protiteles IgE bolnikov z neodzivnimi bazofilci, tj. bazofilci, ki se ne odzovejo na stimulacijo z anti-IgE/anti-FcεRI.

Ključne besede: alergija, IgE protitelesa, diagnostika, test aktivacije bazofilcev, test aktivacije mastocitov.

PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE PO ŽELEZOVIH PRIPRAVKIH

**MITJA KOŠNIK^{1,2}, SUZANA CUZNAR³, RENATO ERŽEN^{1,2},
MIHAELA ZIDARN^{1,2}, NISSERA BAJROVIĆ¹,
PETER KOPAČ^{1,2}, NIKA LALEK^{1,2}**

Gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB) je pogost zdravstveni problem, ki pomembno vpliva na kakovost življenja bolnikov in tudi na stroške zdravljenja. Po montrealški definiciji je GERB stanje, pri katerem refluks želodčne vsebine v požiralnik povzroči moteče simptome ali zaplete, in je posledica neravnovesja med škodljivimi dejavniki in varovalnimi dejavniki. Simptomi so moteči, ko poslabšujejo kakovost bolnikovega življenja oziroma dobro počutje. Najpogostejša simptoma sta zgaga in regurgitacija, najpogostejša oblika poškodbe požiralnika pa refluksni ezofagitis. GERB se lahko kaže tudi z ekstraesofagealnimi znaki in simptomi, med katere uvrščamo laringitis, kronični kašelj, astmo in erozijo zobne sklenine.

Osrednjo vlogo pri preprečevanju refluksa ima spodnji požiralnikov sfinkter. Na njegov tonus vplivajo številne učinkovine in določene vrste hrane. Večkratdnevno fiziološko zatekanje želodčne vsebine v požiralnik je posledica prehodnih sprostitvev spodnjega požiralnikovega sfinktra, ki so pri bolnikih z GERB pogostejše, tonus sfinktra pa je pri več kot polovici bolnikov tudi bolj ohlapien. Klinični sum na prisotnost GERB postavimo na osnovi značilnih refluksnih simptomov. Pri postavitvi diagnoze si pomagamo z ezofagogastroduodenoskopijo, manometrijo in pH-metrijo požiralnika ali s terapevtskim poskusom z zaviralci protonске črpalke.

V letu 2018 so objavili Lyonski konsenz, ki prinaša novosti pri postavitvi diagnoze GERB. Na izraženost simptomov namreč vplivajo številni dejavniki, ki vključujejo število refluksnih dogodkov, njihovo proksimalno ekstenzijo, kislost, ezofagealno hipersenzitivnost in čustveno dovzetnost. Omenjena priporočila opredeljujejo tudi vlogo diagnostičnih metod pri postavitvi diagnoze GERB.

Pomembno vlogo v diagnostičnem postopku ima ezofagogastroduodenoskopija (EGDS). Refluksni ezofagitis stopnje C in stopnje D po losangeleški klasifikaciji, Barrettov požiralnik in peptična striktura so patognomonične spremembe za potrditev diagnoze GERB. S 24-urno pH-metrijo z impedanco opredelimo število refluksnih dogodkov v 24 urah (fiziološko manj kot 40), opredelimo refluks glede na vrednost pH (kisli, šibkokisli, neisli) ter izvemo, kako visoko sega refluks v požiralniku (spodnja tretjina, srednja tretjina ali zgornja tretjina požiralnika). Na osnovi zbranih podatkov izračunamo čas izpostavljenosti požiralnika želodčni kislini (fiziološko manj kot 4 %) in analiziramo morebitno povezavo med bolnikovimi zabeleženimi simptomi in refluksnimi dogodki (*angl.* "symptom index"). K nastanku GERB prispeva tudi oslABLJena peristaltika požiralnika, ki jo opredelimo z manometrijo požiralnika.

Zdravljenje GERB obsega nefarmakološke protirefluksne ukrepe, ki jih dopolnimo z medikamentoznim, endoskopskim ali kirurškim zdravljenjem.

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

SODOBNO ZDRAVLJENJE POLICISTIČNE BOLEZNI LEDVIC

ANDREJA MARN PERNAT

Avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic (*angl.* autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) je najbolj pogosta monogenska ledvična bolezen, ki se pojavi pri 1 do 400 otrok na 1000 živih rojstev. Nastane zaradi mutacije v genu *PKD1* (v 85 % primerov) ali v genu *PKD2*, ki nosita zapis za beljakovino policistin-1 in policistin-2. To povzroči razvoj številnih cist v vseh delih ledvičnega nefrona, predvsem v zbiralcih. Ledvične ciste rastejo, brazgotinijo in pritiskajo na okolno ledvično tkivo, kar v odraslosti privede do zmanjšanja ledvičnega delovanja in pri polovici bolnikov do končne ledvične odpovedi pred 60. letom starosti. Cilji sodobnega zdravljenja ADPKD so zavreti rast cist, ohraniti ledvično delovanje ter zdraviti in lajšati znake in simptome zapletov ADPKD, s čimer zmanjšamo obolevnost in umrljivost. Vsem bolnikov moramo nuditi osnovne ukrepe in zdravila za zmanjšanje obolevnosti, ki pa bistveno ne upočasnijo napredovanja kronične ledvične okvare. ADPKD ne moremo pozdraviti, smo pa nedavno dobili zdravilo tolvaptan, antagonist vazopresinskih receptorjev V2, ki lahko pomembno upočasnijo napredovanje do končne ledvične odpovedi. Najnovejša dognanja in novo zdravilo sta spremenila diagnostični pristop in način zdravljenja bolnikov z ADPKD. Predvsem moramo med obravnavo prepoznati tiste bolnike, ki imajo hitronapredujočo policistično bolezen ledvic. To so bolniki z mutacijo gena *PKD1* iz skupine tako imenovanih »protein-truncating« mutacij, potomci bolnikov, ki so potrebovali nadomestno ledvično zdravljenje pred 58. letom starosti, bolniki z veliko in hitrorastočo cistično ledvično maso v zgodnjem odraslem obdobju, bolniki z zmanjševanjem glomerulne filtracije > 5 ml/min/1,73 m² na leto, bolniki s hipertenzijo ali urološkim zapletom pred 35. letom starosti in zlasti bolniki moškega spola. Za omenjene skupine bolnikov so dokazali dobrobit zdravljenja s tolvaptanom, s katerim so zmanjšali rast cistične ledvične mase in omilili z njo povezane zaplete, upočasnili napredovanje ledvične okvare in podaljšali čas do končne ledvične odpovedi. Tolvaptan povzroči izločanje velikih količin razredčenega seča, kar sproži žejo in suha usta ter zahteva pitje velikih količin vode, pogosto uriniranje in nikturijo z motenim nočnim spanjem, zato dobrih 8 % bolnikov zdravljenje opusti. Nevaren zaplet zdravljenja s tolvaptanom je hepatitis, zato zdravljenje prekinemo, če jetrni encimi porastejo nad 2,5-kratnik zgornje normalne meje, kar lahko pričakujemo v 5 %.

Da bi zagotovili varnost in uspešnost novega zdravljenja, moramo poskrbeti za skrbno izbiro primernih in motiviranih bolnikov, njihovo edukacijo ter spremljanje neželenih učinkov zdravljenja in učinkovitost odmerka zdravila s pogostimi kliničnimi in laboratorijskimi kontrolnimi pregledi. Sodobno zdravljenje s tolvaptanom naj indicira, optimizira odmerke, spremlja neželene učinke in dolgoročno vodi za to usposobljen in bolniku dostopen specialist nefrolog.

Ključne besede: policistične ledvice, avtosomno dominantno, tolvaptan, selektivni antagonist vazopresinskih receptorjev V2.

SODOBNO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PONAVLJAJOČIMI SE LEDVIČNIMI KAMNI

ANDREJ ŠKOBERNE

UVOD

Ledvični kamni so pogosta bolezen, ki bolnikom povzroča precej težav in lahko pomembno okrne kakovost življenja. Povezani so tudi z drugimi, za bolnika pomembnimi zapleti, saj lahko v nekaterih primerih privedejo do kronične ledvične bolezni, srčno-žilnih zapletov in zmanjšanja kostne gostote. Kar polovica bolnikov ima ponavljajoče se težave z ledvičnimi kamni, pri približno 10 % pa so ponovitve zelo pogoste. Z metabolno obravnavo odkrivamo presnovne motnje, ki so vzrok nastajanja ledvičnih kamnov pri posameznem bolniku. Indicirana pri vseh bolnikih, ki so preboleli več epizod ledvičnih kamnov, ki imajo ob prvi epizodi več kot en kamen ali zelo velike kamne oziroma imajo dejavnike tveganja za pogoste ponovitve ledvični kamnov. V teh primerih je zelo pomembno, da uvedemo zdravljenje, usmerjeno v preprečevanje nastajanja novih kamnov in s kamnom povezanih zapletov.

ZDRAVLJENJE

Že vrsto let imamo na voljo različne načine zdravljenja, ki dokazano zmanjšujejo težave, povezane z nastajanjem novih kamnov. Največkrat uporabljamo tiazidne oziroma tiazidom podobne diuretike, kalijev citrat in zaviralce ksantin-oksidade. Izbira zdravljenja je odvisna od sestave kamna in od presnovne motnje, ki smo jo ugotovili med obravnavo. Pri bolnikih s kalcijevimi kamni in hiperkalciurijo uporabljamo tiazidne diuretike in kalijev citrat. Slednjega uporabljamo tudi pri hipocitraturiji, hiperurikozuriji in pogosto pri hiperoksaluriji. Hipomagnezurijo zdravimo z magnezijevimi pripravki. Zaviralce ksantin-oksidade uporabljamo pri bolnikih s hiperurikozurijo in pri bolnikih s hkratno putiko. Pri bolnikih z uratnimi kamni je najpomembnejša alkalizacija urina s ciljno vrednostjo pH 6,5–7. Za alkalizacijo urina običajno uporabljamo kalijev citrat, pri kontraindikacijah pa natrijev hidrogenkarbonat. Infekcijski kamni potrebujejo temeljito kirurško obravnavo, s katero odstranimo vse kamne in morebitne fragmente. Ob tem je potrebno tudi antibiotično zdravljenje. Ostali ukrepi so manj učinkoviti ali imajo veliko neželenih učinkov. Bolnike s cistinurijo primarno zdravimo z alkalizacijo urina (ciljna vrednost pH urina 7,5–8,5) in s precej povečanim vnosom tekočin (vsaj 3,5 litra dnevno). Zaradi hujših neželenih učinkov se redko odločamo zdravljenje s tioproninom ali D-penicilaminom. Pri vseh bolnikih z ledvičnimi kamni so zelo pomembni tudi nefarmakološki ukrepi, med katerimi sta najpomembnejša zadosten vnos tekočin in normalen vnos kalcija s prehrano.

ZAKLJUČEK

Bolnikom z ledvičnimi kamni je na voljo specifično zdravljenje, ki dokazano zmanjšuje nastajanje novih kamnov in z njimi povezane zaplete. Zdravljenje moramo omogočiti vsem bolnikom, ki so preboleli več epizod ledvičnih kamnov, imajo ob prvi epizodi več kot en kamen ali zelo velike kamne oziroma imajo ob prvi epizodi dejavnike tveganja za pogoste ponovitve ledvičnih kamnov.

Ključne besede: ledvični kamni, nefrolitiaz, metabolična obravnava, hipocitraturija, hiperkalciurija.

OBRAVNAVA BOLNIKA PO PLJUČNI EMBOLIJI V KRONIČNI FAZI

MATIJA KOZAK^{1,2}, MARKO MIKLIČ¹

Pljučna embolija, ki se v akutni fazi lahko kaže z zelo raznoliko klinično sliko, od brezsimptomne naključne najdbe vse do obstruktivnega šoka, ima dobro raziskane in zastavljene diagnostične postopke in terapevtske ukrepe. Pomanjkljivo pa je znanje o dolgoročnih posledicah te bolezni in priporočeni obravnavi bolnikov po pljučni emboliji v kronični fazi. Kljub ustreznemu zdravljenju pogosto namreč ne dosežemo popolne resolucije strdkov in rekanalizacije pljučnih arterij, temveč pride do organizacije trombov in remodelacije pljučnega žilja. V najhujši obliki kronična trombembolična pljučna hipertenzija, ki prizadene približno 2 % bolnikov, zapusti trajno povišan tlak v pljučnem krvnem obtoku v mirovanju, kar brez ustreznega zdravljenja vodi v srčno popuščanje z odpovedjo desnega prekata. V prispevku se osredotočamo na bolnike, ki navajajo vztrajno težko sapo ob naporu in zmanjšano telesno zmogljivost, in jih je približno 50 %. V zadnjem času se je za opisane težave uveljavil izraz post-PE sindrom, za katerega so značilne suboptimalna srčna funkcija, spremenjena dinamika pretoka po pljučnih arterijah ali spremenjena izmenjava plinov v mirovanju ali med obremenitvijo v kombinaciji s težko sapo, slabša telesna zmogljivost in manjša kakovost življenja brez druge jasne razlage. Zaradi rezidualne obstrukcije pljučnih arterij in remodelacije pljučnega žilja pride do povečanja mrtvega prostora in neujemanja ventilacije s perfuzijo pljuč ter motene difuzijske kapacitete, kar lahko poslabša funkcijo kardiopulmonalnega sistema. Na slednje vplivajo tudi spremljajoče bolezni in stanja, kot so starost, hkratne srčne in pljučne bolezni, prekomerna telesna masa in kajenje. Po vsaj trimesečnem antikoagulacijskem zdravljenju pljučne embolije z vztrajno dispnejo ob naporu brez drugega jasnega vzroka je bolnike smiselno napotiti na ultrazvočno preiskavo srca in nato ob sumu na kronično trombembolično pljučno hipertenzijo še na ventilacijsko-perfuzijsko scintigrafijo pljuč in desnostransko srčno kateterizacijo. Diagnosticiranje v smeri post-PE sindroma temelji na funkcionalnem testiranju kardiopulmonalnega sistema, pri katerem je metoda izbire ergospirometrija, smiselno pa je opraviti tudi 6-minutni test hoje in merjenje pljučne funkcije. Za izključitev drugih stanj opravimo še EKG, rentgensko slikanje pljuč in srca ter določimo NT-proBNP. Temelj zdravljenja pljučne embolije je antikoagulacijsko zdravljenje. Pri bolnikih s post-PE sindromom brez pljučne hipertenzije ni dokazov, da bi bili učinkoviti tudi drugi ukrepi. Nekateri priporočajo kardiopulmonalno rehabilitacijo, ki je varna in izboljša simptome ter telesno zmogljivost, a njene dolgoročne učinkovitosti še niso preverili.

Ključne besede: pljučna embolija, post-PE sindrom.

OBRAVNAVA BOLNIKA Z ANEVRIZMO PRSNE AORTE

MARTINA TURK VESELIČ

Anevrizma prsne aorte po definiciji pomeni vsaj 1,5-kratno razširitev premera aorte v primerjavi z normalnim. Največkrat je degenerativne etiologije, pojavlja pa se tudi ob dvolistni aortni zaklopki, koarktaciji aorte, v sklopu vaskulitisov velikih arterij in pri dednih boleznih, ki prizadenejo aortno steno, kot sta Marfanov sindrom in Loeys-Dietzov sindrom. Anevrizme ascendentne aorte (ki so najpogostejše) v povprečju rastejo 1 mm na leto, anevrizme descendentne aorte pa 3 mm na leto. V primeru dednih oz. družinskih anevrizem prsne aorte opisujejo povprečno rast do 2,1 mm na leto. Anevrizmo prsne aorte pogosto odkrijemo naključno ob slikovnih preiskavah iz drugih razlogov, saj so bolniki večinoma brez simptomov. V klinični sliki so lahko prisotni bolečina v prsnem košu, šum nad aortno zaklopko in znaki pritiska na sosednje organe (hripavost, stridor, kašelj, dispneja, disfagija, rdečica in oteklina obraza). Prva manifestacija so lahko tudi zapleti bolezni, npr. distalna embolija, aortna disekcija ali ruptura. Preiskave izbire za potrditev diagnoze anevrizma prsne aorte so transtorakalna ehokardiografija, računalniškotomografska angiografija in magnetnoresonančna angiografija. Bolniki z anevrizmo aorte morajo imeti urejen krvni tlak (vsaj $\leq 130/80$ mmHg), krvne maščobe in ostale dejavnike tveganja za razvoj ateroskleroze. Odsvetujemo dvigovanje težkih bremen in napenjanje ter kontaktne športe in športe z nenadnimi upočasnitvami. Poseg opravimo pri simptomatskih bolnikih in ob doseganju premera anevrizme, nad katerim se močno poveča tveganje disekcije oz. rupture. Za poseg se odločimo tudi ob upoštevanju naslednjih dejavnikov: letno povečanje premera anevrizme, pridružene bolezni, pozitivna družinska anamneza in stanje aortne zaklopke. Anevrizmo ascendentne aorte in aortnega loka praviloma zdravimo kirurško, in sicer ob premeru ≥ 55 mm. Meja za ukrepanje je nižja pri bolnikih z Marfanovim sindromom (premer ≥ 50 mm oz. ≥ 45 mm v primeru pridruženih dejavnikov tveganja) in pri bolnikih z drugimi dednimi vezivnotkivnimi boleznimi, dvolistno aortno zaklopko (premer ≥ 45 mm ob pridruženih dejavnikih tveganja) ali ob indiciranem posegu na aortni zaklopki (premer ≥ 45 mm). Če je anevrizma prisotna na descendentni aorti, ima prednost znotrajžilno zdravljenje z vstavitvijo pokrite žilne opornice (stent-grafta), na splošno ponovno ob premeru ≥ 55 mm. Če znotrajžilno zdravljenje tehnično ni izvedljivo, je ob premeru descendentne aorte ≥ 60 mm smiselno kirurško zdravljenje. Odločitev glede obravnave je vedno multidisciplinarna. Tako po znotrajžilnem kot po kirurškem posegu je potrebno redno periodično klinično in slikovno sledenje.

Ključne besede: anevrizma ascendentne aorte, anevrizma aortnega loka, anevrizma descendentne aorte, disekcija, kirurško zdravljenje, znotrajžilno zdravljenje, smernice.

preprečevanju ABSŽ pri bolnikih s sladkorno boleznijo (SB) pa tudi o uporabi zdravila v okviru dolgoročnega preprečevanja raka prebavil, zlasti raka debelega črevesa in danke.

PRIPOROČILA V SMERNICAH

Neprepričljivi rezultati kliničnih raziskav in metaanaliz se očitno odražajo tudi v znatni variabilnosti priporočil v različnih mednarodno uveljavljenih smernicah. Temeljne smernice za preprečevanje bolezni srca in žilja, ki so jih leta 2016 pripravili pod okriljem Evropskega kardiološkega združenja, v splošnem ne priporočajo uporabe aspirina za primarno preprečevanje bolezni srca in žilja. Po drugi strani najnovejše evropske smernice za obravnavo bolnikov s SB in prediabetesom priporočajo uporabo nizkih odmerkov aspirina za primarno preprečevanje zapletov pri bolnikih s SB in zelo visokim oz. visokim tveganjem za ABSŽ v primerih, ko je ocenjeno tveganje krvavitve majhno. Jemanje aspirina za primarno preprečevanje ABSŽ pri bolnikih s SB in majhnim do zmernim tveganjem ABSŽ – ki jih sicer v klinični praksi srečamo redko, saj gre za mlajše bolnike s kratkotrajno SB in brez dodatnih poglavitnih dejavnikov tveganja – ni več priporočljivo. Citirane smernice vključujejo kratko razpravo o nujnosti ocene potencialnega vpliva bolnikove telesne mase na odzivnost in učinkovitost protitrombotičnih zdravil pri bolnikih s SB ter o rezultatih raziskave strategij z uporabo višjih odmerkov, zlasti ob zmerni do hudi debelosti. Ameriška Delovna skupina za preventivno oskrbo v stališču iz leta 2016 priporoča dajanje nizkih odmerkov aspirina za primarno preprečevanje BSŽ pri odraslih, starih 50–59 let, ki imajo 10-odstotno ali večje 10-letno tveganje BSŽ, a hkrati nimajo povečanega tveganja krvavitev. Najnovejše smernice Ameriškega združenja kardiologov (ACC) in Ameriškega združenja za srce (AHA), objavljene leta 2019, pa svetujejo razmislek o uporabi nizkih odmerkov aspirina pri odraslih, starih 40–70 let z velikim tveganjem ABSŽ, ki so hkrati brez zvečanega tveganja krvavitev, ne priporočajo pa ga za primarno preprečevanje ABSŽ pri starejših od 70 let in pri vseh s povečanim tveganjem krvavitev.

INDIVIDUALIZIRAN PRISTOP V ODLOČANJU O ZDRAVLJENJU Z ASPIRINOM

Ker so v okvirih primarnega preprečevanja v raziskavah zajemali zelo raznolike skupine preiskovancev s spremenljivim absolutnim tveganjem ABSŽ, je v klinični praksi upravičen individualiziran pristop, ki naj temelji na kar najboljše mogoče ocenjenem razmerju med potencialnimi koristmi aspirina za zdravje zaradi zmanjšanja aterosklotičnih dogodkov in škode zaradi potencialno večje pojavnosti pomembnih krvavitev. Na podlagi tako opredeljenega kompromisa se lahko zdravniki pri vsakem posameznem, za pomembne neželene srčno-žilne dogodke zelo ogroženem posamezniku bolje odločamo za uporabo aspirina oziroma proti njej.

Pomembna je tudi klinična praksa informiranega skupnega odločanja zdravnika in njegovega varovanca o prilagajanju individualnih poti zdravljenja. Poleg uporabe tabel in/ali kalkulatorjev za oceno ogroženosti in pred končno odločitvijo o tem, ali bomo posamezniku uporabo aspirina za primarno preprečevanje svetovali ali ne, je priporočljivo, da v čim večji meri uporabimo tudi dodatne informacije. To je povezano tako s prisotnostjo in izraženostjo dejavnikov tveganja ABSŽ kot tudi z uporabo različnih dodatnih slikovnih metod za ugotavljanje prisotnosti subklinične ateroskleroze.

Trenutno še ne razpolagamo z nobenim validiranim orodjem za oceno potencialnih koristi in tveganj ob uporabi aspirina. Poleg tega velja dodati, da je treba pri oblikovanju strategij za obvladovanje in zmanjševanja tveganja tega obravnavati kot dinamično spremenljivko. Predpisovanje aspirina ne sme biti statično in ga moramo po potrebi prilagoditi glede na dinamično naravo bolnikovih dejavnikov tveganja ABSŽ, kar vključuje redno ponovno ocenjevanje indikacije in/ali nevarnosti za pojav neželenih krvavitev.

Predvidimo lahko tudi, da bomo v ne tako oddaljeni prihodnosti priča širitvi vloge in uporabe sodobnih farmakogenetskih orodij v klinični praksi, da bomo lahko bolj presojali, odločali in svetovali o uporabi aspirina v okviru primarnega preprečevanja ABSŽ.

ZAKLJUČEK

Čeprav rezultati nedavno dokončanih obsežnih kliničnih raziskav pa tudi metaanaliz kažejo na očitno odsotnost 'neto' klinične koristi zdravljenja z aspirinom v okvirih primarnega preprečevanja ABSŽ, se moramo v klinični praksi odločati izključno na podlagi oblikovanja celostne individualizirane ocene razmerja tveganj za aterotrombotične zaplete oziroma krvavitve. Upravičen imperativ je ne zamuditi priložnosti, da bi koristili posamezniku, ki nam je zaupan v oskrbo.

Ključne besede: aspirin, bolezni srca in žilja, primarna preventiva, krvavitve, personaliziran pristop.

LITERATURA

1. Raber I, McCarthy CP, Vaduganathan M, Bhatt DL, Wood DA, Cleland JGF, et al. The rise and fall of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Lancet* 2019;393:2155–67.
2. Antithrombotic Trialists Collaboration (ATTC), Baigent C, Blackwell L, et al. 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.
3. Fras Z, Sahebkar A, Banach M. The Use of Aspirin in Contemporary Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases Revisited: The Increasing Need and Call for a Personalized Therapeutic Approach. *Am J Cardiovasc Drugs* 2020. doi: 10.1007/s40256-020-00424-y.
4. Marquis-Gravel G, Roe MT, Harrington RA, Muñoz D, Hernandez AF, Jones WS. Revisiting the Role of Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2019;140:1115–24.
5. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, et al. 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.
6. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, et al, ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1529–39.
7. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1509–18.
8. Patrigiani P, Patrono C. Aspirin and Cancer. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:967–76.
9. Piepoli M, Hoes A, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano A, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: 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). *Eur Heart J* 2016;37:2315–81.

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* 2020;41:255–323.
11. Bibbins-Domingo K; Force USPST. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2016;164:836–45.
12. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140:e596–e646.
13. Rocca B, Fox KAA, Ajjan RA, Andreotti F, Baigent C, Collet JP, et al. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J* 2018;39:1672–86.
14. Nudy M, Cooper J, Ghahramani M, Ruzieh M, Mandrolia J, Foy AJ. Aspirin for Primary Atherosclerotic Cardiovascular Disease Prevention as Baseline Risk Increases: A Meta-Regression Analysis. *Am J Med* 2020;S0002-9343(20)30432–0.
15. Selak V, Jackson R, Poppe K, Wu B, Harwood M, Grey C, et al. Personalized Prediction of Cardiovascular Benefits and Bleeding Harms From Aspirin for Primary Prevention: A Benefit-Harm Analysis. *Ann Intern Med* 2019;171:529–39.

EOZINOFILIJA – POGLED HEMATOLOGA

SAMO ZVER

Krvna slika je ena najpogostejših preiskav v medicini. Neredko v levkocitni krvni sliki zaznamo eozinofilijo z absolutno vrednostjo eozinofilnih granulocitov, večjo od $0,5 \times 10^9/L$. Vzrok eozinofilije je lahko reaktivne narave, npr. pri okužbi, rakavih boleznih, alergijah in sistemskih vezivnotkivnih boleznih, lahko pa je tudi klonalne narave in zahteva potrditev na ravni citogenetike.

Eozinofilni granulociti se lahko nahajajo v krvi in v tkivih. Njihovo število je najpogosteje povečano zaradi reaktivnih vzrokov, kot so okužbe, predvsem tiste, ki jih povzročajo paraziti. Sledijo alergije, sistemske vezivnotkivne bolezni, atopični dermatitis, imunološke nepravilnosti in paraneoplastični sindromi, vezani na krvne in solidne tumorje. Reaktivna eozinofilija je mnogo pogostejša od klonalne in jo označuje presežek citokinov, ki stimulirajo tvorbo eozinofilcev v kostnem mozgu (IL-3, IL-5 in GM-CSF). Klonalna eozinofilija je značilna za krvne rakave bolezni. Med slednjimi naj omenimo eozinofilno levkemijo, limfoproliferativne bolezni (npr. Hodgkinov limfom), T-celične limfome ter kronično in akutno mieloično levkemijo. Če vzroka eozinofilije ne moremo pojasniti, govorimo o hipereozinofilnem sindromu (HES), za katerega je značilna zmerna eozinofilija, ki zajema 30–70 % celic granulocitne vrste v kostnem mozgu. Eozinofilija je sicer zmerna in praviloma večja od $1,5 \times 10^9/L$ ter prisotna vsaj dvakrat zaporedoma v obdobju šestih mesecev. Poznamo tudi limfocitno obliko HES, ki jo označuje proliferacija T-limfocitne vrste, natančneje limfocitov pomagalk, z imunofenotipom CD3-, CD4+. Pri diagnosticiranju si v mejnih primerih pomagamo s pretočno citometrijo.

Bistvena sta anamneza, usmerjena v alergološke bolezni, ter klinični pregled kože, dihal, srca in prebavil. Ostale osnovne preiskave so krvna slika, vključno z diferencialno krvno sliko, biokemijske preiskave, ocena delovanja ledvic in jeter, LDH, SR, raven vitamina B12 in folatov, raven imunoglobulinov (Ig), vključno s podvrsto IgE, serumski troponin, NT pro BNP, triptaza v serumu, ob kliničnem sumu IgG serologija za Strongyloides in ostale parazite ter preiskava blata na parazite. Glede na okoliščine lahko opravimo še alergološko testiranje, serologijo za viruse hepatitisa B in hepatitisa C, HIV, CMV in Parvo B19, titer ANA ter slikovne preiskave pljuč, srca in trebušne votline. Opravimo tudi pretočno citometrijo kostnega mozga.

Število eozinofilnih granulocitov (EG) mora biti vedno $> 0,5 \times 10^9/L$ (5 %). Eozinofilija je lahko blaga, srednja ali huda, kar je odvisno od števila EG:

- blaga $0,5\text{--}1,5 \times 10^9/L$;
- srednja $1,5\text{--}5,0 \times 10^9/L$;
- huda $> 5,0 \times 10^9/L$.

Pri sumu na klonsko etiologijo eozinofilije vedno opravimo preiskave kostnega mozga.

Tarčno potrjujemo ali izključujemo preureditve genov PDGFRA, fuzijski gen FIP1L1-PDGFRA PDGFRb, FGFR1 in JAK2. Kariotipizacija lahko razkrije dejanske kromosomske translokacije, ki so v ozadju preurejenih genov. Izvid je na voljo v desetih dneh.

Bolnike s klonsko eozinofilijo zdravimo z biolološkimi zdravili, med katere uvrščamo tudi zaviralce TKI in na novo registrirano zdravilo mepolizumab, zaviralec učinkovanja interleukina 5 (IL-5), ki stimulira proliferacijo eozinofilnih granulocitov. Sicer so železni repertoar zdravljenja eozinofilije kortikosteroidi, interferon alfa in hidroksiurea (Litalir®). Pri eozinofilnih levkemijah se pri mlajših bolnikih odločimo tudi za alogenično presaditev krvotvornih matičnih celic, saj bolezen v letu dni praviloma napreduje v sekundarno akutno levkemijo.

Ključne besede: krvna slika, eozinofilija, reaktivni vzroki, klonalni vzroki, klinična slika.

BOLNIK Z EOZINOFILIJO V REVMATOLOŠKI AMBULANTI

ALOJZIJA HOČEVAR

Eozinofilijo opredelimo s številom eozinofilcev v periferni krvi. O hipereozinofiliji govorimo, ko gre za vsaj zmerno ($> 1,5 \times 10^9$ celic/L), vztrajajočo eozinofilijo v periferni krvi in/ali za dokazano tkivno eozinofilijo. Vzroki (hiper)eozinofilije so številni, in diferencialnodiagnostično moramo pomisliti tudi na nekatere vnetne revmatične bolezni.

Reaktivna (hiper)eozinofilija je tako integralni del klinične slike eozinofilne granulomatoze s poliangiitisom (EGPA), t.j. redkega sistemskega vaskulitisa, za katerega so značilni astma, krvna in tkivna eozinofilija, nekrotizirajoči drobnožilni vaskulitis ter povezanost s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilnih granulocitov (ANCA). Eozinofilijo v periferni krvi ugotavljamo pri praktično vseh bolnikih z EGPA in njena raven praviloma odraža aktivnost bolezni. Eozinofilci so ključne efektoške celice in okvarjajo tkiva bodisi neposredno preko mehanizmov citotoksičnosti ali posredno preko novačenja drugih vnetnic in vnetnih mediatorjev na mesto vnetja.

Z imunoglobulinom IgG4 povezana bolezen (IgG4 RD) je naslednja kronična avtoimunska bolezen pri kateri lahko zabeležimo reaktivno (hiper)eozinofilijo. Gre za sistemsko vnetnosklerozirajočo bolezen, ki lahko prizadene kateri koli organ oziroma organski sistem. Najbolj značilni so prizadetost trebušne slinavke, žolčnih poti, žlez slinavk, solznih žlez, orbit, možganskih ovojnic, ščitnice, aorte in retroperitoneja, ter ledvic in pljuč. Za IgG4 RD so značilni specifična histopatološka slika (z gostim limfoplazmocitnim infiltratom v katerem prevladujejo IgG4 pozitivne plazmatke, storiformno fibrozo, obliterativnim flebitisom in blago do zmerno eozinofilno infiltracijo), povečana serumska koncentracija imunoglobulinov podrazreda IgG4 ter blaga do zmerna periferna eozinofilija (ki jo najdemo pri tretjini bolnikov).

Eozinofilni fasciitis in sindrom eozinofilije in mialgije sta izjemno redki bolezni iz skupine posnemovalcev sistemske skleroze, pri katerih prav tako ugotavljamo periferno in tkivno eozinofilijo.

Reaktivna (hiper)eozinofilija pa je lahko tudi posledica reakcij na zdravila. Sindrom DRESS je redek, a življenje ogrožujoč, z zdravilom povzročen hipersenzitivnostni sindrom za katerega so značilni vročina, kožni izpuščaj, limfadenopatija, prizadetost notranjih organov (eozinofilci infiltrirajo jetra, ledvice, srce in pljuča, kar lahko povzroči odpoved organov) ter hematološki odkloni (eozinofilija in limfocitoza z atipičnimi limfociti). Praviloma se pojavi nekaj tednov po uvedbi specifičnega zdravila in med zdravili, ki jih uporabljamo v revmatologiji, se DRESS najpogosteje pojavlja pri uporabi alopurinola in sulfasalazina. DRESS zdravimo z ukinitvijo zdravila sprožilca in z visokimi odmerki glukokortikoidov.

Ključne besede: eozinofilija, vnetne revmatične bolezni.

LITERATURA

1. Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:607–12.
2. Kuang FL. Approach to Patients with Eosinophilia. *Med Clin North Am* 2020;104:1–14.
3. Trivioli G, Terrier B, Vaglio A. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: understanding the disease and its management. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:Suppl 3:iii84–iii94.
4. Furuta S, Iwamoto T, Nakajima H. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergol Int* 2019;68:430–6.
5. Vega Villanueva KL, Espinoza LR. Eosinophilic Vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2020;22:5.
6. Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. *BMJ* 2020;369:m1067.
7. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, Naden R, Choi HK, Stone JH, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis* 2019;78:406–12.
8. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi HK, Della-Torre E, Dicaire JF, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2020;79:77–87.
9. Marzano AV, Genovese G. Eosinophilic Dermatoses: Recognition and Management. *Am J Clin Dermatol* 2020;21:525–39.
10. Ihn H. Eosinophilic fasciitis: From pathophysiology to treatment. *Allergol Int* 2019;68:437–9.
11. Fett N, Arthur M. Eosinophilic fasciitis: Current concepts. *Clin Dermatol* 2018;36:487–97.
12. Adwan MH. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome and the Rheumatologist. *Curr Rheumatol Rep* 2017;19:3.

BOLEZNI DIHALNIH POTI IN PLJUČNI INFILTRAT Z EOZINOFILIJO

SABINA ŠKRGAT

UVOD

Bolezni pljuč, ki jih označuje pomembna patogenetska vloga eozinofilnih granulocitov, lahko prizadenejo pljučni parenhim in dihalne poti (1).

KLINIČNA RAZDELITEV BOLEZNI PLJUČ Z EOZINOFILIJO

Zaradi heterogenosti bolezni ni enotne klasifikacije, v literaturi (1) pa opisujejo bazični pristop v difrencialni diagnozi glede na možnost opredelitve vzroka oziroma sprožilca bolezni in jih delijo na:

- eozinofilne bolezni pljuč z neopredeljenim vzrokom,
- eozinofilne bolezni pljuč z opredeljenim vzrokom.

Predlog klasifikacije povzemamo v Tabeli 1.

Tabela 1. Klasifikacija bolezni pljuč z eozinofilijo (povzeto po 1,2).

	idiopatske eozinofilne pljučnice
Bolezni z neopredeljenim vzrokom	idiopatska kronična eozinofilna pljučnica
	idiopatska akutna eozinofilna pljučnica
	eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom (EGPA)
	hipereozinofilni sindrom
	idiopatski hipereozinofilni obliterativni bronhiolitis
Bolezni z opredeljenim vzrokom	eozinofine pljučnice zaradi stika s parazitom
	alergijska bronhopulmonalna aspergiloza in sorodni sindromi
	alergijska bronopulmonalna aspergiloza/mikoza
	bronhocentrična granulomatoza
	eozinofilija pljuč zaradi stika z zdravili, toksičnimi snovmi in izpostavitve ionizirajočemu sevanju
Mešane bolezni pljuč, ki jih lahko spremlja eozinofilija	organizirajoča pljučnica
	astma
	idiopatske intersticijske pljučnice
	histiocitoza pljuč
	malignomi

IDIOPATSKA KRONIČNA EOZINOFILNA PLJUČNICA

Diagnostična merila prikazujemo v Tabeli 2.

Tabela 2. Diagnostična merila za idiopatsko kronično eozinofilno pljučnico (1).

1.	difuzni alveolni infiltrati z zračnim bronhogramom in/ali konsolidacijami z videzom mlečnega stekla, periferne razporeditve, največkrat zgornja pljučna polja
2.	eozinofilija v izvidu BAL $\geq 40\%$ ali periferne eozinofilije $\geq 1,0 \times 10^9/l$.
3.	respiratorni simptomi vsaj 2–4 tedne
4.	odstotnost drugih znanih vzrokov eozinofilnih bolezni pljuč

AKUTNA IDIOPATSKA EOZINOFILNA PLJUČNICA

Akutna idiopatska eozinofilna pljučnica v kliničnem in rentgenskem poteku posnema akutno bakterijsko pljučnico (1).

Tabela 3. Diagnostična merila za akutno eozinofilno pljučnico (1).

1.	akutni nastanek respiratornih simptomov s povišano telesno temperaturo (manj kot en mesec)
2.	oboestranski difuzni infiltrati na rentgenskem posnetku prsnega koša
3.	hipoksemija s pO_2 manj kot 8 kPa in/ali saturacija brez dodanega kisika $< 90\%$
4.	$> 25\%$ eozinofilcev v BAL (ali eozinofilna pljučnica v biopsiji pljuč)
5.	odstotnost okužbe ali drugega znanega vzroka eozinofilne bolezni pljuč

ALERGIJSKA BRONHOPULMONALNA ASPERGILOZA

Alergijska bronhopulmonalna aspergiloza je povezana s kompleksnim imunskim odzivom na povzročitelja *Aspergillus fumigatus*, ki kolonizira dihalna bolnikov z boleznimi dihalnih poti. Prizadene 1–2 % bolnikov z astmo in 7–10 % bolnikov s cistično fibrozo (1,3).

Diagnostična merila za ABPA

Diagnozo postavimo s kombinacijo kliničnih, slikovnih in laboratorijskih meril (Tabela 4).

Tabela 4. Minimalna diagnostična merila ABPA (4).

Bolniki z astmo in centralnimi bronhiektazijami	1.astma
	2.centralne bronhiektazije
	3.pozitivni kožni testi takojšnje preobčutljivosti za <i>Aspergillus fumigatus</i>
	4.koncentracija celokupnih IgE > 417 kU/l (1000 mg/ml)
	5.povečane koncentracije IgE in/ali IgG za <i>Aspergillus fumigatus</i> (rentgenski infiltrati in IgG za <i>Aspergillus fumigatus</i> so lahko prisotni, a ne sodijo v minimalni nabor meril)
Bolniki z astmo (ABPA-seropozitivni)	bolniki z merili 1, 3, 4, 5 (infiltrati na rentgenskem posnetku prsnega koša so lahko prisotni, a ne sodijo v nabor minimalnih diagnostičnih meril)
Bolniki s cistično fibrozo	klinično poslabšanje (bolj intenziven kašelj, piskanje, netoleranca za telesni napor, zmanjšanje pljučne funkcije)
	pozitivni kožni testi takojšnje preobčutljivosti za <i>Aspergillus fumigatus</i> ali prisotnost IgE za <i>Aspergillus fumigatus</i>
	celokupni IgE $\geq$ 1000 kU/l
	IgG za <i>Aspergillus fumigatus</i>
	radiološke spremembe na rentgenskem posnetku prsnega koša (infiltrati, mukusni čepi)

Ključne besede: akutna idiopatska eozinofilna pljučnica, kronična idiopatska eozinofilna pljučnica, alergijska bronhopulmonalna aspergiloza, huda astma, kronična obstruktivna pljučna bolezen.

LITERATURA

1. Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic pneumonia. Orphan Lung Diseases: A Clinical guide to Rare Lung Disease. London: Springer, 2015.
2. Cottin V. Eosinophilic lung diseases. Clin Chest Med 2016;37:535–56.
3. Carrington CB, Addington WW, Goff AM, Madoff IM, Marks A, Schwaber JR, et al. Chronic eosinophilic pneumonia. N Engl J Med 1969;280:787–98.
4. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 2002;110:685–92.

EOZINOFILIJA IN INFEKCIJSKE BOLEZNI

MATEJA LOGAR

Eozinofilija je lahko posledica okužb ali drugih neinfekcijskih bolezni. Diferencialnodiagnostične možnosti lahko zožimo glede na bolnikove lastnosti, pridružene simptome, trajanje eozinofilije in stopnjo eozinofilije. Na splošno velja, da je pri beguncih in imigrantih iz držav tretjega sveta ter pri popotnikih oziroma izseljencih eozinofilija v večini posledica okužbe z večceličnimi paraziti. Pri bolnikih iz držav z visokim dohodkom, ki v anamnezi nimajo podatka o potovanjih v tropske in subtropske države, pa je eozinofilija pogostejše posledica alergijskih ali avtoimunskih stanj, pojavlja pa se tudi pri nekaterih rakavih boleznih. Po definiciji govorimo o eozinofiliji, ko je koncentracija eozinofilcev v periferni krvi večja od $0,5 \times 10^9/L$. Če je koncentracija nižja od $1 \times 10^9/L$, gre za blago eozinofilijo, pri koncentraciji, višji od $1,5 \times 10^9/L$, pa za izrazito eozinofilijo.

Pri akutnem vročinskem stanju z eozinofilijo, je zelo verjetno vzrok eozinofilije tudi vzrok vročine. Najpogostejše gre za avtoimunske bolezni in okužbe s paraziti ali glivami. Rezultati raziskav so namreč pokazali, da med virusnimi in bakterijskimi okužbami pride do zavore eozinofilije v periferni krvi. Pri vseh bolnikih z eozinofilijo vzamemo natančno anamnezo s poudarkom na podatkih o potovanjih, bivanju v tujini in zdravlilih (vključno z zdravili v prosti prodaji). Skušamo ugotoviti, koliko časa je eozinofilija prisotna, ali je imel bolnik ob pojavu eozinofilije tudi druge simptome in znake ter kako so se spreminjali. Vedno opravimo tudi natančen telesni pregled. Ena najpogostejših preiskav pri začetni obdelavi bolnikov z eozinofilijo je pregled iztrebkov na prisotnost parazitov oziroma njihovih jajčec. Vedeti moramo, da so lahko paraziti oziroma jajčeca prisotni smo občasno. Nekaterih parazitov v iztrebkih ne moremo dokazati, zato v teh primerih uporabljamo serološke preiskave ali dokaz parazitov v prizadetih tkivih.

V Sloveniji so najpogostejši infekcijski vzroki eozinofilije okužbe s cistosporami, glistami, strongiloidesi, toksokarami in trihinelami. Pri ehinokokni cisti pride do eozinofilije, če cista poči, in takrat je pogosta tudi anafilaktična reakcija.

Za zdravljenje se odločimo, ko okužbo tudi potrdimo in ugotovimo, za katerega povzročitelja gre.

Zapleti so pri okužbah s paraziti, ki povzročajo eozinofilijo, sorazmerno redki. Pri bolnikih, ki so okuženi s *Strongyloides stercoralis*, lahko pride ob zdravljenju z glukokortikoidi do hiperinfekcije ali razsoja okužbe, ki se lahko kočna tudi s smrtjo. Zato moramo pri vseh bolnikih, ki jih nameravamo dlje zdraviti z višjimi odmerki glukokortikoidov, opraviti serološke preiskave ne strongiloidozo.

Ključne besede: eozinofilija, okužbe, paraziti, potovalna medicina, tropske bolezni.

ALI TUDI ODRASLI POTREBUJEMO RASTNI HORMON?

MOJCA JENSTERLE SEVER

Rastni hormon tudi po zaključeni rasti vpliva na večino telesnih organov in tkiv. Deluje direktno z neposredno vezavo na receptor na tarčni celici in posredno s spodbujanjem nastanka inzulinu podobnega rastnega dejavnika (IGF-1) v jetrih. IGF-1 posreduje učinke rastnega hormona na skoraj vsa tkiva v telesu. Pomanjkanje rastnega hormona pri odraslih je kot klinična entiteta opredeljeno od leta 1992. Odrasli s pomanjkanjem rastnega hormona lahko občutijo utrujenost in pomanjkanje energije pri opravljanju telesne dejavnosti ter so nagnjeni k depresivnemu razpoloženju in socialni osamitvi. Opažajo povečanje telesnega maščevja, predvsem okrog trebuha, in izgubo mišične mase. Zmanjša se lahko mineralna gostota kosti, razvije se odpornost na inzulin, poviša se raven holesterola LDL v krvi, pospešeno potekajo procesi aterogeneze. Vzroki pomanjkanje rastnega hormona pri odraslih so lahko prirojeno pomanjkanje rastnega hormona, ki je prisotno že od otroštva, in pridobljena okvara hipofize v otroštvu ali v odraslosti. Redko gre pri odraslih za pomanjkanje rastnega hormona brez znanega vzroka. Najpogostejši vzrok okvare hipofize so benigni tumorji hipofize (t. i. adenomi), njihovo zdravljenje (npr. kirurški poseg, obsevanje), infiltrativne bolezni, ki prizadanejo hipofizo (npr. granulomatoze), kopičenje železa, žilni vzroki, avtoimunski procesi, poškodbe glave pri nesrečah in okužbe. Diagnoza pomanjkanje rastnega hormona temelji na ravni rastnega hormona v krvi, ki je po stimulacijskem testu manjša od pričakovane. Za diagnosticiranje pomanjkanja rastnega hormona pri odraslih najpogosteje uporabljamo inzulinski tolerančni test. Potrjeno pomanjkanje rastnega hormona zdravimo z nadomeščanjem sintetičnega rastnega hormona. Zdravljenje poveča mišično in kostno maso, zmanjša količino maščobnega tkiva, ugodno vpliva na vrednost maščob v krvi ter izboljša srčno funkcijo, delovno sposobnost, razpoloženje, kognitivne funkcije in kakovost življenja. Vsi bolniki sicer ne občutijo vseh naštetih prednosti. Večina bolnikov zdravljenje dobro prenaša. Na začetku zdravljenja se lahko pojavijo zastajanje tekočine v tkivih, bolečine v mišicah, okorelost sklepov in parestezije, ki po zaključenem zdravljenju in/ali zmanjšanju odmerka sintetičnega rastnega hormona navadno izzvenijo. Ostali neželeni učinki so manj pogosti. Pri številnih odraslih je pomanjkanje rastnega hormona vseživljenjsko in zahteva dolgotrajno zdravljenje. Pomembno je, da so bolniki s stanjem dobro seznanjeni ter da imajo stvarna pričakovanja in informacije o dobrotah in potencialnih neželenih učinkih zdravljenja.

Ključne besede: rastni hormon, inzulinu podoben rastni dejavnik, hipofiza, pomanjkanje rastnega hormona, inzulinski tolerančni test.

HASHIMOTOV TIROIDITIS – ALI VEMO DANES VEČ KOT PRED 100 LETI?

KATJA ZALETEL

Hashimotov tiroiditis je najpogostejša avtoimunska bolezen ščitnice. Prvi opis bolezni sega v leto 1912, šele v drugi polovici 19. stoletja pa so dokazali avtoimunsko naravo bolezni. Danes vemo, da gre za organskospetsifično bolezen, kjer prevladuje citotoksični imunski odziv z limfocitno infiltracijo, postopno destrukcijo tkiva ščitnice ter razraščanjem vezivnega tkiva. V patogenezo je vpleten tudi humoralni imunski odziv, za katerega so značilna protitelesa proti ščitnični peroksidazi in tiroglobulinu, ki so uporaben diagnostični kazalnik ob opredelitvi bolezni, ne vplivajo pa na potek, izid in zdravljenje Hashimotovega tiroiditisa. Raziskave v zadnjih desetletjih so potrdile, da na nastanek bolezni pomembno vplivajo genetski dejavniki. Med endogenimi dejavniki so se kot najpomembnejši izkazali ženski spol, starost in poporodno obdobje, med dejavniki okolja pa vnos joda in nekatera zdravila. Razširjenost (prevalenca) Hashimotovega tiroiditisa je na območjih z zadostnim vnosom joda, kamor sodi tudi Slovenija, približno 18 %. Po povečanju preskrbe z jodom leta 1999 se je pojavnost (incidenca) v Sloveniji povečala za 3,5-krat. Srednja starost ob postavitvi diagnoze je 50 let, srednja starost bolnikov v hipotirotični fazi bolezni, ki predstavljajo 40 % vseh odkritih primerov, pa 54 let. Prepoznavanje bolezni temelji na celostnem pristopu, ki vključuje klinično obravnavo, laboratorijsko diagnosticiranje in ultrazvočno preiskavo ščitnice. Pojavne oblike Hashimotovega tiroiditisa so raznolike. Najpogosteje se manifestira z zvišano koncentracijo ščitničnih protiteles in značilnimi spremembami ultrazvočnega vzorca žleze, nekateri bolniki pa imajo negativna ščitnična protitelesa ali ultrazvočno normalno ščitnico. Delovanje ščitnice je lahko normalno, pogosto pa več mesecev ali let po diagnozi sledi obdobje subklinične in nato klinične hipotiroze. V poteku bolezni so možna kratkotrajna obdobja hipertiroze. Bolezen se lahko manifestira tudi kot poporodni tiroiditis, tih tiroiditis ali IgG4- tiroiditis. Povezana je z večjim tveganjem papilarnega raka ščitnice, kar je najverjetneje odraz stimulacije s TSH, ki je pri bolnikih s Hashimotovim tiroiditisom pogosto zvišan ali visokonormalen. Zdravljenje je odvisno od delovanja ščitnice, narave bolnika, pridruženih bolezni ali stanj ter prisotnosti morebitnih nodusov. Evtirotičnih bolnikov praviloma ne zdravimo, izjemoma zdravimo le posameznike z visokonormalno koncentracijo TSH, bolnice v zgodnji nosečnosti ali bolnike s ščitničnimi nodusi. Tudi hipertirotične faze bolezni ne zdravimo. Bolnike s hipotirozo zdravimo s pripravki levotiroksina, odmerjanje zdravila pa je odvisno od stopnje hipotiroze in pridruženih stanj. Zdravljenje je večinoma trajno. Pri vseh bolnikih je potrebno dolgotrajno skrbno spremljanje.

Ključne besede: Hashimotov tiroiditis, imunski odziv, dejavniki tveganja, pojavnost, celostno diagnosticiranje, pojavne oblike, zdravljenje.

DOLGOTRAJNO ZDRAVLJENJE OSTEOPOROZE

TOMAŽ KOCJAN

Osteoporoza je kronično stanje, ki terja dolgotrajno, včasih tudi doživiljsko zdravljenje. Uspeh zagotavlja ustrezna kombinacija nefarmakoloških ukrepov in pravilne rabe zdravil. Nefarmakološki ukrepi vključujejo zdrav življenjski slog brez pretiranega vnosa alkohola in kajenja, prehrano, bogato z beljakovinami in kalcijem, ter redno telesno vadbo, vključno z ukrepi za preprečevanje padcev. Dodatek vitamina D (in kalcija) svetujemo bolnikom z visokim tveganjem njunega pomanjkanja in bolnikom, ki se zdravijo z zdravili za osteoporozo. Zdravila za osteoporozo zmanjšajo tveganje vseh vrst osteoporoznih zlomov. Izbiramo med različnimi zaviralci razgradnje kosti (antiresorptivi), kot so estrogeni, bisfosfonati, raloksifen in denosumab. Teriparatid je anabolo zdravilo, ki pospešuje gradnjo kosti.

Huda, zelo redka zapleta zdravljenja z bisfosfonati in denosumabom sta osteonekroza čeljusti in atipični zlom stegenice. Pojavnost atipičnih zlomov se s trajanjem zdravljenja z bisfosfonati povečuje, po ukinitvi zdravljenja pa se hitro zniža na izhodiščno vrednost. Razmerje med koristmi in tveganji dolgotrajnega zdravljenja osteoporoze z bisfosfonati je kljub temu zelo ugodno. Bisfosfonati se vežejo na kost, zato delujejo še nekaj časa po njihovi ukinitvi. Peroralne bisfosfonate, kot so alendronat, risedronat in ibandronat, lahko dajemo neprekinjeno največ 5–10 let, infuzije zoledronske kisline pa največ 3–6 let. Daljše zdravljenje najbolj koristi bolj ogroženim posameznikom s predhodnimi zlomi in/ali mineralno kostno gostoto kolka v območju osteoporoze po zaključenih prvih 3–5 letih zdravljenja. Po dve- do triletnem premoru brez zdravljenja ocenimo tveganje za zlom in razmislimo o ponovni uvedbi zdravila. Denosumab običajno dajemo neprekinjeno 5–10 let. O ukinitvi razmišljamo, če smo dosegli tarčno T-vrednost na kolku med $-1,5$ SD in -2 SD. Zelo pomembna je tudi klinična ocena, saj visoko tveganje zloma zaradi predhodnih zlomov ali drugih vzrokov terja dolgotrajno zdravljenje ne glede na T-vrednost. Za razliko od bisfosfonatov se denosumab ne veže na kost, zato pride po njegovi ukinitvi do nagle pospešitve razgradnje kosti, izgube mineralne kostne gostote in porasta tveganja zlomov vretenc. Zdravljenje osteoporoze moramo zato takoj nadaljevati z močnim bisfosfonatom, kot sta alendronat in zlasti zoledronska kislina.

Nov osteoporozni zlom, zlasti vretenca, kolka ali proksimalne nadlahtnice, po vsaj letu dni ustreznega zdravljenja za bolnika pomeni neuspešno zdravljenje, kar velja tudi za zmanjšanje mineralne kostne gostote na kontrolni meritvi z dvoenergijско rentgensko absorpcijometrijo (DXA) za vsaj 4 % oz. 5 %. V takšnih primerih ponovimo laboratorijske preiskave, da izključimo morebitne sekundarne vzroke osteoporoze, preverimo adherenco zdravljenja, vnos vitamina D in kalcija ter ocenimo tveganje padcev. Zdravilo lahko zamenjamo po načelu, da šibkejši antiresorptiv nadomestimo z močnejšim, peroralni s parenteralnim, bisfosfonat pa s teriparatidom.

Ključne besede: bisfosfonati, denosumab, osteoporozni zlomi, trajanje zdravljenja, teriparatid.

KAJ JE TREBA V URGENTNI INTERNISTIČNI AMBULANTI VEDETI O PRESNOVNIH BOLEZNIH?

NADAN GREGORIČ

Prirojene presnovne bolezni so heterogena skupina redkih genetskih bolezni, za katere so značilna akutna poslabšanja, ki pogosto zahtevajo urgentno obravnavo. Čeprav se večinoma maifestirajo že v zgodnjem otroštvu, se jih pomemben delež prvič pojavi šele v odrasli dobi, pogosto kot akutno poslabšanje pri dotlej povsem asimptomatski osebi. Klinični znaki so lahko zelo podobni drugim, bolj pogostim boleznim, ki jih srečamo pri odraslih, kar često predstavlja velik diagnostičen problem, saj na urgenci redko pomislimo na presnovno bolezen. Po izključitvi najpogostejših urgentnih stanj, še posebej če običajno zdravljenje ni uspešno, ali če gre za nenavadno klinično sliko, je potrebno posumiti tudi na presnovne bolezni. Nepojasnjena motnja zavesti, huda bolečina v trebuhu s spremljajočo nevrološko simptomatiko, nepojasnjena hipoglikemija in rabdomioliza so lahko akutna manifestacija presnovne bolezni. Diagnostika je običajno kompleksna in zamudna, a za ustrezno urgentno zdravljenje zadostuje že utemeljen sum, ki ga lahko postavimo na podlagi anamneze, klinične slike in osnovnih laboratorijskih preiskav. Displastične poteze obraza in telesa, podobne bolezenske značilnosti tudi pri drugih družinskih članih zelo verjetno govorijo za dedno presnovno bolezen. Pri akutnem poslabšanju bolezni so značilni sprožilni dejavniki, kot so okužba, poškodba, operacija, krvavitev, postenje, hrana, zdravila, alkohol, telesna aktivnost, kar dodatno pomaga pri usmeritvi diagnostike. Za pomoč pri postavitvi diagnoze, sta v akutnem stanju ključna odvzem in shramba vzorca krvi in/ali urina, kar omogoča kasnejše specifične preiskave. Zdravljenje temelji na ustavitvi ali vsaj omejitvi motene presnove, kar običajno pomeni obvladovanje sprožilnega dejavnika, in odstranjevanju toksičnega presnovnega produkta. Neustrezen pristop k zdravljenju je lahko celo škodljiv in stanje dodatno poslabša, kar je značilno za akutne porfirije, kjer določena zdravila le še pospešijo tvorbo porfirinov. V prispevku predstavljamo najpogostejše klinične značilnosti, osnovni diagnostični pristop in zdravljenje prirojenih presnovnih bolezni, s katerimi se srečujemo na urgenci.

Ključne besede: prirojene presnovne bolezni, porfirija, encefalopatija, hipoglikemija, miopatija, rabdomioliza.

ODPOVED PREBAVIL

TAJDA KOŠIR BOŽIČ¹, BORUT ŠTABUC^{1,2}

Odpoved prebavil je tolikšno zmanjšanje delovanja črevesa, da je za ohranjanje zdravja in/ali rasti potrebno intravensko nadomeščanje makrohranil in/ali vode ter elektrolitov. Pri otrocih sta najpogostejši vzrok odpovedi prebavil nekrotizirajoči enterokolitis in gastroshiza, pri odraslih pa kirurški posegi zaradi mezenterialne ishemije in zapletov Crohnove bolezni. Razvije se v sklopu enega izmed petih patofizioloških stanj: sindroma kratkega črevesa, intestinalne fistule, motenj intestinalne motilitete, obstrukcije prebavil ali hude prizadetosti sluznice tankega črevesa.

Na podlagi presnovnih sprememb in pričakovanega izida odpoved prebavil razvrščamo na:

- odpoved prebavil tipa I – akutno, kratkoročno stanje, ki običajno samo izzveni;
- odpoved prebavil tipa II – daljše akutno stanje, pogosto pri presnovno nestabilnih bolnikih, ki zahteva kompleksno večdisciplinarno oskrbo in intravensko dodajanje v obdobju več tednov ali mesecev;
- odpoved prebavil tipa III – kronično stanje pri presnovno stabilnih bolnikih s potrebo po intravenskem dodajanju več mesecev ali let in je lahko reverzibilno ali ireverzibilno.

Osnova zdravljenja je parenteralna prehrana na domu, ki je na voljo tudi bolnikom v Sloveniji. Bolnike s parenteralno prehransko podporo obravnavajo člani večdisciplinarne ekipe. Mednje uvrščamo specialiste kirurge in gastroenterologe, specializirane medicinske sestre ter dietetike in farmacevte. Potrebni so lahko tudi drugi strokovnjaki, na primer psihologi in socialni delavci. Zdravljenje z zdravili je prilagojeno klinični sliki in vzroku odpovedi prebavil. Za zmanjšanje gastrointestinalnih izločkov predpišemo zaviralce protonske črpalke ali antagoniste receptorja H₂. Kot antisekretorno sredstvo lahko za kratek čas uporabljamo oktreotid. Loperamid, opijevo tinkturo in kodein uporabljamo za upočasnitev peristaltike. Pridruženo razrast bakterij črevesa zdravimo z antibiotiki.

V novejšem času pri izbranih bolnikih zelo obeta zdravljenje z GLP-2 (glukagonu podobnim polipeptidom), s katerim lahko zmanjšamo ali celo odpravimo potrebo po vsakodnevni parenteralni prehrani.

Ključne besede: odpoved prebavil, parenteralna prehrana, teduglutid.

PRESEJANJE ZA RAK TREBUŠNE SLINAVKE

BORUT ŠTABUC^{1,2}, SEBASTJAN STEFANOVIČ¹

Da bi izboljšali preživetje bolnikov z rakom trebušne slinavke priporočamo presejanje oseb z visokim tveganjem raka trebušne slinavke v rednih intervalih, tj. na 3 leta. V skupino z visokim tveganjem uvrščamo osebe z dvema ali več sorodniki v prvem in drugem kolenu z rakom trebušne slinavke ter bolnike s tumorskimi sindromi in genetskimi mutacijami, ki so povezani z večjim tveganjem raka trebušne slinavke. Presejanja za raka trebušne slinavke v splošni populaciji zaradi relativno nizke pojavnosti ne priporočamo. Svetujemo pa ga pri osebah z večjim tveganjem, pri katerih tveganje dodatno povečajo starost, kronični pankreatitis, prisotnost mucinoznih cist in vplivi okolja oz. življenjski stil, npr. kajenje, prekomerno uživanje alkohola in debelost.

Mednarodni konzorcij za presejanje raka trebušne slinavke (*angl.* International Cancer of the Pancreas Screening, CAPS) je leta 2020 izdal posodobljen predlog priporočil za presejanje in vodenje bolnikov s tveganjem raka trebušne slinavke.

Presejanje priporočamo pri nosilcih genetskih mutacij v genih *BRCA 1*, *BRCA 2*, *ATM*, *PALB 2*, *CDKN2A*, *STK 11*, *MLH1*, *MSK2*, *PRSS1*, *CPA1*, *CTRC* (Tabela 1). Pri nosilcih genetskih mutacij tveganje raka trebušne slinavke povečajo nevarnostni dejavniki, povezani z življenjskim slogom, kot so kajenje, prekomerno uživanje alkohola, kronični pankreatitis, debelost, sladkorna bolezen in drugi.

Tabela 1. Genetske mutacije, povezane z rakom trebušne slinavke.

Ozadje	Gen	Tveganje za raka
Sindromi družinskega raka		
Peutz-Jeghersov sindrom (PJS)	<i>LKB1/STK1</i>	35 %
familiarni atipični multipli melanom (FAMMM)	<i>CDKN2A/CDK4</i>	17 %
Li-Fraumenijev sindrom	<i>TP53</i>	5–8 %
hereditarni nepolipozni kolorektalni karcinom (Lynchev sindrom)	<i>MLH1/MSH2/6</i>	< 5 %
familiarna adenomatozna polipoza	<i>APC</i>	< 5 %
ataksija telangiektazija	<i>ATM</i>	< 5 %
dedni rak dojke in jajčnikov	<i>BRCA 1</i>	1,2 %
dedni rak dojke in jajčnikov	<i>BRCA 2</i>	2–5 %
Moteno delovanje trebušne slinavke		
dedni pankreatitis	<i>PRSS1/SPINK1</i>	40 %
cistična fibroza	<i>CFTR</i>	5 %
družinski pankreatični rakavi sindrom	<i>BRCA2/PALB2/ATM,...</i>	40 %

Po priporočilih številnih mednarodnih združenj s presejanjem pričnemo v starosti 40 let ali deset let pred prvim potrjenim rakom trebušne slinavke v ožjem sorodstvu. Za zdaj ni dokazov, da je pričetek presejanja v starosti 40 let učinkovit pri vseh osebah z ugotovljenimi genetskimi mutacijami. Pri tistih, ki izpolnjujejo družinska merila tveganja (brez opredeljene genske mutacije) ali imajo znano mutacijo v genu CDKN2A, priporočajo pričetek presejanja pri 50 letih. Pri kadicah se rak pojavi pri nižji starosti kot pri nekadicah, a zaenkrat pri kadicah brez drugih dejavnikov tveganja presejanja ne priporočajo.

Endoskopska ultrazvočna preiskava (EUZ) in magnetnoresonančno slikanje (MRI) sta zaradi visoke občutljivosti in specifičnosti najprimernejša načina presejanja raka trebušne slinavke. Preiskavi se dopolnjujeta. MRI je posebej občutljiva za odkrivanje cističnih lezij, EUZ pa za solidne tumorje in majhne nevroendokrine tumorje. Natančno vzorčenje lezij lahko dosežemo z EUZ vodeno biopsijo.

Določanja serumskih koncentracij CA 19-9 (karboanhidratnega antigena) v presejanju ne uporabljamo, saj ima CA19-9 lahko diagnostično vrednost le pri osebah, pri katerih s slikovnodagnostičnimi metodami ugotovimo spremembe, ki so zelo sumljive za raka trebušne slinavke.

Presejanje za raka trebušne slinavke je smiselno le pri osebah, ki so sposobne za operacijsko zdravljenje. Kirurški posegi se izvajajo samo v specializiranih centrih po predhodni predstavitvi na multidisciplinarnem konziliju.

Ključne besede: presejanje, rak trebušne slinavke, diagnosticiranje, genetske mutacije.

KLINIČNA OBRAVNAVA BOLNIKOV S KRONIČNIM PANKREATITISOM

DARKO SIUKA^{1,2}, KATJA TEPEŠ³, LUKA STRNIŠA¹

UVOD

Kronični pankreatitis (KP) je napredujoče kronično vnetje trebušne slinavke, za katerega so značilni napredujoč in nepopravljiv propad žleznega parenhima in fibroza, kronična bolečina in izguba eksokrine in endokrine funkcije žleze, ki povzroči malabsorpcijo, sladkorno bolezen in poveča tveganje raka trebušne slinavke. **Pojavnost (incidenca)** KP v Evropi je 5–10/100.000 prebivalcev in **razširjenost (prevalenca)** pa 120/100.000 prebivalcev. Moški zbolevajo trikrat pogostejše kot ženske, večinoma v starosti 35–55 let. **Etiopatogeneza KP** je posledica škodljivega hkratnega delovanja različnih dejavnikov okolja, ki v kombinaciji z genetskimi in imunskimi dejavniki sprožijo bolezen in nastanek fibroze. Najpogostejši vzrok KP pri odraslih je alkohol, pri otrocih pa cistična fibroza. V 28 % vzroka ne ugotovimo in tedaj govorimo o idiopatskem kroničnem pankreatitisu. **Alkohol** je vzrok 50–84 % primerov. **Kajenje** cigaret je neodvisen dejavnik tveganja za nastanek in napredovanje KP, zato moramo vse bolnike spodbujati k opustitvi kajenja. Povezano je tudi s poslabšanjem bolečine in s kalcinacijami v trebušni slinavki. **Idiopatski KP (do 28 %)** delimo na zgodnji tip (pojavnost v 2. ali 3. desetletju) in pozni tip (pojavnost v 6. ali 7. desetletju). Za zgodnji tip so značilni kronična bolečina ter zelo počasen nastanek kalcinacij in pankreatične insuficience. Pri 45 % bolnikov so našli genetske dejavnike, ki povečajo verjetnost nastanka KP. **Avtoimunski pankreatitis (AIP)** je kronično fibrotično vnetje, ki pogosto posnema simptome raka trebušne slinavke in se odziva na zdravljenje z glukokortikoidi. Pri bolnikih z nejasno etiologijo KP moramo izključiti AIP. Poznamo dva podtipa AIP. **Hereditarni KP (0,3 % KP)** je posledica genetskih mutacij; najpogostejše so različice v PRSS1, SPINK1, CPA1 ter tudi cistična fibroza (CFTR) in redkeje CTRC in CEL. Smernice pri vseh bolnikih, mlajših od 20 let, svetujejo izključitev cistične fibroze in genetsko testiranje za obliko hereditarnega KP. **Hiperkalcemija in hipertrigliceridemija** je vzrok primarnega hiperparatiroidizma (pHPT), ki je povezan z akutnim in kroničnim pankreatitisom, ki predstavljata 1 % KP. Hipertrigliceridemija le redko povzroči KP. **Tropski pankreatitis** je pogosta oblika kroničnega pankreatitisa v tropskih in subtropskih predelih Azije. **Holecistoholedoholitiza** ni dejavnik tveganja za razvoj KP. **Anatomske različice** (npr. *pancreas divisum*) prav tako samostojno ne povzročajo razvoja KP, v kombinaciji z dodatnim dejavnikom tveganja pa lahko vodi v pojav KP.

KLASIFIKACIJA KRONIČNEGA PANKREATITISA

Obstajajo številne klasifikacije KP (Manchester, ABC, M-ANNHEIM, TIGAR-O in Rosemont), ki glede na klinične, funkcionalne ali morfološke točkovnike bolezen razdelijo v različne stopnje. Zadnje evropske smernice priporočajo prospektivne validacije omenjenih točkovnikov in njihovo uvrstitev v sheme zdravljenja.

DIAGNOSTICIRANJE KRONIČNEGA PANKREATITISA

Diagnoza sloni na klinični sliki, laboratorijskih izvidih, morfološkem diagnosticiranju in funkcionalnih testih. Ob postavitvi diagnoze moramo opredeliti etiologijo KP. Kot diagnostično metodo izbire za opredelitev KP svetujemo EUZ z najvišjo občutljivostjo in MR/MRCP. Transabdominalna UZ preiskava trebuha je primerna le pri napredovalem KP in za ugotavljanje zapletov bolezni.

Pankreatična eksokrina insuficienca (PEI) je nezadostno izločanje pankreatičnih encimov (acinarna funkcija) in/ali bikarbonata (duktalna funkcija). PEI lahko razdelimo na primarno in sekundarno. Za dokazovanje PEI v Sloveniji določamo fekalno elastazo (FE). Ker ima pri kompenzirani stopnji PEI nižjo občutljivost (54–75 %), so potrebne **redne meritve FE enkrat na leto**. Zdravljenje s PERT (*angl.* pancreatic enzyme replacement therapy) je indicirano pri bolnikih s KP, ki imajo znižane vrednosti FE in/ali klinične znake malabsorpcije. V primeru nejasnih simptomov lahko opravimo poskusno zdravljenje s PERT za 4–6 tednov. Začetni odmerki PERT so 40,000–50,000 PhU z glavnim obrokom in polovični odmerek z malico.

Endokrina insuficienca trebušne slinavke – sladkorna bolezen (SB tipa IIc)

Pri napredovalem KP lahko pride do razvoja SB tipa IIc. Merila za postavitve diagnoze SB tipa IIc so (23): glukoza na tešče $\geq 7,00$ mmol/l ali HbA1c $\geq 6,5$ %. Pri nejasnostih moramo teste ponoviti ali opraviti 75 g glukozni tolerančni test (OGTT, meritev po 2 h $\geq 11,1$ mmol/l).

ZDRAVLJENJE KRONIČNEGA PANKREATITISA

Cilji zdravljenja so odprava bolečine, zdravljenje lokalnih zapletov, izboljšanje PEI in urejanje endokrine insuficience. Zdravljenje akutnih zagonov KP se ne razlikuje od zdravljenja akutnega pankreatitisa. Ker gre pri večini bolnikov za prekomerno uživanje alkohola in kajenje, sta prva in osnovna ukrepa popolna abstinenca in prenehanje kajenja.

1. **Medikamentozno zdravljenje bolečine.** Za zdravljenje bolečine uporabljamo standardne analgetike. Odmerek prilagajamo glede na stopnjo bolečine. Pri zdravljenju z opiodi moramo biti pazljivi, saj se v 5 % lahko pojavi narkotični sindrom črevesa s paradoksnim ojačanjem trebušne bolečine ob povečevanju odmerka opiodov.
2. **Endoskopsko zdravljenje.** Bolečino lahko uspešno zdravimo tudi endoskopsko in kirurško, uspešnost pa je večja v zgodnji fazi bolezni. Endoskopsko zdravljenje je indicirano pri dominantnih zožitvah pankreatičnega voda (PV), pankreatolitiazii in pankreatičnih psevdocistah (PPC).
3. **Kirurško zdravljenje.** Kirurško zdravljenje KP naj bi izvajali le v centrih z izkušnjami pri zdravljenju bolnikov s KP. Najpogostejši kirurški tehniki sta resekcija glave pankreasa z ohranitvijo dvanajstnika (*angl.* duodenum preserving pancreatic head resection, DPPHR) z modifikacijami (Beger, Berne, Frey) in pankreatoduodenektomija (*angl.* pancreaticoduodenectomy, PD).

ZAKLJUČEK

KP je napredujoča kronična bolezen, ki vodi v bolečino ter eksokrino in endokrino insuficienco ter pomembno poslabša kakovost življenja. Bolniki s KP imajo tudi večje tveganje za razvoj raka trebušne slinavke. Zato sta potrebni zgodnje odkrivanje in redno spremljanje bolnikov s KP.

Ključne besede: kronično vnetje, trebušna slinavka, eksokrina insuficienca trebušne slinavke, endokrina insuficienca trebušne slinavke, zdravljenje.

NEŽELENI UČINKI ZAVIRALCEV IMUNSKIH NADZORNIH TOČK NA PREBAVILA – PRISTOP K BOLNIKU S PRIKAZOM PRIMERA

DAVID DROBNE

Zaviralci imunskih nadzornih točk so tarčna zdravila za zdravljenje raka. Delujejo tako, da odpravijo zavoro limfocitov T preko receptorjev CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab), PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) in PD-L1 (atezolizumab, durvalumab, avelumab). Tako aktivirani limfociti T nato uspešno uničujejo tumorske celice. Zato so zdravila zelo uspešna pri zdravljenju več vrst raka (melanom, rak pljuč, raki sečil, trojno negativni rak dojke in drugi). Žal pa imajo zaviralci imunskih nadzornih točk pri pomembnem deležu bolnikov neželene učinke, ki so posledica prekomerne aktivacije limfocitov T. Driska in kolitis se pojavita pri vsakem petem bolniku, hepatitis pa pri vsakem desetem bolniku. Prekomerna aktivacija limfocitov T povzroči avtoimunske fenomene, saj so do velike mere odstranjeni inhibitorni signali limfocitov. V primeru črevesa se tako v sluznici prekomerno aktivirajo limfociti in sproži se kaskada vnetnega odgovora. Pri bolnikih s kolitisom, povzročenim z zaviralci imunskih nadzornih točk, tako pride do infiltracije sluznice s številnimi vnetnimi celicami, ki uničujejo sluznico. Lamina propria ima obsežen limfoplazmocitni vnetni infiltrat, v kriptah pa se pojavijo nevtrofilci, ki jih uničujejo. Pojavijo se kriptni abscesi. Endoskopsko vidimo difuzno vneto sluznico s spontanimi krvavitvami in plitkimi ulkusi – endoskopska slika zelo spominja na ulcerozni kolitis. Klinično se odraža z driskami, bolečinami v trebuhu in krvjo na blatu. V hujših primerih je vnetje črevesa transmuralno ter lahko privede do perforacije črevesa in smrti.

Ob sumu na kolitis, povzročen z zaviralci imunskih nadzornih točk, izključimo okužbo (koprokultura, *Clostridium difficile* s toksinom, molekularno testiranje blata na črevesne patogene) in se izogibamo nepotrebnim antibiotikom (saj lahko poslabšajo potek kolitisa ali povzročijo razrast bakterije *Clostridium difficile*). Čim prej (v roku treh dni) opravimo kolonoskopijo, ki je lahko delna, saj diagnozo postavimo že s pregledom in biopsijami danke in sigme. Po postavljeni diagnozi zdravimo s sistemskimi kortikosteroidi, v primeru odpornosti pa dodamo zaviralec TNF-alfa infliksimab. Pri bolnikih s hepatitisom, povzročenim z zaviralci imunskih nadzornih točk, pride do poškodbe hepatocitov, ki se laboratorijsko kaže s povečanjem vrednosti jetrnih transaminaz.

Ob hudi okvari se pojavi okrnjena jetrna funkcija, ki se kaže s povišanjem bilirubina ter zmanjšano sintetsko funkcijo (podaljšani časi koagulacije, znižan serumske albumin). Zdravimo s sistemskimi kortikosteroidi, v primeru odpornosti pa pridejo v poštev rezervna imunosupresivna zdravila (mikofenolat, takrolimus).

Ključne besede: kolitis, biološko zdravljenje, infliksimab, vedolizumab.

NAPREDNE METODE V EHOKARDIOGRAFIJI

MOJCA BERVAR

V ehokardiografiji v zadnjem desetletju spremljamo uvajanje tehnoloških novosti v klinično prakso. 2D pregled in doplerske meritve lahko nadgradimo z meritvami miokardne deformacije in s 3D ehokardiografijo. Pri merjenju deformacije miokarda merimo odstotek skrajšanja miokarda v longitudinalni, cirkumferenčni ali radialni smeri s pomočjo t. i. speckle tracking tehnologije. Za merjenje deformacije potrebujemo posebno programsko opremo, ki omogoča, da z 2D posnetkov pridobimo podatke o segmentni ali globalni deformaciji, izraženi kot odstotek skrajšanja miokarda. Prednost metode je, da zazna zgodnje spremembe miokardne funkcije, preden jih lahko zaznamo z bolj enostavnimi ehokardiografskimi metodami, ki temeljijo na izračunu iztisnega deleža levega prekata, kar so potrdili v številnih raziskavah (1). Znižanje globalne longitudinalne deformacije (GLS) ima diagnostično vrednost in vpliva tudi na napoved izida bolezni pri bolnikih s srčnim popuščanjem (2,3). V kardioonkologiji je meritev GLS priporočilo Evropskega združenja za slikovno diagnostiko, saj lahko pravočasno prilagodimo zdravljenje, še preden zaznamo znižan iztisni delež levega prekata (4). Metodo tudi vse pogostejše uporabljamo pri spremljanju bolnikov z okvarami srčnih zaklopk, miokarditisom in kardiomiopatijami, za opredelitev nekaterih infiltrativnih srčnih bolezni in ishemične srčne bolezni ter pri spremljanju učinkovitosti resinhronizacijskega zdravljenja (5).

Transtorakalna 3D ehokardiografija se je v klinični praksi uveljavila kot natančna metoda merjenja volumnov levega prekata, preddvorov in desnega prekata. Za izvedbo 3D ehokardiografije poleg ustrezne naprave in sonde potrebujemo tudi programsko opremo, s katero naknadno na delovni postaji izmerimo volumen srčnih votlin. Pri primerjavi 2D meritev in izračuna volumnov po Simpsonovi metodi so se 3D volumni izkazali kot bolj primerljivi z magnetnoresonančnimi meritvami, ki veljajo za zlati standard (6).

Pri transezofagealni ehokardiografiji so 3D meritve zelo pomemben dodatek anatomske opredelitvi patoloških sprememb na zaklopkah ter mas in tumorjev. Metoda se vse bolj uveljavlja tudi pri opredeljevanju pomembnosti aortne regurgitacije, pri kateri so se 2D doplerske metode izkazale kot manj zanesljive (7).

Meritve mehanične deformacije in 3D ehokardiografija sta pomemben dodatek razširjeni ehokardiografski preiskavi ter omogočata zgodnje diagnosticiranje miokardne okvare in bolj natančno anatomske opredelitev srčnih struktur.

Ključne besede: ehokardiografija, mehanska deformacija, 3D ehokardiografija.

LITERATURA

1. Marwick TH. Ejection Fraction Pros and Cons: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol 2018;72:2360–79.

NUKLEARNOMEDICINSKE SLIKOVNE METODE PRI OPREDELITVI INFILTRATIVNIH BOLEZNI MIOKARDA (AMILOIDOZA)

**MONIKA ŠTALC, MAJA DOLENC NOVAK,
BARBARA GUŽIČ SALOBIR**

Amiloidoza je skupina bolezni z nalaganjem netopnih proteinskih fibril v zunajceličnem prostoru, ki povzročajo okvaro tkiva in prizadetost organov, tudi srca. Najpogostejši sta amiloidoza, povzročena z lahkimi verigami (AL), in transtiretinska amiloidoza (ATTR).

Pri AL amiloidozi klonske plazmatke izločajo lahke verige imunoglobulinov in njihove fragmente, ki zaradi svojih kemijskih značilnosti v tkivu tvorijo amiloid, ta pa okvari organe. Pri ATTR amiloidozi je prekursor amiloida transtiretin, beljakovina, ki se sintetizira v hepatocitih ter je pomembna za transport tiroksina in vitamina A. Zaradi mutacij v genu za transtiretin (družinska oblika ATTR) ali staranja (ATTR divjega tipa) pride do destabilizacije tetramerne oblike transtiretina ter nastanka agregatov in amiloidnih nitk. Družinska ATTR amiloidoza je redka avtosomno dominantna bolezen; v Sloveniji imamo le nekaj družin s to boleznijo. Za nekatere mutacije je značilna predvsem prizadetost perifernega živčevja, za nekatere prizadetost srca, za nekatere oboje. ATTR divjega tipa je bolezen starejših, predvsem moških po 60. letu starosti, in praviloma vedno prizadane srce.

Bolniki z amiloidozo srca imajo simptome in znake srčnega popuščanja. Pri obravnavi bolnikov s srčnim popuščanjem je osnovna neinvazivna preiskovalna metoda ehokardiografija, s katero postavimo sum na amiloidozo srca. Pri diagnosticiranju amiloidoze srca lahko opravimo tudi magnetnoresonančno slikanje (MRI) srca, a niti ehokardiografija niti MRI ne moreta razlikovati med AL amiloidozo srca in ATTR amiloidozo srca. Ker sta tako zdravljenje kot napoved izida bolezni pri AL amiloidozi in ATTR amiloidozi srca različni, je pomembno, da ju pravočasno odkrijemo in razlikujemo. Zlati standard za postavitev diagnoze amiloidoze srca je biopsija srca, ki je invazivna metoda, povezana z možnimi zapleti. V zadnjih letih se je pri diagnosticiranju amiloidoze srca uveljavila neinvazivna nuklearnomedicinska slikovna metoda – scintigrafija skeleta. V raziskavah so namreč ugotovili, da se trije radiofarmaki, ki jih uporabljamo za scintigrafijo skeleta, tj. ^{99m}Tc hidroksimetilen difosfonat, ^{99m}Tc dikarboksipropion difosfonat in ^{99m}Tc pirofosfat, pri amiloidozi srca difuzno kopičijo v srcu. Kopičenje je bolj intenzivno pri ATTR amiloidozi srca kot pri AL amiloidozi srca. Intenzivnost kopičenja radiofarmaka v srcu na scintigrafskih posnetkih skeleta opišemo s točkovnikom po Peruginiju, ki ima štiri stopnje. Intenzivno kopičenje radiofarmaka (stopnja 2 in stopnja 3 po Peruginiju) ob izključitvi prisotnosti monoklonskih imunoglobulinov ali njihovih delov pri bolnikih, ki imajo značilne ehokardiografske ali magnetnoresonančne spremembe, potrdi diagnozo amiloidoze srca

ATTR, zato biopsija srca v tem primeru ni potrebna. Scintigrafijo skeleta v Sloveniji izvajajo vsi nuklearnomedicinski oddelki in je dobro dostopna.

Ostale nuklearnomedicinske preiskave (scintigrafija z ^{123}I -metajodobenzilguanidinom ali pozitronska emisijska tomografija) za rutinsko klinično uporabo pri diagnosticiranju amiloidoze srca zaenkrat niso primerne.

Ključne besede: amiloidoza lahkkih verig, transtiretinska amiloidoza, scintigrafija skeleta, $^{99\text{mTc}}$ dikarboksipropen difosfonat, biopsija srca, srčno popuščanje z ohranjenim iztisnim deležem.

MAGNETNA REZONANCA SRCA V KLINIČNI PRAKSI

TOMAŽ PODLESNIKAR^{1,2}, BOŠTJAN BERLOT¹

Magnetna resonanca (MR) srca v zadnjem desetletju doživlja hiter razvoj in prevzema pomembno vlogo v neinvazivni slikovni kardiološki diagnostiki. Večina aktualnih smernic Evropskega kardiološkega združenja (ESC) MR srca priporoča kot komplementarno metodo ehokardiografiji v diagnostičnih algoritmih obravnave bolezni srčno-žilnega sistema. Je varna preiskava, ki nima dokazanih škodljivih učinkov na človeško telo, saj ne temelji na ionizirajočem sevanju, temveč na magnetnih lastnostih vodikovih protonov. Zaradi visokih prostorske in časovne ločljivosti je postala zlati standard za oceno velikosti in funkcije srčnih votlin ter analizo pretoka krvi. Njena najpomembnejša lastnost je, da omogoča vpogled v tkivno sestavo in s tem v patofiziološke procese v srčni mišici. MR srca je nepogrešljiva metoda pri obravnavi bolnikov z ishemično boleznijo srca. Nudi odgovore na tri ključna vprašanja: 1) kakšna je etiologija poškodbe srčne mišice pri bolnikih z miokardnim infarktom in neobstruktivnimi koronarnimi arterijami, 2) kakšno je breme brazgotin oz. viabilnost srčne mišice pri bolnikih s kronično koronarno boleznijo in 3) ali obstaja prisotnost reverzibilne ishemije srčne mišice pri bolnikih s prsno bolečino. MR srca je ključnega pomena tudi pri iskanju vzroka bolezni pri bolnikih s srčnim popuščanjem. Le s postavitvijo diagnoze lahko namreč bolnika pravilno zdravimo in vplivamo na napoved izida bolezni. S kombinacijo različnih MR tehnik natančno ovrednotimo volumne, sistolično funkcijo obeh prekatov in ocenimo verjetnost ishemične oz. neishemične etiologije. Tkivna karakterizacija s poznim barvanjem z gadolinijem (LGE) in novejša metode tkivne relaksometrije (T1, T2 in ECV-mapping) so ključne za etiološko opredelitev kardiomiopatij, npr. primarne dilatativne kardiomiopatije, hipertrofične kardiomiopatije, amiloidoze, sarkoidoze, Anderson-Fabryjeve bolezni, aritmogene kardiomiopatije desnega prekata, bolezni zaradi kopičenja železa v srcu itd. Tkivna karakterizacija z LGE nudi tudi pomembne prognostične informacije. Prisotnost miokardne fibroze je npr. povezana s slabim izidom bolezni (nenadno srčno smrtjo, malignimi prekatnimi aritmijami, hospitalizacijami zaradi srčnega popuščanja) tako pri ishemični kot pri neishemičnih kardiomiopatijah. MR srca je tudi odlična tehnika za ocenjevanje bolezni perikarda, hemodinamsko oceno napak srčnih zaklopk ter prepoznavo mas in tumorjev v srcu. Potekajo številne raziskave, ki bodo dodatno osvetlile smer razvoja MR srca in utemeljile njeno klinično uporabnost. Že v tem trenutku pa je MR srca nepogrešljivo diagnostično orodje za slehernega kardiologa in ima ključno vlogo v novi dobi subspecialistov multimodalne kardiološke slikovne diagnostike.

Ključne besede: magnetna resonanca srca, miokardni infarkt, ishemična bolezen srca, viabilnost, kardiomiopatije, boleznj zaklopk, boleznj perikarda, srčni tumorji.

ASPIRIN V SODOBNEM PRIMARNEM PREPREČEVANJU Z ATEROSKLEROZO POVEZANIH BOLEZNI SRCA IN ŽILJA

ZLATKO FRAS

UVOD

Uporaba acetilsalicilne kisline (aspirina) v nizkem odmerku (75–100 mg na dan) je v splošnem in brez dvomov v njeno učinkovitost trdno sprejeta v okviru priporočil za sekundarno preprečevanje pojavljanja ponovnih zapletov z aterosklerozo povezanih bolezni srca in ožilja (ABSŽ). Koristi, povezane z zmanjšanjem števila kliničnih dogodkov, so namreč zelo očitno in pomembno večje od tveganja večjih krvavitev med zdravljenjem.

V nasprotju s sekundarnim preprečevanjem zapletov pri bolnikih s sicer znano, manifestno ABSŽ pa je vloga aspirina v okviru primarnega preprečevanja ABSŽ (pri navidez zdravih osebah) kljub zelo razširjeni praksi njegove uporabe tudi v teh okoliščinah zaradi neprepričljivih podatkov o njegovi jasni klinični koristnosti precej vprašljiva in vedno znova tudi predmet nedokončanih strokovnih razprav.

KLINIČNE RAZISKAVE IN METAANALIZE

Gre prvensteno za to, da starejše klinične raziskave, v katere so bili vključeni na videz zdravi preiskovanci, kljub dokazani klinični koristnosti v smislu zmanjšanja ishemičnih aterotrombotičnih dogodkov (npr. miokardnega infarkta in/ali možganske kapi) po drugi strani niso dosledno dokazale bistvenega zmanjšanja smrtnosti zaradi srčno-žilnih bolezni oziroma smrtnosti zaradi vseh vzrokov. Pred kratkim so bile zaključene in objavljene tri obsežne randomizirane klinične raziskave, v katerih so z namenom primarnega preprečevanja ocenjevali vlogo aspirina v različnih ogroženih skupinah: pri bolnikih s sladkorno boleznijo (raziskava ASCEND), starejšem prebivalstvu (raziskava ASPREE) in odraslih osebah srednjih let z ocenjeno veliko srčno-žilno ogroženostjo (raziskava ARRIVE). Njihovi rezultati so vsi po vrsti postavili pod vprašaj 'neto' klinično koristnost uporabe aspirina v ta namen.

Poleg tega so glede uporabe aspirina s ciljem primarnega preprečevanja bolezni srca in žilja izrazili resne pomisleke zaradi večje pojavnosti neželenih učinkov, zlasti krvavitev (predvsem krvavitev iz prebavil), kar so potrdili tudi v obsežnih metaanalizah. Zato so predlagali, da aspirin dajemo le tistim na videz zdravim posameznikom, pri katerih opredelimo znatno večjo ogroženost ABSŽ ob hkratnem majhnem tveganju krvavitev. To pomeni, da zaradi tesne povezanosti med ogroženostjo za ABSŽ in tveganjem za krvavitve (ki je v glavnem posledica povečevanja obeh s staranjem) v praksi ni prav veliko posameznikov, ki bi izpolnjevali ta merila. V prispevku posebej predstavljamo in razpravljamo o vlogi uporabe aspirina v primarnem

SEDANJOST IN PRIHODNOST TARČNEGA RADIONUKLIDNEGA ZDRAVLJENJA

LUKA LEŽAIĆ

Nuklearna medicina je veja medicine, ki za diagnosticiranje in zdravljenje uporablja odprte vire sevanja. V ta namen uporabljamo radiofarmake, radioaktivno označene snovi, ki se po vnosu v telo razporejajo v skladu s svojimi biološkimi lastnostmi. Radiofarmaki so običajno sestavljeni iz dveh komponent – liganda in radionuklida. Razporejanje radiofarmaka v telesu določajo lastnosti liganda, radionuklid pa oddaja sevanje. Uporaba diagnostičnega radionuklida omogoča prikaz prostorske razporeditve radiofarmaka, pri uporabi terapevtskega radionuklida (običajno sevalca beta) pa radiofarmak oddaja veliko količino energije v majhnem prostoru in povzroči uničenje tarčnega tkiva.

Tarčno radionuklidno zdravljenje je v klinični uporabi že desetletja. Model teranostike, ki v ožjem smislu pomeni uporabo enakega vektorja za slikovno diagnosticiranje in zdravljenje, se je razvil iz uporabe radioaktivnega joda pri boleznih ščitnice in je danes del standardnega zdravljenja benignih bolezni ščitnice s prekomernim izločanjem ščitničnih hormonov (bazedovka, avtonomni gomolj ščitnice) in rakavih bolezni ščitnice (diferencirani rak ščitnice). Drugi uveljavljeni indikaciji za radionuklidno zdravljenje sta uporaba radioaktivno označenega metajodobenzilguanidina (MIBG), strukturnega analoga noradrenalina, pri diagnosticiranju in zdravljenju tumorjev avtonomnega živčnega sistema (feokromocitom, paragangliom) in izvorno sorodnih pediatričnih tumorjev (nevroblastom) ter zdravljenju bolečine zaradi kostnih zasevkov z radioaktivno označenimi bisfosfonati.

Nuklearna medicina je osrednjo vlogo pri diagnosticiranju nevroendokrinih neoplastičnih procesov (NEN), pri katerih izkorišča biološko lastnost pogoste in visoke gostote izražanja somatostatinskih receptorjev (SSTR) na površini tumorskih celic, pri bolnikih z metastatsko boleznijo in odpovedjo zdravljenja prve ali druge linije nadgradila s ciljanim notranjim obsevanjem zasevkov z zmanjšano sevalno obremenitvijo priležnih zdravih tkiv. Postopek imenujemo peptidna receptorska radionuklidna terapija (PRRT). Danes je PRRT uveljavljeno zdravljenje drugega ali tretjega reda napredovalih NEN. Isti model so nedavno prenesli v uporabo pri raku prostate, najpogostejšemu malignomu pri moških. Pri metastatski, na kastracijo neodzivni obliki bolezni, ki napreduje kljub zdravljenju z novimi antiandrogeni in/ali kemoterapijo, lahko ob ustrezni izraženosti za prostatno specifičnega membranskega antigena (PSMA) na površini tumorjev uporabimo terapevtski radiofarmak (PSMA tarčna ligandna terapija, PRLT).

Enak model z uporabo novih radionuklidov (predvsem sevalcev alfa) in različnih tarč oziroma ligandov (CXC-kemokinski receptor 4, CXCR4; inhibitor za fibroblaste aktivacijskega proteina, FAPI) se trenutno širi na že opisane indikacije (NEN, rak prostate) in tudi na nove indikacije (hematološki malignomi, rak dojke, trebušne slinavke, rektuma, jajčnika) ter celo

na nekatera benigna bolezenska stanja (sarkoidoza). Zaradi dokazane klinične učinkovitosti, dobrega prenašanja, redkih neželenih učinkov in uspešnega prenosa uporabe modela na najpogostejše maligne bolezni pričakujemo, da bo tarčno radionuklidno zdravljenje ob obetavnih novostih postopno zavzelo vse večji in vse bolj pomemben del obravnave številnih malignih bolezni.

Ključne besede: teranostika, beta sevalci, alfa sevalci, nevroendokrini tumorji, rak prostate.

MODEL OBVLADOVANJA POGOSTIH BOLEZNI – ORGANIZACIJA TIROLOŠKE SLUŽBE V UKC LJUBLJANA

SIMONA GABERŠČEK, EDVARD PIRNAT, KATJA ZALETEL

Ščitnične bolezni so pogoste, saj bi z ultrazvočno preiskavo odkrili ščitnične noduse pri približno polovici odrasle populacije. Hashimotov tiroiditis, ki najpogosteje povzroči hipotirozo, ima več kot 20 % žensk, starejših od 50 let. Najpogostejša vzroka hipertiroze sta bazedovka in avtonomno tkivo v ščitnici. Za obvladovanje pogostih bolezni sta nujna dobra organizacija dela ter sodelovanje med specialisti različnih strok na primarni, sekundarni in terciarni ravni. Model obvladovanja ščitničnih bolezni temelji na kliničnih preiskavah in kakovostnem laboratorijskem diagnosticiranju pred napotitvijo k tirologu, na strokovnem razvrščanju napotnic, na celostnem diagnosticiranju in ustreznem terapevtskem pristopu, na ustreznem sledenju bolnikov in telefonskih posvetih ter na rednem izobraževanju in stalnem raziskovalnem delu. Pred napotitvijo k tirologu je priporočljivo opraviti usmerjeno anamnezo in klinični pregled, ob sumu na motnjo v delovanju ščitnice pa tudi kakovostno laboratorijsko diagnosticiranje. Priporočljiv čas odvzema krvi za meritev koncentracije tirotropina je med 10. uro in 16. uro. Če je koncentracija tirotropina zunaj območja normalnih vrednosti, moramo izmeriti tudi koncentracijo prostega tiroksina in prostega trijodtironina. Pri kliničnem sumu na golšo ali nodus v ščitnici pred pregledom pri tirologu ultrazvok vratu ni potreben. Razvrščanje (triažo) napotnic izvaja tirolog, saj gre za zahtevno strokovno opravilo. Kakovostno razvrščanje in morebitno spreminjanje stopnje nujnosti sta možna le, če napotnica vsebuje dovolj informacij. Če jih ne, jo morajo dopolniti. Napotnim zdravnikom lahko izpolnjevanje napotnice in izbira stopnje nujnosti olajša strokovni prispevek z naslovom »Opredelitev stopnje nujnosti pri napotitvi tirološkega bolnika k specialistu«, objavljen v Zdravniškem vestniku. Diagnosticiranje ščitničnih bolezni pri tirologu vključuje anamnezo, klinični pregled in ob prvem pregledu vedno tudi ultrazvočno preiskavo ščitnice, laboratorijsko diagnosticiranje, po potrebi tudi scintigrafijo ščitnice, ultrazvočno vodeno tankoigelnno biopsijo ščitničnih nodusov ter citološko analizo punktata. Po opredelitvi vrste ščitnične bolezni se tirolog v soglasju z bolnikom odloči o načinu zdravljenja. Sledenje bolnikov izvaja tirolog ali osebni zdravnik. Stabilne kronične tirološke bolnike večinoma sledijo osebni zdravniki, tirologi pa jim pomagamo s telefonskimi posveti (ePosveti). Omogočajo pogovor o vseh dilemah, povezanih z odmerjanjem levotiroksina ter s prvimi in ponovnimi napotitvami v tirološko ambulantno, so pa tudi pomemben način izobraževanja o tiroloških boleznih. Tirolog po opravljenem ePosvetu pripravi izvid, ki je viden v Centralnem registru podatkov o

pacientih. Zdravniki, vpleteni v obravnavo tirolških bolnikov, se na različne načine stalno izobražujejo. Dolžnost tirologov na terciarni ravni je stalno spremljanje pojavnosti in izraženosti ščitničnih bolezni v njihovem okolju, saj te informacije pomembno vplivajo na diagnosticiranje in zdravljenje ščitničnih bolezni ter na sledenje bolnikov.

Ključne besede: klinična preiskava, kakovostno laboratorijsko diagnosticiranje, razvrščanje napotnic, celostno diagnosticiranje, ustrezen terapevtski pristop, sledenje bolnikov, telefonski posveti, izobraževanje, raziskovalno delo.

POMEMBNE NOVOSTI PRI PRISTOPU VODENJA BOLNIKA Z ASTMO

SABINA ŠKRGAT

UVOD

Astma je pogosta bolezen, s katero se srečujejo zdravniki na vseh ravneh zdravstva. Nema lokrat se pojavlja problem diferencialne diagnoze ali točnosti diagnoze znotraj skupine obstruktivnih pljučnih bolezni. Združenje pnevmologov Slovenije je junija 2020 sprejelo nacionalna priporočila za zdravljenje bolnikov z astmo. Z dokumentom smo želeli smernice, ki jih predlaga GINA, predstaviti v slovenski prostor in opisati temelje obravnave teh bolezni. Dokument naj bi služil čimbolj enotnemu oz. dogovorjenemu pristopu k obravnavi tovrstnih bolnikov. Izpostavili smo izvedljiv način sodelovanja med ravnmi obravnave. Ključni povod za osvežitev slovenskih priporočil je umik do tedaj veljavnega priporočila za predpis kratkodelujočih betaagonistov (olajševalcev) v monoterapiji pri blagi astmi. Odrasli in mladostniki naj imajo v naboru inhalacijskih zdravil vedno inhalacijski glukokortikoid oziroma preprečevalce. Olajševalcev po potrebi brez IGK oziroma preprečevalcev ni dovoljeno predpisati. Ob opustitvi preprečevalca lahko pride do poslabšanj, ki lahko zahtevajo bolnišnično obravnavo ali se končajo celo s smrtjo (1–4). To velja tudi za bolnike z blago astmo.

Pri na novo odkritem astmatiku sledimo dvema korakoma, ki sta:

1. uvodno oziroma empirično zdravljenje na novo odkrite astme, ki ga uvedemo glede na pogostost simptomov in njihovo resnost (Tabela 1);
2. ocena odgovora na uvedeno uvodno zdravljenje po več mesecih, ko presodimo dejansko resnost bolezni glede na odmerjanje zdravil, ki so potrebna, da je astma urejena. Govorimo o vzdrževalnem zdravljenju.

Tabela 1. Uvodno zdravljenje astme glede na stopnjo uvodnih težav (7).

Simptomi	Priporočeno začetno zdravljenje
vs bolniki	predpis SABA v monoterapiji ni dovoljen
redki simptomi astme, npr. manj kot dvakrat na mesec	• ICS-formoterol po potrebi v nizkem odmerku (priporočilo B) • IGK, ki ga bolnik vzame vsakič, ko vzame SABA (priporočilo B)
simptomi astme ali potreba po olajševalcu dvakrat na mesec ali večkrat	• nizek odmerek IGK/formoterola po potrebi (priporočilo A) • nizek odmerek IGK redno s prepisom SABA po potrebi (priporočilo A); adherenca! • predpis IGK po potrebi, ki ga bolnik vzame VEDNO, ko vzame SABA (priporočilo B); adherenca!
simptomi večino dni in/ali zburanje ponoči enkrat na teden ali večkrat	nizek odmerek IGK/formoterola kot vzdrževalno in olajševalno zdravljenje (priporočilo A) ali nizek odmerek drugega IGK/LABA redno in SABA po potrebi
astma v poslabšanju ali popolnoma neurejena astma	sistemski glukokortikoid kratko IN HKRATI visok odmerek IGK (priporočilo A) ali srednji odmerek IGK/LABA redno (priporočilo D)

NEFARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE

- pouk bolnika z astmo o bolezni, samozdravljenju, uporabi PEF in vdihovalnikov;
- nasvet o cepljenju zoper gripo;
- nasvet o prenehanju kajenja, če bolnik kadi.

Ključne besede: astma, priporočila, algoritmi.

LITERATURA

1. Suissa S, Ernst P, Boivin JF, et al. A Cohort Analysis of Excess Mortality in Asthma and the USE OF Inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:604–10.
2. Dusser D, Montani D, Chanez P, et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy* 2007;62:591–604.
3. Suissa S, Ernst P, Benayoun S. Low dose inhaled cortikosteroids and the preventin of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343:332–6.
4. Ebmeier S, Thayabaran D, Braithwaite I, et al. Trends in international asthma mortality: analysis of data from WHO Mortality database from 46 countries (1998–2012). *Lancet* 2017;390:935–45.
5. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Crit Care Med* 2009;180:59–99.
6. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343–73.
7. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2019. Vancouver: Global Initiative for Asthma, 2019. Dosegljivo 20.10.2020 na URL: www.ginasthma.org.



SYMBICORT®

OLAJŠEVALEC PO POTREBI OB
VZDRŽEVALNEM ZDRAVLJENJU

SPREMINJAJA ŽIVLJENJA¹

SYMBICORT® ZDAJ OLAJŠEVALEC PRVE IZBIRE

za bolnike z zmerno do težko astmo, izkoriščajo njihovo naravno vedenje, da iščejo olajšanje, in tako zmanjša število poslabšanj.²

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Symbicort Turbuhaler 80 µg/4,5 µg na odmerek, prasek za inhaliranje / Symbicort Turbuhaler 160 µg/4,5 µg na odmerek, prasek za inhaliranje / Symbicort Turbuhaler 320 µg/9 µg na odmerek, prasek za inhaliranje

SESTAVA: Vsak inhalator Symbicort Turbuhaler 80 µg/4,5 µg na odmerek vsebuje 120 odmerkov, pri čemer vsak oddani odmerek (tisti, ki pride iz zustnika) vsebuje učinkovini budesonid (80 µg na vdih) in formoterolijev fumarat dihidrat (4,5 µg na vdih). Vsak inhalator Symbicort Turbuhaler 160 µg/4,5 µg na odmerek vsebuje 120 odmerkov, pri čemer vsak oddani odmerek vsebuje učinkovini budesonid (160 µg na vdih) in formoterolijev fumarat dihidrat (4,5 µg na vdih). Vsak inhalator Symbicort Turbuhaler 80 µg/4,5 µg na odmerek vsebuje 60 odmerkov, pri čemer vsak oddani odmerek vsebuje učinkovini budesonid (320 µg na vdih) in formoterolijev fumarat dihidrat (9 µg na vdih). **INDIKACIJE:** **ASTMA:** Zdravilo Symbicort Turbuhaler je indicirano za redno zdravljenje astme, kadar je primerna uporaba kombinacije (vdihanega kortikosteroida in dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev β₂). Zdravilo Symbicort Turbuhaler 80 µg/4,5 µg je indicirano pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 6 let ali več. Zdravilo Symbicort Turbuhaler 160 µg/4,5 µg in Symbicort Turbuhaler 320 µg/9 µg sta indicirani pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in starejših. Opomba: Zdravilo Symbicort Turbuhaler 80 µg/4,5 µg ni primerno za bolnike s hudo astmo. **KOPB:** Zdravilo Symbicort Turbuhaler 160 µg/4,5 µg in Symbicort Turbuhaler 320 µg/9 µg sta indicirani pri odraslih, starih 18 let ali več, za simptomatsko zdravljenje bolnikov s KOPB s forsiranim ekspiracijskim volumnom v 1 sekundi (FEV1) < 70 % predvidene normalnega (post-bronhodilatatorno) in anamnezo poslabšanj kljub rednemu bronhodilatatornemu zdravljenju. **ODMERJANJE:** Bolnika je treba opozoriti, da mora natančno prebrati navodila za uporabo.

ASTMA: Zdravilo Symbicort Turbuhaler ni namenjeno za začetno zdravljenje astme. Odmerek je treba titrirati o najmanjšega odmerka, ki še učinkovito nadzoruje simptome bolezni. Če najmanjši priporočeni odmerek dolgoročno obvladuje simptome, lahko naslednji korak obsega poskus zdravljenja z IGK samim. Z zdravilom Symbicort Turbuhaler sta možna dva načina zdravljenja astme: **A. Vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Symbicort Turbuhaler:** Bolnik za redno vzdrževalno zdravljenje uporablja zdravilo Symbicort Turbuhaler, kot olajševalec pa ločeno uporablja hitrodelojuči bronhodilatator. Bolnikom je treba naročiti, naj imajo vedno na razpolago ločen hitrodelojuči bronhodilatator za rešilno uporabo. **Priporočeni odmerek: Odrasli (stari 18 let ali več):** Symbicort Turbuhaler 80 µg/4,5 µg in Symbicort Turbuhaler 160 µg/4,5 µg 1-2 vdihava dvakrat na dan, nekateri bolniki lahko potrebujejo do največ dva vdihava dvakrat na dan. Symbicort Turbuhaler 320 µg/9 µg 1 vdih dvakrat na dan, nekateri bolniki lahko potrebujejo do največ dva vdihava dvakrat na dan. **Mladostniki (12 do 17 let):** Symbicort Turbuhaler 80 µg/4,5 µg in Symbicort Turbuhaler 160 µg/4,5 µg 1-2 vdihava dvakrat na dan. Symbicort Turbuhaler 320 µg/9 µg 1 vdih dvakrat na dan. **Otroci (stari 6-12 let):** 2 vdihava dvakrat na dan (samo Symbicort Turbuhaler 80 µg/4,5 µg). Ko je običajni praksi dosežen nadzor simptomov z uporabo inhalatorja dvakrat na dan, lahko titracija do najmanjšega učinkovitega odmerka vključuje zdravilo Symbicort Turbuhaler enkrat na dan. **Otroci, mlajši od 6 let:** Ker je na voljo le malo podatkov, zdravilo Symbicort Turbuhaler ni priporočljivo za otroke, mlajše od 6 let. **B. Vzdrževalno in olajševalno zdravljenje z zdravilom Symbicort (samo z zdravili Symbicort Turbuhaler 160 µg/4,5 µg in Symbicort Turbuhaler 320 µg/9 µg):** Bolniki uporabljajo dnevni vzdrževalni odmerek zdravila Symbicort, dodatno pa ga uporabijo po potrebi, če se pojavijo simptomi. Bolniki je treba naročiti, naj imajo zdravilo Symbicort po olajševalce vedno pri sebi. Če bolnik uporablja zdravilo Symbicort Turbuhaler kot olajševalec za preprečevanje bronhokonstrikcije, izkazuje alergeni ali telesno obremenitvi, se morata zdravnik in bolnik pogovoriti o takšni uporabi; priporočilo za uporabo mora upoštevati pogostnost bolnikove potrebe po vdihu. V primeru pogoste potrebe po bronhodilataciji brez hitratne potrebe po večjem odmerku inhalacijskih kortikosteroidov je treba uporabiti nek drug olajševalec.

Priporočeni odmerek: Odrasli in mladostniki (stari 12 let in starejši): Priporočeni vzdrževalni odmerek sta 2 vdihava na dan, bodisi kot 1 vdih zjutraj in 1 vdih zvečer bodisi kot 2 vdihava zjutraj ali zvečer. Za nekatere bolnike, ki prejemajo Symbicort Turbuhaler 160 µg/4,5 µg je lahko primeren vzdrževalni odmerek 2 vdihava dvakrat na dan. Če se pojavijo simptomi, mora bolnik narediti še 1 dodaten vdih. Če so simptomi po nekaj minutah še prisotni, mora uporabiti 1 dodatno inhalacijo. Naenkrat ne sme uporabiti več kot 6 inhalacij. Celotni dnevni odmerek večji od 8 vdihov v normalnih okoliščinah ni potreben, a za krajše obdobje se lahko uporablja celotni dnevni odmerek do 12 vdihov. Bolniki, ki jemljejo več kot 8 vdihov na dan, se morajo vsakek opovedovati z zdravnikom. Zdravnik mora ponovno oceniti njihovo stanje in pretehtati njihovo vzdrževalno zdravljenje. **Otroci do 12 let:** Zdravilo ni olajševalno zdravljenje z zdravilom Symbicort Turbuhaler za otroke ni priporočljivo.

KOPB: Priporočeni odmerek za odrasle: Symbicort Turbuhaler 160 µg/4,5 µg 2 vdihava dvakrat na dan in Symbicort Turbuhaler 320 µg/9 µg 1 vdih dvakrat na dan. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost za budesonid, formoterol ali inhalirano laktozo. **POSEBNA OPOZORILO IN PREDPOZORILO:** V primeru prenehanja zdravljenja se z uporabo zdravila ne sme prekiniti nenadoma, ampak je treba odmerek zmanjševati postopoma. O popolni opustitvi inhalacijskih kortikosteroidov se ne sme razmišljati, razen če je potrebna začasno za potrditve diagnoze astme. Če bolnik ugotovi, da je zdravljenje neučinkovito ali če preseže največji priporočeni

odmerek zdravila Symbicort Turbuhaler, mora poiskati zdravniško pomoč. Bolnike je treba opozoriti, naj uporabljajo vzdrževalne odmerke zdravila Symbicort Turbuhaler, kot jih je predpisal zdravnik, tudi če nimajo simptomov. Ko so simptomi astme pod nadzorom, pride v poštev postopno zmanjševanje odmerka zdravila Symbicort Turbuhaler. Med zmanjševanjem odmerka je potrebno bolnike redno spremljati. Uporabljati je treba najmanjši učinkoviti odmerek. Bolnikom zdravila Symbicort Turbuhaler ne smejo uvesti med poslabšanjem astme ali kadar se jim simptomi astme bistveno ali akutno poslabšajo. Če se bolniku pojavi paradoksalni bronhospazem, je treba uporabo zdravila Symbicort Turbuhaler takoj prekiniti; bolnika je treba pregledati in uvesti drugo zdravljenje, če je treba. Možne učinke na mineralno gostoto kosti je treba še zlasti upoštevati pri bolnikih, ki dolga obdobja dobivajo velike odmerke in imajo sočasne dejavnike tveganja za osteoporozo. Če obstaja razlog za sum o motenem delovanju nadledvičnih žlez zaradi predhodnega sistemskega zdravljenja s steroidi, je pri prehodu na zdravilo Symbicort Turbuhaler potrebna previdnost. Tudi dolgotrajno zdravljenje z velikimi odmerki IGK, zlasti v odmerkih, večjih od priporočenih, lahko klinično pomembno zavre delovanje nadledvičnih žlez. Zato pride med obdobji stresa, npr. v primeru hudih okužb ali elektivne operacije, v poštev dodatna zaščita s sistemskimi kortikosteroidi. Da bi čim bolj zmanjšali tveganje orofaringealne kandidoze, je treba bolnikom naročiti, da si mora po inhaliranju vzdrževalnega odmerka usta sprati z vodo. Če se pojavi orofaringealna kandidoza, si mora bolnik usta sprati tudi po vsaki inhalaciji po potrebi. Zdravilo Symbicort Turbuhaler predpisuje previdno pri bolnikih s tirotskozom, feokromocitomom, sladkorno boleznijo, nezdravljeno hipokalemijo, hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo, idopatsko subvalvularno aortno stenozo, hudo hipertenzijo, anevrizmo ali drugimi hudimi srčno-žilnimi boleznimi. Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov s podaljšanim intervalom QTc. Tudi formoterol sam lahko povzroči podaljšanje intervala QTc. Pri sistemski in topični uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Pediatrska populacija: priporočljivo je redno spremljanje telesne višine otrok, ki dolgotrajno dobivajo IGK. Za preostala opozorila in previdnostne ukrepe glejte celoten povzetek. **INTERAKCIJE:** Z močnimi zaviralci CYP3A4 (ketokonazol, klaritromicin, nefazodon, zaviralci proteaz HIV...) je verjetno izrazito povečanje koncentracije budesonida v plazmi, zato se je sočasni uporabi treba izogniti. Zdravilo Symbicort Turbuhaler se zato ne sme dajati skupaj z inhibitorji adrenergičnih receptorjev beta (vključno s kapljicami za oko), če za to ne obstajajo tehtni razlogi. Sočasno zdravljenje s kinidinom, dzopiramidom, prokainamidom, fenotiazini, antihistaminiki (terfenadin) in trcikličnimi antidepressivi lahko podaljša interval QTc in poveča tveganje ventrikularnih aritmij. Poleg tega lahko L-dop, L-tiroksin, oksitocin in alkohol poslabšajo toleranco srca za simpatikomimetike β₂. Sočasno zdravljenje z zaviralci monoaminooksidaze, vključno z zdravili, ki imajo podobne lastnosti kot furazolidon in prokarbazin, lahko sproži hipertenzivne reakcije. Bolniki, ki sočasno dobijo anestezijo s halogeniranimi ogljikovodikmi, imajo večje tveganje za pojav aritmij. Sočasna uporaba drugih beta-adrenergičnih ali antiholinergičnih zdravil ima lahko aditiven bronhodilatatorni učinek. Pri bolnikih, ki prejemajo glikozide digitalisa, lahko hipokalemija poveča nagnjenost k aritmijam. Hipokalemija je lahko posledica zdravljenja z β₂ agonisti in se lahko okrepi ob sočasnem zdravljenju z derivati ksanina, kortikosteroidi in diuretiki. Medsebojno delovanje budesonida in formoterola z drugimi zdravili za zdravljenje astme niso opazili. Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih. **NOSEČNOST IN DOJENJE:** Med nosečnostjo je treba zdravilo Symbicort Turbuhaler uporabiti le, če koristi odtehtajo morebitna tveganja. Uporabljati je treba najmanjši učinkoviti odmerek budesonida, potreben za vzdrževanje ustreznega obvladovanja astme. Uporaba zdravila Symbicort Turbuhaler pri doječi ženski pride v poštev le, če je pričakovana korist za mater večja od morebitnega tveganja za otroka. **GLAVNI NEŽELENI UČINKI:** Pogosti: okužbe orofarinksa s kandido, pljučnica (pri bolnikih s KOPB), glavobol, tremor, palpitacije, blago draženje žrela, kašelj, hripavost. Občasni: agresija, psihomotorična hiperaktivnost, anksioznost, motnje spanja, omotica, zamegljen vid, tahikardija, mišični krči, navzea, podplutbe. Redki: zgodnje in pozne preobčutljivostne reakcije, npr. eksantem, urtikarija, srbenje, dermatitis, angioedem in anafilaktična reakcija, hipokalemija, bronhospazem, motnje srčnega ritma, npr. atrijska fibrilacija, supraventrikularna tahikardija, ekstrasistole. **REŽIM IZDAJE ZDRAVILA:** Zdravilo se izdaja le na recept. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** AstraZeneca AB, Kvarnbergagatan, SE-151 85 Södertälje, Švedska. **ZADNJA REVIZIJA BESEDILA:** julij 2019 (SI-0721) **Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.** Dodatne informacije so na voljo pri družbi AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, Ljubljana.

REFERENCE: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Symbicort Turbuhaler 160 µg/4,5 µg na odmerek prasek za inhaliranje, julij 2019 2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020. Dostopano na <http://www.ginasthma.org/>, maj 2020

¹Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana;

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani;

³Služba za pljučne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

CISTIČNA FIBROZA – NOVOSTI V SODOBNEM NAČINU ZDRAVLJENJA ODRASLIH BOLNIKOV

BARBARA SALOBIR^{1,2}, UROŠ KRIVEC³

Cistična fibroza (CF) je najpogostejša redka, dedna avtosomno recesivna bolezen pri belcih. Nastane zaradi mutacij v genu za klorov kanalček, regulator transmembranske prevodnosti pri CF (*angl.* Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, CFTR). Je večorganska bolezen. Prizadene predvsem dihalo in prebavila, kjer gosta sluz maši dihalne poti, izvodila žlez in prebavno pot, povzroča podhranjenost in pogoste okužbe pljuč, katerih odpoved je tudi vodilni razlog prezgodnje smrti. Zaradi napredka v celostni obravnavi bolnikov s CF, ki vključuje 1) zagotavljanje visokoenergijske in z beljakovinami bogate prehrane, 2) nadomeščanje encimov trebušne slinavke ter vitaminov A, D, E in K, 3) podporo mukociliarnemu čiščenju dihalnih poti z inhalacijami hipertonične raztopine NaCl, rekombinantne DNAze in respiratorno fizioterapijo, 4) preprečevanje, zgodnje odkrivanje in zdravljenje okužb dihal, uporabo inhalacijskih antibiotikov za obvladovanje kolonizacije z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa*, 5) skrb za preprečevanje prenosa okužb in 6) multidisciplinarno obravnavo (v specializiranih centrih za CF) tudi drugih zapletov CF, kot so hemoptiza, pnevmotoraks, distalna obstrukcija tankega črevesa, sindrom razrasti bakterij v tankem črevesu, žolčni kamni, jetrna ciroza, sladkorna bolezen in osteoporoza ter 7) psihosocialno podporo, sta se kakovost in preživetje ljudi s CF bistveno izboljšala. Napoved izida bolezni je dodatno izboljšala tudi možnost presaditve pljuč in redkeje jeter. V zadnjih letih je na področju zdravljenja CF prišlo tudi do pomembnih novosti v zdravljenju pljučne prizadetosti, od zdravljenja okužb in vnetij, pojavljajo pa se tudi novi inhalacijski antibiotiki in nova zdravila, ki zmanjšujejo viskoznost sluzi. Želja po odpravi osnovne motnje je vodila v intenzivne raziskave novih zdravil že od odkritja gena za CFTR dalje. Raziskave o genskem zdravljenju zaenkrat niso dale klinično pomembnih rezultatov, kot uspešni pa so se izkazali modulatorji CFTR. Med prvimi je na trg prišel ivakaftor, primeren za bolnike z mutacijo G551D, ki je prisotna pri samo 6 % bolnikov. V zadnjih treh letih so razvili učinkovito kombinacijo treh modulatorjev CFTR, ki je primerna za bolnike z najpogostejšo mutacijo F508del, tako homozigote kot heterozigote (81 % ljudi s CF), starejše od 12 let. Zdravilo je kombinacija dveh korektorjev (eleksakaftor, tezakaftor) in enega potenciatorja (ivakaftor). V lanskem letu so ga odobrili v ZDA in letos registrirali v EU. V Sloveniji smo ga avgusta letos prvič uvedli tudi pri bolnikih z napredovalo CF. Pričakujemo, da bo zdravilo bistveno izboljšalo kakovost življenja bolnikov ter hkrati tudi odložilo čas do presaditve pljuč in podaljšalo njihovo preživetje, seveda ob pogoju, da je zagotovljeno celostno standardno zdravljenje, ki nas v Sloveniji še vedno postavlja pred številne organizacijske izzive.

Ključne besede: cistična fibroza, standardno celostno zdravljenje odraslih, modulatorji CFTR.

KRVNA SLIKA – KAKO IZ OSNOVNE PREISKAVE KRVI DO DIAGNOZE REDKA ALI POGOSTA KRVNA BOLEZEN

SAMO ZVER^{1,2}, KATARINA REBERŠEK¹

Krvna slika je prva in najbolj pogosta preiskava v diagnostičnem algoritmu hematoloških in nehematoloških bolnikov, čeprav so dostopne tudi druge metode z visokima diagnostično občutljivostjo in specifičnostjo. Uporabnost krvne slike se kaže v hitri dostopnosti do rezultatov, nizki ceni in relativno zanesljivih rezultatih.

Krvno sliko določamo z avtomatičnimi hematološkimi analizatorji. Ko je krvna slika normalna oziroma se spremembe v krvni sliki nanašajo na številčna odstopanja, je rezultat hematološkega analizatorja zanesljiv, saj prešteje veliko število celic. Manj zanesljivi so rezultati hematološkega analizatorja, ko gre za morfološke nepravilnosti krvnih celic. Zato je ob vnaprej dogovorjenih številčnih (kvantitativnih) in kvalitativnih (morfoloških) odstopanjih v krvni sliki nujno, da izvedemo mikroskopski pregled predhodno obarvanega krvnega razmaza z diferenciacijo levkocitov, s katerim lahko prepoznamo nezrele celice in reaktivno oziroma maligno spremenjene celice. Najpogosteje uporabljamo panoptično barvanje po Pappenheimu z raztopinama May-Grünwald in Giemsa.

Krvno sliko delimo na levkocitno, eritrocitno in trombocitno krvno sliko. Z odstopanji v krvni sliki so opredeljena z njimi povezana patološka stanja, in sicer v eritrocitni krvni sliki anemije in eritrocitoze, v levkocitni krvni sliki levkopenije in levkocitoze ter v trombocitni krvni sliki trombocitopenije in trombocitoze. Vzrok odstopanj je neredko hematološka (maligna) bolezen, ob kateri moramo pomisliti tako na pogoste krvne bolezni kot tudi na tiste, redkejše.

Poudariti moramo, da imajo pri postavitvi diagnoze glavno vlogo klinična slika, anamneza in klinični pregled. Če je morfolologija celic nejasna in včasih tudi "neprava" (agresivni limfomi, sekundarne akutne levkemije), še toliko bolj. Kljub temu je krvna slika sama oziroma skupaj z mikroskopsko diferencialno krvno velik del diagnostičnega postopka pri vsakem bolniku. Še večjo vrednost pridobita, ko so prisotne t. i. kritične najdbe (blasti, izolirana najdba promielocitov, delež plazmatk > 20 %, paraziti, bakterije, shizociti ob anemiji in trombocitopeniji), ki zahtevajo takojšnje zdravnikovo ukrepanje, sicer je lahko ogroženo bolnikovo življenje.

Ključne besede: krvna slika, mikroskopski pregled krvi, hematološke maligne bolezni, hematološke kritične najdbe.

¹Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana;

²Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

PREISKAVE STRJEVANJA KRVI – KDAJ ŠTEJETA ANAMNEZA IN KLINIČNI PREGLED IN KDAJ UPORABITI LABORATORIJSKE PREISKAVE

IRENA PRELOŽNIK ZUPAN^{1,2}, MARTINA FINK¹

Laboratoriji navadno ponujajo niz testov, s katerimi naj bi prepoznali večino klinično pomembnih motenj hemostaze. Testiranje vedno vključuje določitev vrednosti protrombinskega časa, aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa, koncentracije fibrinogena, trombinskega časa, reptilaznega časa in D-dimera. Pomembno je tudi, da opravimo tudi celotno krvno sliko ter izmerimo število trombocitov in ocenimo njihovo funkcijo, kar žal ni vedno na voljo. Koagulacijski testi so v splošnem slabi napovedni kazalniki pooperativne krvavitve, zato bolniki, ki v anamnezi nimajo krvavitve, pred operacijo ne potrebujejo rutinskega pregleda strjevanja krvi. Veliko bolj ustrezna in smiselna je natančna anamneza v smeri krvavitve, ki obsega tudi natančne podatke o prejšnjih operacijah, motnjah hemostaze in podrobno družinsko anamnezo krvavitve, s katero opredelimo tiste bolnike, ki potrebujejo nadaljnje preiskave.

Ključne besede: laboratorijske preiskave za oceno hemostaze, zbiranje vzorcev krvi in obdelava, v krvavitve usmerjena anamneza, klinični pregled.

GENETSKE PREISKAVE V HEMATOLOGIJI – POT DO IZBIRE PRAVEGA ZDRAVILA IN ZDRAVLJENJA KRVNE BOLEZNI

HELENA PODGORNIK, MATEVŽ ŠKERGET

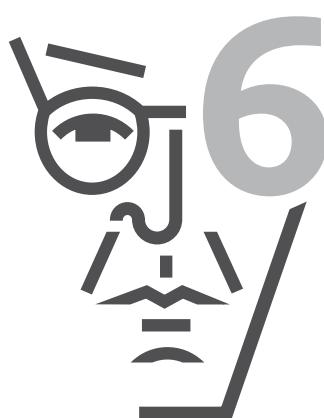
Danes diagnosticiranje in zdravljenje krvnih bolezni brez genetskih preiskav nista več mogoča. Na podlagi anamneze, kliničnega pregleda, celotne krvne slike in osnovnih biokemijskih preiskav sprva postavimo delovno diagnozo, na podlagi katere naročimo ciljne in ustrezne genetske preiskave. Sama genetska preiskava večinoma namreč ne zadošča za dokončno postavitev diagnoze.

Hematoonkološko diagnosticiranje se osredotoča na ponavljajoče se genetske spremembe, ki se pojavljajo pri večjem številu bolnikov z isto (pod)vrsto bolezni. Za take spremembe navadno vemo, kaj pomenijo za opredelitev bolezni. Poznamo diagnostični pomen, vpliv na potek (tj. napovedni pomen), ali so primerne kot terapevtske tarče (tj. izbira ciljnega zdravljenja) in ali jih lahko uporabimo kot označevalce za kasnejše spremljanje zdravljenja (tj. označevalci minimalne preostale bolezni). Prvi izziv, s katerim se srečujemo, je, katere načine preiskovanja izbrati, da bi pri posameznem bolniku kar najhitreje in finančno vzdržno prišli do celovite genetske informacije. Trenutno se soočamo z dinamičnimi spremembami pri uvajanju novih tehnologij, ob tem pa večina znanja in informacij, na katerih temeljijo klinične odločitve, izhaja iz starih in preverjenih načinov genetskega diagnosticiranja. Zato različne preiskovalne načine medsebojno kombiniramo in jih nadgrajujemo. S takšnim pristopom bolniku postavimo natančno diagnozo in opredelimo njen napovedni pomen. Razumevanje prognostične ali napovedne vrednosti različnih genetskih preiskav se hitro spreminja. Podatki namreč izhajajo iz rezultatov raziskav na velikem številu bolnikov, pri katerih so se določene spremembe glede doseganja remisije, časa do napredovanja bolezni ali celokupnega preživetja izkazale bodisi kot ugodne ali neugodne. Poleg genetskih preiskav pa moramo zmeraj upoštevati tudi ostale prognostične dejavnike, vključno s kliničnimi značilnostmi ter zmogljivostjo in starostjo bolnika. Vse naštetto je podlaga za izbiro najprimernejšega zdravljenja. Vse bolj pomembno postaja določanje tistih genetskih sprememb, ki služijo kot tarče ciljnega zdravljenja, ki je lahko samostojno ali dopolnilno ob standardni kemoterapiji. Genetske spremembe imajo nenadomestljivo vlogo tudi pri spremljanju zdravljenja, kar je pogojeno z izjemno občutljivimi metodami določanja ravni izražanja določenih genov ali različic v genih. Za sledenje minimalne preostale bolezni so genetske metode trenutno najboljčutljivejše, uporabljamo pa jih takrat, ko imamo na voljo ustrezen označevalec.

Vse naštetto uporabljamo pri obravnavi različnih malignih krvnih bolezni. Učinkovito diagnosticiranje je uspešno le ob tesnem sodelovanju med zdravnikom klinikom in laboratorijem, zato je kot v številnih ustanovah v tujini tudi v UKC Ljubljana hematološki laboratorij del kliničnega oddelka. Tako bolnikom zagotavljamo celovito in hkrati personalizirano obravnavo.

Ključne besede: hematološko diagnosticiranje, genetske preiskave, tarčno zdravljenje, personalizirana medicina.

2. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart* 2014;100:1673–80.
3. Sengeløv M, Jørgensen PG, Jensen JS, Bruun NE, Olsen FJ, Fritz-Hansen T, et al. Global Longitudinal Strain is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:1351–9.
4. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: How useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J* 2016;37:1196–207.
5. Cvijič M, Ambrozic J, Čerček Černe A, Bervar M, Toplišek J. Uporabnost novejših metod deformacije miokarda pri vsakdanji ultrazvočni preiskavi srca. *Slov Med J* 2019;88:77–92.
6. Ruddox V, Mathisen M, Bækkevar M, Aune E, Edvardsen T, Otterstad JE. Is 3D echocardiography superior to 2D echocardiography in general practice? A systematic review of studies published between 2007 and 2012. *Int J Cardiol* 2013;168:1306–15.
7. Wu VC-C, Takeuchi M. Three-Dimensional Echocardiography: Current Status and Real-Life Applications. *Acta Cardiol Sin*;33:107–18.



62/ Tavčarjevi dnevi

**PROSTE
TEME**

¹Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana;
²Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; ³Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; ⁴Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

BOLNICA Z NAPREDOVALO CISTIČNO FIBROZO: VPLIV NOVE FIKSNE TROJNE KOMBINACIJE UČINKOVIN ELEKSAKAFTOR-TEZAKAFTOR-IVAKAFTOR NA IZBOLJŠANJE PLJUČNE IN ENDOTELNE FUNKCIJE

SAŠA RINK¹, MIODRAG JANIČ^{2,4}, MOJCA LUNDER^{2,4}, MIŠO ŠABOVIČ^{3,4}, BARBARA SALOBIR^{1,4}

UVOD

Cistična fibroza je avtosomno recesivna dedna bolezen, vezana na kromosom 7. Gre za mutacijo gena za kloridni kanalček (CFTR), ki uravnava elektrolitsko ravnovesje preko epitelnih membran. Zaradi nedelujočega kanalčka nastaja gost mukus, predvsem v pljučih in prebavilih. Z multidisciplinarnim pristopom k zdravljenju in prihodom novih zdravil se življenjska doba bolnikov s to genetsko boleznijo podaljšuje.

Novost na področju zdravljenja cistične fibroze je fiksna trojna kombinacija CFTR modulatorjev (eleksakaftorja, tezakaftorja in ivakaftorja), ki dokazano izboljša pljučno funkcijo, zmanjša število akutnih poslabšanj in izboljša kakovost življenja. V zadnjem času vse več izsledkov kaže, da ima CFTR pomembno vlogo tudi v endotelnih celicah. Posledična motnja v delovanju endotela lahko v kombinaciji s sistemskim vnetjem pomembno vpliva na napredovanje osnovne bolezni kot tudi na nastanek bolezni srčno-žilnega sistema. Vpliva nove fiksne trojne kombinacije CFTR modulatorjev na delovanje endotela še niso raziskali, zato poleg učinkov na parametre delovanja pljuč poskušamo preučiti tudi vpliv na delovanje endotela.

PREDSTAVITEV PRIMERA

Predstavljamo primer 26-letne bolnice z napredovalo cistično fibrozo, ki smo jo med prvimi zdravili s trojno fiksno kombinacijo eleksakaftor-tezakaftor-ivakaftor in ji poleg parametrov delovanja pljuč izmerili tudi stopnjo endotelne (dis)funkcije. Gre za bolnico s pogostimi zagoni okužb v bronhiektazijah ter eksokrino in endokrino insuficienco trebušne slinavke. V bolnišnico smo jo sprejeli zaradi ponovnega zagona okužbe v bronhiektazijah. V zadnjih šestih mesecih pred sprejemom je prišlo do pomembnega zmanjšanja pljučne funkcije, vrednost FEV1 pa se je v tem času znižala z 39 % na 26 %. Bila je oslabela, izkašljevala je veliko količino izmečka in je ob telesnih naporih potrebovala dodatek kisika. Po sanaciji

okužbe smo se zaradi napredovale osnovne bolezni odločili za uvedbo najnovejše fiksne trojne kombinacije CFTR modulatorjev eleksakaftor-tezakaftor-ivakaftor. Pred uvedbo smo ultrazvočno določili od endotela odvisno sposobnost razširitve leve brahialne arterije v skladu s smernicami (*angl.* flow mediated dilation, FMD). Z ultrazvočno napravo smo izračunali in podali vrednost FMD, izraženo kot odstotek spremembe premera brahialne arterije kot odgovor na hiperemični dražljaj. Pri bolnici smo pred zdravljenjem s fiksno trojno kombinacijo CFTR modulatorjev izmerili FMD 1,99 %, po enomesečnem zdravljenju pa 5,21 %, kar pomeni relativno izboljšanje za kar 261,8 %. Glede na podatke v dostopni literaturi vrednosti FMD < 4 % veljajo za patološke. Bolnica se je tudi sicer na zdravljenje zelo dobro odzvala in ni poročala o neželenih učinkih. Po prehodnem izkašljevanju ogromnih količin izmečka se je njegova količina pomembno zmanjšala; bolnica je bila tudi bolj zmogljiva in ob telesnih naporih ni več potrebovala dodatka kisika. Zmanjšala se je tudi potreba po nadomeščanju pankreatičnih encimov. Mesec dni po uvedbi zdravljenja je vrednost FEV1 porastla na 38 %, v izmečku pa je bilo pomembno manj običajno prisotne bakterije *Pseudomonas aeruginosa*.

ZAKLJUČEK

V skladu s pričakovanji se je pri bolnici z napredovalo cistično fibrozo zdravljenje s fiksno trojno kombinacijo CFTR modulatorjev izkazalo za zelo učinkovito tako pri izboljšanju pljučnih parametrov kot endotelne funkcije. Prav slednje je novost, ki do sedaj še ni bila raziskana, in govori v prid sistemskemu učinku zdravila, tudi zunaj tarčnih organov (pljuča, trebušna slinavka). Izboljšanje lahko nakazuje tudi možnost za dolgoročno boljši izid pri bolnikih s cistično fibrozo.

Ključne besede: cistična fibroza, CFTR modulatorji, endotelna disfunkcija, pljučna funkcija.

LITERATURA

1. Declercq M, Treps L, Carmeliet P, Witters P. The role of endothelial cells in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2019;18:752-61.
2. Middleton PG, Mall MA, Dřevínec P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al; VX17-445-102 Study Group. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med* 2019;381:1809-19.

UVEDBA ZDRAVILA IVAKAFTOR/ TEZAKAFTOR/ELEKSAKAFTOR PRI BOLNIKU S CISTIČNO FIBROZO IN POVIŠANIMI JETRNIMI ENCIMI – PRIKAZ PRIMERA

MAJA BADOVINAC¹, BARBARA SALOBIR^{1,2},
KATJA NOVAK³, SABINA ŠKRGAT^{1,2}

UVOD

Cistična fibroza (CF) je najpogostejša genetska bolezen v Sloveniji. Mutacija gena za membranski protein CFTR spremeni delovanje kloridnega kanala, kopičenje goste sluzi pa privede do motenj mukociliarnega sistema. Poleg dihalnega sistema so prizadeti številni organi, pri mnogih tudi jetra. Zdravljenje obsega preprečevanje in zdravljenje okužb ter nadomeščanje mikroelementov in makroelementov. Letos je za bolnike z določenima mutacijama na trgu na voljo novo zdravilo, ki deluje neposredno na CFTR kanalčke. Poveča število kloridnih kanalov na površini celic in izboljša njihovo delovanje. Možen in pomemben neželeni učinek je hepatopatija. Ker so nekateri bolniki s CF že zaradi osnovne bolezni nagnjeni k jetrni okvari, je pri uvedbi novega zdravila potrebna dodatna previdnost. Predstavljamo primer uporabe zdravila ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor pri bolniku z znano jetrno okvaro.

KLINIČNI PRIMER

33-letni bolnik s CF, kolonizacijo z več sevi *Pseudomonas aeruginosa* in FEV1 približno 30 % predvidene norme je imel že v preteklosti težave s porastom vrednosti jetrnih transaminaz do 2 μ kat/L. Porast je bil najverjetneje posledica preobremenjenosti jeter zaradi jemanja zdravil, saj se je po ukinitvi azitromicina in zmanjšanju odmerkov aztreonama jetrna funkcija izboljšala. Konec avgusta je pričel prejemati zdravilo ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor (dve tableti zjutraj in eno zvečer). V prvih dveh dneh je opazil več izmečka in imel občutek utrujenih oči ter drisko, ki je kmalu prenehala. Hepatogram je bil normalen. Opazil je, da je telesno bolj zmogljiv in se pri naporu zadiha kasneje kot sicer. Pljučna funkcija se je izboljšala na 49 % norme. Čez dva tedna smo zaradi poslabšanja jetrne funkcije (transaminaze do 9 μ kat/L) zdravljenje prekinili. Bolnik je ponovno občutil zbadanje v desnem hemitoraksu (kot pred uvedbo zdravila), a drugih težav ni navajal. Že dva dni po ukinitvi zdravljenja smo opazili izrazito izboljšanje hepatograma (transaminaze do 2 μ kat/L). Odložili smo se, da z zdravljenjem nadaljujemo, a v znižanem odmerku (dve tableti zjutraj in brez večernega odmerka). Po uvedbi zdravila se je izkašljevanje ponovno okrepilo, a se

je do kontrolnega pregleda količina izmečka zmanjšala. Prebavnih težav ni imel in tudi pomembnejše poslabšanja jetrne funkcije ni več nastopilo.

RAZPRAVLJANJE

Pri uvedbi zdravila ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor se lahko pri več kot 10 % bolnikov pojavijo znaki preobremenjenosti jeter. S prikazanim primerom potrjujemo, da je preobremenjenost jeter povezana z odmerkom zdravila. V takšnih primerih lahko ob doslednem spremljanju vrednosti jetrnih encimov zgolj zmanjšamo odmerek zdravila in zdravila ne izključimo povsem iz bolnikovega zdravljenja.

Ključne besede: ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor, cistična fibroza, hepatopatija.

AKUTNI PNEVMONITIS OB ZDRAVLJENJU Z NITROFURANTOINOM – PRIKAZ PRIMERA

ČRT LOBODA, RAJKO SALETINGER

Nitrofurantoin je antibiotik izbire za zdravljenje nezapletenih okužb sečil. V primeru ponavljajočih se okužb sečil ga lahko uporabimo kot profilakso. Med zdravljenjem z nitrofurantoinom se lahko pojavijo neželeni učinki s strani pljuč, bodisi akutni kot hipersenzitivni pnevmonitis ali ob kronični uporabi kot pljučna fibroza. V prispevku prikazujemo primer akutne reakcije ob profilaksi z nitrofurantoinom.

51-letna gospa brez pridruženih bolezni je bila napotena v nujno infekcijsko ambulanto zaradi vročine. Približno mesec dni pred pregledom je urolog zaradi ponavljajočih se cistitisov uvedel kemoprofilakso z nitrofurantoinom. Prvič je zbolela dvanajst dni pred pregledom z vročino in kašljem. Pri izbranem zdravniku so ugotavljali povišano vrednost CRP. Na rentgenski sliki pljuč so bili prisotni infiltrati desno. Zaradi suma na bakterijsko pljučnico so uvedli zdravljenje z amoksicilinom s klavulansko kislino ter z azitromicinom. Izbrani zdravnik je bolnici svetoval, da med zdravljenjem z jemanjem nitrofurantoina preneha. Ob tem je pri gospe prišlo do izboljšanja stanja, kašelj in vročina sta izzvenela. Zadnji dan antibiotičnega zdravljenja je vnovič pričela z jemanjem nitrofurantoina. Približno 24 ur po zaužitju antibiotika je ponovno zbolela z vročino, mrzlico in suhim kašljem, navajala je tudi splošno oslabeledost in glavobol. Napotena je bila na našo kliniko. Ob pregledu bila febrilna 38,8 °C z RR 121/74 mmHg. Ugotavljali smo tahikardijo s frekvenco 125/min in nasičenost hemoglobina s kisikom 92 % na zraku. Tipne so bile povečane bezgavke obojestransko na vratu, ki so bile elastične in premakljive. Dihanje je bilo čisto. Srčna akcija je bila ritmična in brez šuma. Trebuh je bil mehak, neboleč in brez tipnih povečanih organov ali patoloških rezistenc. V laboratorijskih izvidih smo ugotavljali blago povišane vrednosti CRP (36 mg/L) in levkocitozo (29,2 x 10⁹/L) s prevlado nevtrofilcev (88 %), ostali parametri so bili v mejah normale. Ponovili smo rentgensko slikanje prsnih organov, na katerem je bilo vidno področje nehomogenih zgostitev pljuč levo za srcem. Gospa je bila za sprejeta na oddelek, kjer smo zaradi suma na bakterijsko pljučnico uvedli piperacilin s tazobaktamom. Zdravljenje z nitrofurantoinom smo ukinili. Že drugi dan je bolnica navajala izboljšanje počutja. V laboratorijskih izvidih se je pojavila eozinofilija (13 %), zato smo posumili na možnost akutnega hipersenzitivnega pnevmonitisa, povezanega z nitrofurantoinom. Ukinili smo piperacilin s tazobaktamom. Bolnica je prejela le antipiretike po potrebi. Z mikrobiološkimi preiskavami smo izključili okužbo s povzročitelji *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma* in *Chlamydia pneumoniae*. Hemokulture so ostale sterilne, v urinu nismo dokazali pnevmokoknega antigena. Prve tri dni hospitalizacije je bila bolnica febrilna, nato afebrilna, ves čas hemodinamsko stabilna. Število levkocitov se je normaliziralo tretji dan hospitalizacije, eozinofilija je izzvenela, vrednost CRP je sprva porasla na 127 in se nato

znižala. Ob sprejemu so bili v EKG prisotni inverzni valovi T v odvodih spodnje in lateralne stene. Večkrat določena raven troponina I v serumu je bila vedno negativna. Pred odpustom v EKG inverzije valov T nismo več beležili. Opravili smo ultrazvočno preiskavo srca, ki je pokazala normalen ehokardiografski izvid. Glede na klinični potek je pri gospe najverjetneje šlo za akutno reakcijo na nitrofurantoin s hipersenzitivnim pnevmonitisom. Z ukinitvijo zdravila se je bolnično stanje popolnoma normaliziralo.

Ključne besede: nitrofurantoin, neželeni učinki, pnevmonitis.

¹Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor,

²Oddelek za revmatologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor,

³Katedra za interno medicino; Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

SPONTAN PNEVMOMEDIASTINUM IN OBSEŽEN EMFIZEM MEHKIH TKIV – REDEK ZAPLET PRI BOLNIKU Z BOLEZNIJO PLJUČNEGA INTERSTICIJA

MINA ŠMID¹, VESNA KOVAČIČ GROBELŠEK², IZTOK HOLC^{2,3}

UVOD

Bolezni pljučnega intersticija (BPI) so heterogena skupina bolezni z vnetjem in razraščanjem veziva intersticija pljuč. Pogosto se pojavljajo pri sistemskih vezivnotkivnih boleznih (1). Dermatopolimiozitis je avtoimunska vnetna miopatija z večsistemsko prizadetostjo, ki je v 10–40 % povezana z BPI. Sjögrenov sindrom je avtoimunska bolezen s primarno prizadetostjo eksokrinih žlez z zunajžleznimi zapleti, med katerimi je BPI prisotna v 9–75 % (2-4). Najpogostejša oblika BPI pri dermatopolimiozitisu in Sjögrenovem sindromu je nespecifična intersticijska pljučnica (NSIP) (2,3). Zaradi sprememb arhitekture pljučnega tkiva lahko ob razpoku pljučnih mešičkov nastane pnevmomediastinomom, če zrak prodira po perivaskularnem intersticiju, pa lahko nastanejo še emfizem mehkih tkiv, pnevmotoraks, pnevmoperikard, epiduralna pnevmatoza ali pnevmoperitonej, ki se lahko stopnjujejo do življenjsko nevarnega tenzijskega mediastinuma, tenzijskega pnevmotoraksa ali zračne srčne tamponade (5).

PRIKAZ PRIMERA

59-letni bolnik z NSIP v sklopu Sjögrenovega sindroma, dermatopolimiozitisa in antisintetaznega sindroma, zdravljen z metilprednizolonom, je bil mesec dni po pulznem zdravljenju s ciklofosfamidom hospitaliziran zaradi bolečin v mišicah levega ramena, ki so bile odvisne od položaja, in naraščajočih bolečin v vratu ob požiranju hrane. Dispneje ali bolečin v prsnem košu ni navajal. Klinični pregled in laboratorijski testi so bili normalni. Ob sumu na poslabšanje dermatopolimiozitisa je prejel metilprednizolon (1mg/kgTT/dan) in pet dni intravenske imunoglobuline. Drug dan hospitalizacije se je pojavil podkožni emfizem desne strani vratu in zgornjega dela prsnega koša, rentgensko slikanje prsnega koša pa je pokazalo majhen desnostranski pnevmotoraks in pnevmomediastinum. Računalniška tomografija (CT) prsnega koša s kontrastnim sredstvom (KS) je pokazala pnevmomediastinum z razširitvijo v ekstraplevralne prostore obojestransko z emfizemom med prsno steno in parietalno plevro in ne pnevmotoraksa. Z ezofagogastroskopijo in kontrastnim slikanjem požiralnika niso ugotovili predrtja sluznice požiralnika in tudi otorinolaringolog vstopnega mesta zraka ni ugotavljal. Ob cirkulatorni stabilnosti bolnika so torakalni kirurgi svetovali opazovanje, pulmologi pa dodatek kisika preko maske z visoko

inspiratorno koncentracijo kisika. Zaradi večanja podkožnega emfizema je bil opravljen kontrolni CT prsnega koša s KS, ki je pokazal obsežen pnevmomediastinum z emfizemom med prsno steno in parietalno plevro, obsežen emfizem mehkih tkiv paravertebralnih mišic, stene prsnega koša in vratu ter pljučni intersticijski emfizem. Torakalni kirurgi so v predel prsnice vstavili podtlačni sistem. Bolnik je bil ves čas brez simptomov, cirkulatorno stabilen in brez dodatka kisika v vdihanemu zraku. Na ponovnem CT prsnega koša s KS se je podkožni emfizem pričel zmanjševati in bolnik je bil odpuščen v domačo oskrbo. Ob ambulantnem kontrolnem pregledu se je emfizem mehkih tkiv razširil na ekstrapleuralni del trebuha ter vzdolž desne perirenalne fascije in spodnje votle vene. Zaenkrat je pri bolniku predvidena nadaljnja konzervativna obravnava.

ZAKLJUČEK

V raziskavah se pnevmomediastinum ob dermatopolimiozitisu z BPI pojavi v 8,6 %. Kljub dramatičnemu izgledu večina bolnikov potrebuje le konzervativno zdravljenje, pri 9 % pa se konča s smrtnim izidom (6). Predstavljeni primer kaže na to, da moramo pri bolnikih z BPI ob sistemski vezivnotkivni bolezni pomisliti na redke zaplete, saj so lahko usodni.

LITERATURA

1. Kalchiem-Dekel O, Galvin JR, Burke AP, Atamas SP, Todd NW. Interstitial Lung Disease and Pulmonary Fibrosis: A Practical Approach for General Medicine Physicians with Focus on the Medical History. *J Clin Med* 2018;7:476.
2. Alexander J, Packham S, Warwick G, Mohan Das L. Spontaneous pneumomediastinum: an unusual but serious complication of dermatomyositis. *BMJ Case Rep* 2014; 2014:bcr2014206787.
3. Sogkas G, Hirsch S, Olsson KM, Hinrichs JB, Thiele T, Seeliger T, et al. Lung Involvement in Primary Sjögren's Syndrome—An Under-Diagnosed Entity. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:332.
4. Wang Y, Hou Z, Qiu M, Ye Q. Risk factors for primary Sjögren syndrome-associated interstitial lung disease. *J Thorac Dis* 2018; 10: 2108–17.
5. Bilir O, Yavasi O, Ersunan G, Kayayurt K, Giakoup B. Pneumomediastinum Associated with Pneumopericardium and Epidural Pneumatosis. *Case Rep Emerg Med* 2014;2014:275490.
6. Bakhshaei M, Jokar MH, Mirfeizi Z, Atabati E, Tarighat S. Subcutaneous Emphysema, Pneumomediastinum and Pneumothorax in a Patient with Dermatomyositis. *Iran J Otorhinolaryngol* 2017;29: 113–6.

MLADA BOLNICA S SINDROMOM OBSTRUKTIVNE SPALNE APNEJE, ODVISNIM OD REM FAZE SPANJA – PRIKAZ PRIMERA

KARMEN KREJAN¹, KRISTINA ZIHERL²

UVOD

Obstruktivna spalna apneja (OSA) je motnja dihanja v spanju, pri kateri med spanjem intermitentno prihaja do delne ali popolne zapore žrela, kar se odraža s padci zasičenosti krvi s kisikom in pogostimi prebujanji, ki so razlog večine simptomov. Najpogostejša simptoma – smrčanje in opažene prekinitve dihanja med spanjem – sta dokaj specifična, ostali simptomi (nemiren spanec, nočno potenje, jutranji glavoboli, neosvežilen spanec, prekomerna dnevna zaspanost, nespečnost) pa so nespecifični in se lahko pojavljajo tudi pri drugih motnjah spanja. Bolezen je bolj pogosta pri moških, prekomerno prehranjenih, starejših, bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi in sladkorno boleznijo ter pri ženskah v po menopavzi.

PRIKAZ PRIMERA

25-letna bolnica je bila obravnavna zaradi suma na hipersomnijo. Njen osrednji problem je bil izrazito dolg nočni spanec, saj je spala kar 12 ur na noč, pri čemer ni imela težav z uspavanjem. Ritem spanja in budnosti je bil reden. Navajala je občasno, socialno nemoteče smrčanje, v zadnjih dveh letih se je večkrat prebudila in hlatala za zrakom. Hipnagogih ali hipnopompnih halucinacij in spalne paralize ni imela, prav tako ne katapleksije. Zjutraj je bila nespočita, preko dneva pa ni potrebovala počitka, ESS 7. V kliničnem statusu je imela ITM 34 kg/m², blago zožan ustno-žrelni prehod zaradi povečanih nebnic, Mallampati II–III. Presejalni vprašalniki na OSAS so bili negativni (Berlinski vprašalnik: 1 pozitivna kategorija, STOPBANG: 2 točki). V laboratorijskih izvidih sta bili prisotni latentna hipotiroza in blaga normocitna anemija. Občasno je imela povišan krvni tlak. Izvedli smo diagnostično polisomnografijo, pri kateri smo ugotavljali pretežno obstruktivne hipopneje z apneja-hipopneja indeksom (AHI) 18,4/h (v REM spanju 41,5/h). Sicer je bila arhitektura spanca starosti primerna in brez drugih zabeleženih motenj spanja. Potrjena je bila zmerno huda, od REM odvisna OSA, zato smo pri bolnici opravili CPAP titracijo. Dihanje smo stabilizirali s CPAP z nizkimi tlaki (AHI na CPAP 3,4/h). Bolnica je spala odlično in že prvo noč potrebovala občutno manj spanca. Predpisana ji je bil CPAP aparat.

ZAKLJUČEK

OSA se lahko kaže z različnimi, nespecifičnimi simptomi, zlasti pri ženskah, kar pogosto spregledamo. Prikazujemo primer mlade bolnice, pri kateri bi prej kot na OSA pomislili na

katero od hipersomnij (narkolepsija ali idiopatska hipersomnija), na motnjo cirkadianega ritma ali glede na odsotnost pomembne prekomerne dnevne zaspanosti na variacijo normalnega spanca - t. i. long sleeper. V primeru nespecifičnih simptomov motenj dihanja v spanju in možnih drugih motenj spanja moramo za razjasnitev opraviti diagnostično polisomnografijo. Pri bolnici je šlo za OSA, odvisno od REM, pri kateri je tveganje za srčno-žilne dogodke večje, bolnica pa je kljub mladosti že imela občasne težave z visokim krvnim tlakom. OSA pri ženskah v rodni dobi lahko poveča tveganje za visok krvni tlak v nosečnosti, preeklampsijo in prezgodnji porod. Simptomi motenj spanja niso nujno povezani z objektivno resnostjo bolezni; pri bolnici je šlo za zmerno hudo OSA, simptomatski odziv na zdravljenje pa je bil odličen.

Ključne besede: obstruktivna spalna apneja, polisomnografija, hipersomnija.

¹Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana;

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani;

³Oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec

PRIKAZ PRIMERA – KRONIČNA TROMBEMBOLIČNA PLJUČNA HIPERTENZIJA PRI BOLNICI Z NAPREDOVALO KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO ZARADI POLICISTIČNE BOLEZNI LEDVIC

POLONA MLAKAR^{1,2}, BOJAN VUJKOVAC³, BARBARA SALOBIR^{1,2}

UVOD

Kronična ledvična bolezen povečuje tveganje za razvoj kronične trombembolične pljučne hipertenzije. Kronično vnetje, disfunkcija hemostaze s prokoagulantno aktivnostjo in disfunkcijo trombocitov pri kronični ledvični bolezni povečuje tveganje venskih tromboembolizmov in razvoja kroničnih tromboembolizmov (1).

PRIKAZ PRIMERA

Ženski, rojeni leta 1962, je bila v starosti 43 let postavljena diagnoza policistična bolezen ledvic in jeter z napredujočo kronično ledvično odpovedjo. Pri 51 letih smo jo prvič obravnavali zaradi diagnosticiranja napredujoče dispneje. Pri 50 letih je prebolela masivno pljučno embolijo, pri 51 letih pa po ukinitvi antikoagulantnega zdravljenja še recidiv pljučne embolije (obe brez sprožilnega dejavnika). CT-angiografija pljučnih arterij je pokazala znake kronične trombembolične bolezni pljuč. Izključili smo vse dodatne možne vzroke pljučne hipertenzije (sistemske vezivnotkivne bolezni, bolezni ščitnice, virusne hepatitise, prirojene srčne napake, pljučne bolezni). Postavili smo diagnozo huda kronična trombembolična pljučna hipertenzija z visoko pljučno vaskularno rezistenco in blago znižano sistolično funkcijo desnega prekata ter obojestranskimi segmentnimi in subsegmentnimi izpadi perfuzije. Pričeli smo zdravljenje s PDE-5 inhibitorjem sildenafilom ter svetovali strogo nadzorovano in vseživljenjsko antikoagulantno zdravljenje.

Bolnišino dokumentacijo smo predstavili na multidisciplinarnem konziliju AKH Dunaj s sklepom, da je potencialna kandidatka za pljučno tromboendarterektomijo. Že ob prvi hospitalizaciji smo beležili okrnjeno zmogljivost in desaturacijo ob naporu, sčasoma se je razvila evidentna hipoksemična dihalna odpoved, zato smo ji (v starosti 52 let) predpisali trajno zdravljenje s kisikom na domu (TZKD) 2 L/min. Po dodatnih preiskavah je bila na AKH Dunaj zavrnjena za operativni poseg, saj je tveganje posega presegalo koristi. Svetovali so zdravljenje s treprostnilom, subkutanim analogom prostaciklinov, s čimer se bolnica ni strinjala, zato smo poskusili zdravljenje z inhalacijskim iloprostom, ki zaradi številnih

sopojavov ni bilo uspešno. V naslednjih letih je prebolela številne urosepse s potrebo po vazopresornih zdravilih, zato smo zdravljenje s sildenafilom prehodno ukinili. Predlagano nefrektomijo, ki bi zmanjšala pojavnost okužb, je bolnica zavrnila. Za zdravljenje kronične trombembolične pljučne hipertenzije z balonskimi dilatacijami pljučnih arterij se zaradi grozečega dodatnega poslabšanja že tako napredovale kronične ledvične bolezni in bolničinega zadržka do vseh invazivnih posegov nismo odločili. Poskušali smo z uvedbo novega peroralnega inhibitorja endotelinskih receptorjev macitentan, a smo ga zaradi simptomatskih hipotenzij ukinili. V starosti 57 let je zaradi končne ledvične odpovedi pričela zdravljenje s hemodializo. Bolnica se strinja, da bo ponovno poskusila zdravljenje s treprostiniolom. V programu kroničnega zdravljenja z dializo načrtujemo ponovno predstavitev na AKH Dunaj za presojo primernosti zdravljenja z balonskimi dilatacijami pljučnih arterij. Ob izčrpanju vseh možnosti medikamentoznega in interventnega zdravljenja pride v poštev presaditev pljuč, ki bi bila glede na pridružene bolezni in starost izredno tvegana, vprašljiva pa je tudi privolitev bolnice.

ZAKLJUČEK

Prikazujemo primer zahtevnega zdravljenja kronične trombembolične pljučne hipertenzije pri bolnici z napredovalo ledvično boleznijo zaradi policistične bolezni ledvic, ki vpliva tako na hiperkoagulabilnost kot na slabši potek bolezni. Pridružene bolezni so pomemben dejavnik v patogenezi CTEPH in vplivajo (oz. v našem primeru omejujejo) na izbiro specifičnega medikamentoznega, interventnega in kirurškega zdravljenja.

Ključne besede: kronična trombembolična pljučna hipertenzija, kronična ledvična bolezen, policistična bolezen ledvic.

SISTEMSKI KORTIKOSTEROIDI ZA EOZINOFILNO ASTMO – ČAROBNO ZDRAVILO, A LE ZA KRATEK ČAS

**FROSINA MARKOSKA¹, JASMINA GABRIJELČIČ¹,
BARBARA SALOBIR^{1,2}, MATEVŽ HARLANDER^{1,2}**

UVOD

Astma je zelo pogosta obstruktivna pljučna bolezen, za katero so značilni piskanje, dispneja, kašelj in tiščanje v prsnem košu. Gre za reverzibilno obstrukcijo dihalnih poti, ki jo razdelimo na blago, zmerno in težko. Težka astma za ureditev simptomov navadno zahteva visoke odmerke inhalacijskih glukokortikoidov in/ali dodatne sistemske glukokortikoide. Glede na prisotnost eozinofilcev/alergije jo delimo na Th2 in ne-Th2. Zaradi neželenih učinkov, ki jih ima dolgotrajna uporaba glukokortikoidov, se odločimo za biološka zdravila, če je bolnik kandidat za njihovo uvedbo. Biološko zdravilo mepolizumab, monoklonsko protitelo, usmerjeno proti citokinu IL-5, so nedavno odobrili v ZDA za eozinofilno granulomatozo s poliangiitisom (EGPA), katerega del je lahko astma. Vprašanje, ali je hkratna prizadetost ostalih organskih sistemov ob eozinofilni astmi zadržek za uvedbo mepolizumaba, ostaja odprto, zlasti če niso izpolnjena vsa merila za EGPA.

PREDSTAVITEV PRIMERA

56-letna nekadilka je bila zaradi kašlja prvič obravnavana v naši ambulanti leta 2012, ko je bila postavljena diagnoza eozinofilna astma in so uvedli zdravljenje s kombinacijo inhalacijskih kortikosteroidov in bronhodilatatorjev. Leta 2013 je kot posledica eozinofilnega miokarditisa prišlo do akutnega srčnega popuščanja. V sklopu obravnave smo izključili koronarno bolezen, magnetnoresonančno slikanje pa je pokazalo infiltrativne spremembe srca. Biopsija miokarda je bila nediagnostična. Prejela je levosimendan in tri pulze sistemskega glukokortikoida, nato pa smo nadaljevali s peroralnimi glukokortikoidi v nizkih odmerkih. Opravili smo tudi bronhoskopijo z bronhialno biopsijo in bronhoalveolnim izpirkom, ki je potrdila eozinofilni bronhitis in alveolitis. Med hospitalizacijo odvzete mikrobiološke preiskave so bile sterilne, ANCA je bila negativna, izključili smo paraneoplastično dogajanje in preobčutljivost na plesni. Redno so jo spremljali kardiologi, stanje je bilo stabilno. Avgusta 2014 je prebolela parezo obraznega živca desno, pregledana je bila tudi pri revmatologih zaradi bolečine v velikih sklepih (poliartralgijske), a ni izpolnjevala meril za dodatno revmatično bolezen. Decembra 2014 smo ukinili zdravljenje s sistemskimi steroidi in ostala je le na inhalacijskem zdravljenju.

Že en mesec po ukinitvi zdravil je prišlo do hudega poslabšanja astme. V laboratorijskih izvidih je ponovo izstopala periferna eozinofilija z vrednostjo 1900×10^9 . Na rentgenskem posnetku so bili prisotni obojestranski infiltrati, spirometrija je pokazala obstruktivno

motnjo ventilacije. Opravljena je bila PKM/BKM, ki ni bila prepričljiva za hipereozinofilni sindrom. Od takrat dobiva peroralne glukokortikoide, ki jih zaradi neželenih učinkov želi zamenjati za druga zdravila.

Za ovrednotenje stanja pred morebitno uvedbo zdravljenja z biološkimi zdravili smo zato junija 2019 stanje ponovno ovrednotili. Kljub sistemskim glukokortikoidom smo potrdili eozinofilijo v periferni krvi, sputumu in KM. Ob ponovni oceni stanja smo se zaradi izvidov opredelili za diagnozo EGPA, ANCA negativna.

Zaradi izbire ustreznega zdravljenja smo dokumentacijo predstavili na obstruktivnem konziliju, ki je bil zaradi zunajpljučne prizadetosti oz. stanja po miokarditisu glede uvedbe mepolizumaba zadržan.

ZAKLJUČEK

Glede na klinično sliko, prisotnost eozinofilnih granulocitov v periferni krvi, prizadetosti pljuč in srca, mononevropatije ter odvisnosti od sistemskih glukokortikoidov se kot najverjetnejša diagnoza ponuja ANCA negativna EGPA. Čeprav je mepolizumab v ZDA odobreno zdravilo za EGPA, pri bolnici ostaja odprto vprašanje glede njegove uvedbe, ki bi lahko ugodno vplivala na manjšo potrebo po sistemskih glukokortikoidih, z zadržkom zaradi neznanega vpliva na morebitno ponovitev miokarditisa.

Ključne besede: eozinofilni granulociti, astma, EGPA, sistemski glukokortikoidi, mepolizumab

LITERATURA

1. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. N Engl J Med 2017;376:1921-32.

PREOBČUTLJIVOST NA RENTGENSKA KONTRASTNA SREDSTVA – PRIKAZ PRIMERA

ELENA PELIVANOVA¹, MIHAELA ZIDARN^{2,3}

UVOD

Pri uporabi jodnih rentgenskih kontrastnih sredstev se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije v obliki takojšnje reakcije (med dajanjem kontrasta ali neposredno oz. v eni uri po preiskavi) in pozne reakcije (več kot 1 uro do 10 dni po prejetju kontrasta). Takojšnje reakcije se v 90 % pojavijo zaradi neposredne aktivacije efektorskih celic (psevdoanafilaksija) ali zaradi aktivacije efektorskih celic s sodelovanjem imunskega sistema, najverjetneje preko specifičnih protiteles IgE. Pozne reakcije posredujejo specifični limfociti T.

PRIKAZ PRIMERA 1

48-letni moški s hudo mitralno insuficienco je ob prejetju kontrasta lomeron utrpel hipotenzijo in bradikardijo, se potil in bil prizadet. Dobil je fiziološko raztopino, hidrokortizon in klemastin. Ob tem se je krvni tlak povišal, preiskavo pa so prekinili.

Kožni testi s kontrastnimi sredstvi Visipaque, lomeron in Ultravist so bili v takojšnjem odčitku negativni. Provokacijsko testiranje z lopamiro 300 mg/mL v končnem odmerku 30 mL je minilo brez zapletov. Ob tem je večer pred provokacijo in na dan provokacijskega testiranja prejel tudi premedikacijo z antihistaminikom (2 tbl.) in metilprednizolonom (32 mg). Kontrastno sredstvo je bilo segreto na 37°C. Ponovljena koronarografija s kontrastom lopamira je minila brez zapletov.

PRIKAZ PRIMERA 2

75-letna gospa je dan po CT-preiskavi s kontrastom Visipaque utrpela reakcijo. Izpuščaj je nastopil čez 6 ur. Naslednji dan je zaradi izrazitega srbenja odšla na urgenco, kjer je prejela steroid in antihistaminik. Simptomi so se prehodno umirili, a so se naslednji dan povrnili. Izpuščaj je vztrajal en teden. Na pregledu je bil viden zlivajoč se makulopapulozni izpuščaj brez urtik. Kožni testi s kontrastom Visipaque so bili v takojšnjem odčitku negativni, po 48 urah pa pozitivni. Testi s kontrastoma lomeron in Ultravist so bili negativni.

Čez dve leti so ponovno opravili CT s kontrastom in uporabili 70 mL lomerona v koncentraciji 400 mg/L, po katerem je utrpela podobno pozno reakcijo.

PRIKAZ PRIMERA 3

72-letna bolnica z nestabilno angino pectoris je med koronarografijo, pri kateri so uporabili kontrast lomeron, začela kašljati in utrpela hipotenzijo, opažali so urtike. Prejela je klemastin, metilprednizolon in kristaloide. Preiskavo so prekinili. Ugotovili so dvožilno

koronarno bolezen, ostialno zožitev debela leve koronarne arterije in dve pomembni zožitvi v poteku leve koronarne arterije. Zaradi ventrikuloperitonealne drenaže ni bila primerna za operativni revaskularizacijski poseg.

Kožni testi so bili pozitivni za Iomeron in negativni za Iopamiro in Visipaque. Zaradi ogroženosti bolnice smo se odločili za desenzibilizacijo z Iopamiro. V eni uri po končani desenzibilizaciji so opravili ponovno koronarografijo in uporabili 330 mL kontrasta Iopamira 300, brez zapletov.

ZAKLJUČEK

• Neogrožujoča takojšna preobčutljivostna reakcija:

a) negativni testi:

- izbira kontrastnega sredstva: uporabimo strukturno drugačno jedno neionsko kontrastno sredstvo s čim nižjo molekularno maso (npr. Iopamira);
- premedikacija;
- s segrevanjem kontrastnega sredstva lahko pomembno zmanjšamo verjetnost neželenih učinkov.

b) pozitivni testi:

- uporabimo kontrastno sredstvo z negativnimi testi.

- Pri potencialno **življenje ogrožajoči reakciji** preverimo prenašanje z negativnim kontrastnim sredstvom v kožnih testih še s **provokacijskim testom**.
- Desenzibilizacija je edina možna izbira, če so kožni testi z vsemi razpoložljivimi kontrastnimi sredstvi pozitivni.
- **Pozne reakcije** so večinoma neogrožajoče, kožni testi pa lahko pomagajo pri izbiri kontrastnega sredstva. Reakcija se lahko ponovi, tudi če uporabimo kontrastno sredstvo, ki je v testih negativno.

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

LITERATURA

1. Zidarn M, Perko K, Morgan T. Preobčutljivost za rentgenska kontrastna sredstva: prikaz primera. In: Košnik M, eds. Aktualne teme iz alergologije in klinične imunologije. Golnik: Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik; 2020, p. 9–10
2. Košnik M, Kopač P, Zidarn M. Preobčutljivost za rentgenska kontrastna sredstva. In: Fras Z, Košnik M, eds. Izbrana poglavja iz interne medicine. Ljubljana: Katedra za interno medicino; 2019. p. 29–34.

»KAJ SPLOH POČNE KLINIČNI IMUNOLOG?«

1. DEL: PRIMER IMUNSKE POMANJKLJIVOSTI

MARK KAČAR¹, MIHAELA ZIDARN^{1,2}, MITJA KOŠNIK^{1,2}

OZADJE

Specializanti in specialisti alergologije in klinične imunologije pokrivamo širok spekter motenj imunskega sistema. Mednje uvrščamo tudi primarne imunske pomanjkljivosti (IP) v odrasli dobi, kot so splošne variabilne imunske pomanjkljivosti (angl. common variable immunodeficiency disorders, CVID) in sindrom hiper-IgM (HIGM), ter sekundarne IP zaradi bolezni (npr. mielom, levkemije) ali zdravljenja (DMARD, biološko zdravljenje, kemoterapija). V kratkem poročilu želimo predstaviti tipičnega bolnika z IP, ki potrebuje nadaljnjo obravnavo pri kliničnem imunologu.

Pod krovni izraz HIGM uvrščamo skupino IP, pri katerih je moten prehod med razredi protiteles. Ob prvem stiku z antigenom se tvorijo imunoglobulini razreda M (IgM), vsaka celica B pa nato pod vplivom citokinov, ki jih tvorijo celice T pomagalke, preklopi na sintezo le enega drugega razreda (G, E ali A). Za uspešno menjavo razredov (*angl.* class-switch) je potrebna vrsta encimsko kataliziranih procesov, mutacija katerega koli od njih (najpogosteje *AICDA*) pa lahko privede do HIGM1. Vse motnje humoralne, od protiteles odvisne imunosti se kažejo s pogostimi bakterijskimi okužbami dihal, prebavnega trakta in kože, najpogosteje z enkapsuliranimi bakterijami (pnevmokok, *Haemophilus*). Pogoste so tudi avtoimunske in hematološke bolezni².

PRIKAZ PRIMERA

26-letna bolnica nekonsangvinega belskega britanskega porekla je bila napotena v našo ambulantno zaradi ponavljajočih se bakterijskih okužb spodnjih dihal, infekcijskih gastroenteritisov ter okužb srednjega ušesa in sinusov. Zanimala je virusne in glivične okužbe. Anamneza glede avtoimunskih bolezni (hemolitična anemija, trombocitopenija, tiroiditis, sistemske vezivnotkivne bolezni) je bila negativna, edino pridruženo stanje je bila alergijska astma. V družinski anamnezi so izstopale pogoste bolezni zgornjih in spodnjih dihal pri hčerki, sestrin, mami, stricu in babici.

Pri kliničnem pregledu je bila prisotna cervikalna limfadenopatija. Imunološke preiskave so pokazale znižane ravni vseh imunoglobulinov, razen IgM, znižano absolutno število limfocitov B ter njihovo moteno zorenje. Bolnico smo cepili s cepivom proti *H. influenzae* in *S. pneumoniae*, po katerem specifična protitelesa tipa IgG niso porastla. Na osnovi opisanega smo postavili diagnozo HIGM ter uvedli redno profilaktično zdravljenje z intravenskimi imunoglobulini.

Zaradi sumljive družinske anamneze smo na presejalni pregled povabili tudi bolničine svojce in potrdili hipogamaglobulinemijo pri vseh, ki so imeli v anamnezi pogoste bakterijske okužbe zgornjih in spodnjih dihal.

Prisotnost pri moških in ženskah, kasnejši nastop bolezni in milejši fenotip so kazali na avtosomno dominantno dedovano bolezen, z genetskim sekvenciranjem naslednje generacije (NGS) pa smo dokazali doslej nikoli opisano mutacijo gena *AICDA*, ki je pogosto mutiran tudi v klasičnih primerih avtosomno recesivnega sindroma HIGM.

Pri vseh bolnikih smo uvedli nadomestno zdravljenje z intravenskimi ali subkutanimi imunoglobulini, ki je privedlo do dramatičnega zmanjšanja števila okužb. Od postavitve diagnoze jih redno spremljamo zaradi možnosti razvoja avtoimunskih ali limfoproliferativnih bolezni.

ZAKLJUČEK

Posamezne imunske pomanjkljivosti so izredno redke, kot s skupino pa se z njimi nevede sreča malodane vsak zdravnik. S hitrim prepoznavanjem in napotitvijo v ambulantno kliničnega imunologa omogočimo zgodnje diagnosticiranje in uvedbo primernega zdravljenja ter lahko preprečimo večino zapletov, ki spremljajo imunske pomanjkljivosti.

Ključne besede: klinična imunologija, imunske pomanjkljivosti, sindrom hiper-IgM, dedna bolezen, nadomestno zdravljenje z imunoglobulini.

»KAJ SPLOH POČNE KLINIČNI IMUNOLOG?« 2. DEL: PRIMER AVTOVNETNE BOLEZNI

MARK KAČAR¹, MIHAELA ZIDARN^{1,2}, MITJA KOŠNIK^{1,2}

OZADJE

Specializanti in specialisti alergologije in klinične imunologije pokrivamo širok spekter motenj imunskega sistema. Mednje uvrščamo tudi sistemske avtoimne bolezni (*angl.* systemic autoinflammatory diseases, SAID), ki so jih prvič prepoznali šele leta 1997. Zanje je značilna prekomerna ali spontana aktivacija nespecifičnega imunskega odziva, ki se najpogosteje kaže z vročino, nevtrofilijo, izpuščaji, serozitisom in prizadetostjo sklepov¹. Med najpogostejše SAID uvrščamo familiarno mediteransko vročico (*angl.* Familial Mediterranean Fever, FMF), sindrom Schnitzlerjeve in recidivantni perikarditis. FMF je najpogostejša dedna avtoimna bolezen na svetu, ki je zelo razširjena predvsem v sredozemskih državah². Njena penetranca je variabilna. Značilne so samoomejujoče epizode vročine (redko daljše od 72 ur), serozitisa (peritonitis, plevritis, perikarditis, sinovitis) in erizipeloidnega izpuščaja. Kronično vnetje lahko privede do sistemske amiloidoze A.

PRIKAZ PRIMERA

32-letna bolnica slovenskega nekonsangvinega porekla, ki se je od 22. leta vodila pri revmatologih z delovno diagnozo HLA27 in seronegativni poliartritis, je bila obravnavana v službi internistične prve pomoči zaradi tri dni trajajočega febrilnega stanja, hipotenzije in tahikardije ob bolečinah v prsnem košu. Ob pregledu so bile vidne prekomerno polnjene vratne vene, srčna tona sta bila izredno tiha, v EKG so bili električni alternans in nizka voltaža. Na orientacijski ultrazvočni preiskavi srca je bil viden obsežen perikardni izliv z vtiskanjem desnih votlin. S perikardiocentezo so odstranili 660 ml sterilnega seroznega izliva, biokemijsko eksudata. V izvidih testov ni bilo večjih odstopanj z izjemo visokega CRP ter nevtrofilije ($18,3 \times 10^9/l$). Uvedeno je bilo empirično antibiotično zdravljenje, ki ni privedlo do kliničnega izboljšanja. Klinični imunolog je v anamnezi dodatno ugotovil poliartralgijsko. Ponovni klinični status je potrdil sinovitis malih sklepov rok ter erizipeloidni izpuščaj desne goleni. Na osnovi opisanega je bila postavljena delovna diagnoza (FMF) in uvedeno zdravljenje s kolhicinom, po katerem so se telesna temperatura in vrednosti vnetnih parametrov hitro normalizirale. Panel genetskih testov na avtoimne bolezni je potrdil prisotnost klasične mutacije obeh alelov gena MEFV (M694V), odgovornega za FMF. Bolnica je bila odpuščena z monoterapijo – kolhicin v odmerku 1 mg dvakrat dnevno. Od odpusta dalje ni imela težav s sklepi, kontrolna UZ preiskava srca in rentgensko slikanje prsnega koša pa nista prikazala perikardialnega ali plevralnega izliva. Ker je bila bolničina družinska anamneza negativna, potrjena mutacija pa patognomonična, nismo sekvencirali genomov njenih družinskih članov.

ZAKLJUČEK

Sistemske avtovnetne bolezni so redka bolezenska stanja, a mora zdravnik vseeno pomisliti nanje, ko obravnava bolnika s ponavljajočimi se febrilnimi stanji s sterilnimi kužninami in seronegativnimi -itisi, zlasti če se simptomi pojavljajo periodično oz. jih sprožijo normalni dražljaji, kot so psihološki stres, menstruacija, virusne okužbe ali kirurški posegi. Tudi dedne oblike avtovnetnih bolezni se lahko prvič pokažejo šele v odraslosti, zato jih moramo upoštevati v diferencialni diagnozi pri kompleksnih bolnikih. Pravilna diagnoza in zdravljenje lahko dramatično izboljšata kakovost življenja bolnikov in preprečita razvoj življenjsko nevarnih zapletov.

Ključne besede: klinična imunologija, avtovnetne bolezni, vročina nejasnega izvora, familiarna mediteranska vročica, kolhicin.

LITERATURA

1. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med* 2006;3:1242–8.
2. Kacar M, Savic S, van der Hilst JCH. The efficacy, safety and tolerability of canakinumab in the treatment of familial mediterranean fever: A systematic review of the literature. *J Inflamm Res* 2020;13:141–9.

IZBOLJŠANJE STANJA PRI BOLNIKU S TRANSTIRETINSKO AMILOIDNO KARDIOMIOPATIJO

VERONIKA PODLOGAR¹, ROBERT MARČUN^{1,2}

UVOD

Transtiretinska amiloidoza srca je pogosto spregledana napredujoča sistemska bolezen. Nastane zaradi agregacije tetramerov transtiretina v netopne amiloidne fibrile, ki se nalagajo v miokardu in drugih tkivih ter povzročajo njihovo disfunkcijo. Odraža se z znaki srčnega popuščanja, aritmijami in prevodnimi motnjami srca, pogosto s sindromom karpalnega kanala, lahko tudi s perifernimi in avtonomnimi nevropatijami. Divji tip (wtATTR-CM), nekdanje imenovan senilna sistemska amiloidoza, pri katerem genetske mutacije v transtiretinu ne najdemo, se pogosto pojavi pri starejših bolnikih, medtem ko se dedni tip (hATTR-CM) običajno pojavi pri mlajših.

PRIKAZ PRIMERA

Gospod, rojen 1939, s kronično atrijsko fibrilacijo na antikoagulantnem zdravljenju in arterijsko hipertenzijo je v zadnjem letu pred kontrolnim pregledom opazil napredujoče zmanjševanje telesne zmogljivosti, utrujenost, dispnejo ob zmernem naporu in otekanje nog. Imel je znake sindroma karpalnega kanala, pogosto krče v nogah in mravljinice. Laboratorijski izvidi so pokazali povišane vrednosti S-CK (4,6 μ kat/L), S-LDH (4,84 μ kat/L) in NT-proBNP (1362 ng/L) ter povišana celokupni in direktni bilirubin. V EKG so bili prisotni atrijska fibrilacija s tahikardnim odgovorom prekatov, levokračni blok in nizke amplitude zobcev. Z ehokardiografijo smo ugotovili hudo koncentrično hipertrofijo levega prekata z blago zmanjšanimi iztisnim deležem (45–50 %) in utripnim volumnom. Levi preddvor je bil močno povečan, desni zmerno. Izključili smo ishemično etiologijo kardiomiopatije. Postavili smo sum na infiltrativno kardiomiopatijo v sklopu amiloidoze. S preiskavo SPECT miokarda z ^{99m}Tc smo ugotovili patološko kopičenje radiofarmaka v miokardu. Z ultrazvočno preiskavo trebuha ter elektroforezo seruma in urina smo izključili druge etiologije amiloidoze. Z biopsijo maščevja smo potrdili sum na transtiretinsko amiloidozo srca. Genetsko testiranje za dedno mutacijo je bilo negativno.

Specifično zdravljenje za transtiretinsko amiloidozo srca ni bilo na voljo, zato smo zdravljenje atrijske fibrilacije in srčnega popuščanja prilagodili s povišanjem odmerka blokatorja receptorjev beta, diuretika in antikoagulantnih zdravil ter svetovali strogo omejitev vnosa soli in tekočine. Bolnik ni opazil izboljšanja. V letu in pol se je srčno popuščanje klinično in laboratorijsko vse bolj slabšalo (NT-proBNP 4034 ng/L), brez počitka je lahko prehodil do 40 metrov. Ultrazvočna sistolična funkcija se je poslabšala (EFLV 40 %). Po stabilizaciji z diuretikom smo vpeljali zdravljenje s sakubitrilom/valsartanom. Bolniku se je počutje v pol

leta občutno izboljšalo, opazil je večjo telesno zmogljivost in manjšo zadihanost, sedaj spi z nizkim vzglavjem. Vrednost NT-proBNP (2546 ng/L) se je znižala in ostaja stabilna. Po dveh letih je bil izmerjen iztisni delež 56 %, na 6-minutnem testu hoje pa je gospod prehodil 440 metrov.

ZAKLJUČEK

Transtiretinska amiloidna kardiomiopatija je redka klinično diagnosticirana bolezen, čeprav so v avtopsijskih raziskavah dokazali transtiretinske amiloidne infiltrate v miokardu pri kar 25 % starostnikov v starosti 80–89 let. Ker klinična slika in laboratorijske najdbe niso specifične, moramo pomisliti na bolezen, ob sumu opraviti natančno diagnosticiranje in uvesti zdravljenje, ki je na voljo, saj lahko tako bolnikom pomembno izboljšamo kakovost življenja.

Ključne besede: srčno popuščanje, kardiomiopatija, amiloidoza, transtiretin.

LITERATURA

1. Ruberg F, Grogan M, Hanna M, Maurer M. 2019. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2872–91.
2. Rohm C, Howard B, Lakhani B, Britt A, Wilkie J, Snipelisky D. Guideline-directed Medical Therapy May Not Be Harmful In Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *J Card Fail* 2020;26:S129.

PRIKAZ PRIMERA – NEUREJENA HIPERTENZIJA ALI ATRIOVENTRIKULARNI BLOK 3. STOPNJE

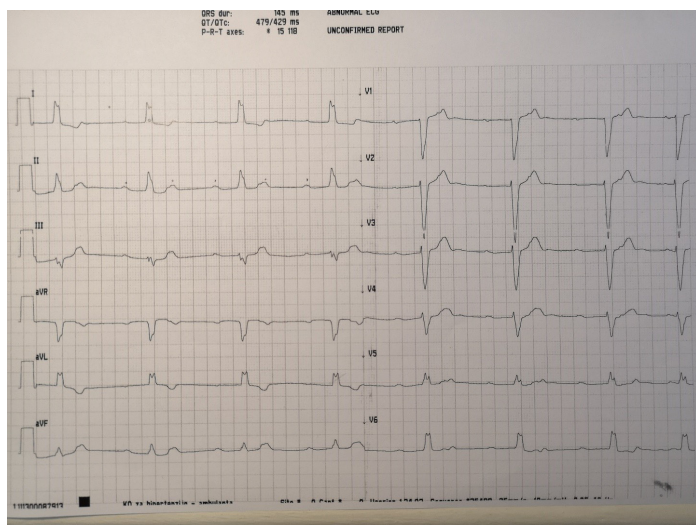
**MARUŠA KOPAČ^{1,2*}, NINA FILIPIČ BABNIK^{2*},
JANA BRGULJAN HITIJ^{1,2}**

IZHODIŠČE

Atrioventrikularni (AV) blok je bradikardna motnja srčnega ritma zaradi motenega prevajanja skozi AV vozle prevodnega sistema. Pri AV bloku 3. stopnje zaradi popolnoma prekinjenega prevajanja depolarizacij iz atrijev v ventrikle ti utripajo neodvisno, vsak s svojo frekvenco. Klinična slika je posledica zmanjšane minutnega volumna in hipoperfuzije vitalnih organov. Ker sta srčna frekvenca in krvni tlak neodvisni enoti, se lahko ob znižanju srčne frekvence kompenzatorno pojavi povišan krvni tlak, ki ga lažno opredelimo kot neurejeno ali novoodkrita hipertenzijo. Diagnoza AV bloka 3. stopnje temelji na EKG preiskavi. Edini način zdravljenja je vstavek srčnega spodbujevalnika.

PRIKAZ PRIMERA

77-letna gospa je bila z Internistične prve pomoči UKC Ljubljana napotena v ambulantno za hipertenzijo zaradi skokov krvnega tlaka in zato domnevno neurejene hipertenzije. V letošnjem letu je večkrat obiskala urgentno ambulantno zaradi slabosti in razbijanja srca ter ob tem navajala, da se ji je občasno stemnilo pred očmi ter da je večkrat kolabirala in za kratek čas izgubila zavest. Navajala je tudi tesnobo v prsih, a zanikala tiščoče bolečine za prsnico in otekanje nog. Zaradi povišanih vrednosti krvnega tlaka se je zdravila s perindoprilom, nato pa so ji zaradi domnevno neurejenega tlaka v zdravljenje dodali indapamid in nato še amlodipin. Doma izmerjene vrednosti sistoličnega krvnega tlaka so bile med 140 mmHg in 150 mmHg z občasnimi porasti nad 170 mmHg, ob tem je čutila nelagodje in občasno ponoči tudi občutek, kot da ji je zastalo srce. Ob zadnjem obisku urgentne ambulante je bil izmerjen sistolični krvni tlak nad 180 mmHg. Sicer je bila gospa po kemoterapiji in mastektomiji levo (1997) ter delni mastektomiji desno in pooperativnem obsevanju (2014) zaradi karcinoma dojke. Drugih pridruženih bolezni in razvad ni imela. Med telesnim pregledom smo ugotavljali debelost (ITM 33,3). Izmerili smo krvni tlak sede na levi roki 151/56 mmHg, na desni roki 143/56 mmHg, leže 144/62 mmHg in stoje 167/55 mmHg. Srčna akcija je bila ritmična, bradikardna (frekvenca približno 40/min) in brez šumov nad prekordijem. EKG je pokazal AV blok 3. stopnje. Orientacijsko rentgensko slikanje (RTG) je pokazalo kalcinirano aorto. V laboratorijskih izvidih so bili prisotni KLB 3. stopnje, negativen troponin, in blago povišani kazalniki srčnega popuščanja. Bolnico smo takoj namestili v intenzivno enoto zaradi monitoriranja. Glavni terapevtski ukrep je bila vstavitev trajnega srčnega spodbujevalnika tipa DDDR.



Slika 1. EKG posnetek pri bolniku na oddelku. Valovi P so redni s frekvenco približno 70/min (tanke puščice), kompleksi QRS so razširjeni s frekvenco 44/min (debele puščice).

ZAKLJUČKI

Pri obravnavi bolnika s hipertenzijo moramo biti vedno pozorni tudi na srčno frekvenco. Če je frekvenca visoka, krvnega tlaka ne moremo urediti, dokler ne znižamo tudi frekvence. Po drugi strani moramo pri bolniku, ki navaja epizode slabosti ter sinkope in palpitacije, pomisliti na motnjo srčnega ritma kot možen vzrok neurejenega krvnega tlaka kljub večirnemu antihipertenzivnemu zdravljenju. Povišane vrednosti krvnega tlaka z dodatnimi skoki pri takšnih simptomih si lahko razlagamo kot kompenzatorni odgovor na bradikardno motnjo srčnega ritma in zmanjšan minutni volumen srca. AV blok 3. stopnje je življenje ogrožajoče stanje, zato ga moramo čim prej prepoznati in ustrezno zdraviti.

Ključne besede: arterijska hipertenzija, atrioventrikularni blok, srčna frekvenca, krvni tlak.

**Avtorici si delita mesto prvega avtorja.*

LITERATURA

1. Šinkovec M, Zupan I. Motnje srčnega ritma. In: Košnik M, Štajer D, eds. Interna medicina. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2018. p.207–13.
2. Štajer D, Cvijić M, Fister M, et al. Elektrokardiografija pri akutnih stanjih. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2017. p. 43–50.
3. Barstow C, McDivitt JD. Cardiovascular Disease Update: Bradyarrhythmias. FP Essent 2017; 454:18–23.
4. Knabben V, Chhabra L, Slane M. Third-Degree Atrioventricular Block. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island(FL): StatPearls Publishing; 2020. Dosegljivo 28.09.2020 na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545199/>.
5. Reule S, Drawz PE. Heart rate and blood pressure: any possible implications for management of hypertension? Curr Hypertens Rep 2012; 14:478–84.
6. Williams B et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39: 3021–104.

PRIKAZ PRIMERA: NAPAČNO DIAGNOSTICIRANE EPIZODE ATRIJSKE FIBRILACIJE OB PREGLEDIH CIED

TADEJ ŽLAHTIČ¹, DAVID ŽIŽEK^{1,2}, BOR ANTOLIČ¹

IZHODIŠČE

Različne srčne vsadne elektronske naprave (*angl.* cardiac implantable electronic devices, CIED) so pomemben diagnostični pripomoček za ugotavljanje motenj srčnega ritma. Atrijska fibrilacija (AF) je najpogostejša motnja ritma v odrasli dobi z razširjenostjo (prevalenco) 2–4 %. Pri osebah z vsadno elektronsko napravo je pojavnost (incidenca) zaznane subklinične AF kar 30–70 % in je povezana tako z zmanjšano kakovostjo življenja kot tudi s povečano srčno-žilno smrtnostjo. Pri bolnikih z CIED smernice Evropskega združenja za kardiologijo priporočajo redno opredeljevanje zaznane prisotnosti morebitnih atrijskih visokofrekvenčnih epizod (AHRE). Za nedvoumno potrditev AF je potrebna opredelitev zapisa shranjenega elektrograma (EGM), saj so AHRE lahko posledica najrazličnejših motenj srčnega ritma in zunanjih električnih vplivov, ki niso neposredno povezani z AF. Subklinične epizode AF, ki so daljše od 5–6 minut, so klinično pomembne. Le ob epizodah, daljših od 24 ur, in visokemu tveganju možganske kapi po točkovniku CHA₂-DS₂-VASc je glede na rezultate zadnjih raziskav indicirano tudi antikoagulacijsko zdravljenje.

PRIKAZ PRIMERA

64-letni gospod s pridruženo arterijsko hipertenzijo, obstruktivno apnejo med spanjem, sladkorno boleznijo in kronično črevesno boleznijo z vstavljenim srčnim spodbujevalnikom tipa DDD zaradi popolnega atrioventrikularnega bloka leta 2017 je bil napoten na našo kliniko za predvideno ablacijo simptomatske AF. Gospod je navajal vsakodnevne težave, ki so se kazale s hitrim nenadnim razbijanjem srca, ob katerem je občutil slabost in bil omotičen. V času palpitacij si je nameril tlak 80/60 mmHg in srčni utrip približno 130/min. Pred elektrofiziološko preiskavo smo opravili pregled delovanja srčnega spodbujevalnika, ki je pokazal številne kratkotrajne, nekajminutne epizode AHRE s frekvencami atrijskih utripov 180–300 utripov/min. Ob bolj natančnem pregledu posnetkov EGM smo ugotavljali zapis, skladen z artefakti na atrijski elektrodi, a brez dejanske AF. Zaradi suma na disfunkcijo atrijske elektrode smo prehodno znižali nastavitve največje dovoljene frekvence sledenja prekatov in pri gospodu opravili popravo atrijske elektrode, saj je bil najverjetnejši vzrok bolnikovih težav neustrezno zaznavanje atrijske elektrode s posledično stimulacijo prekatov. Med rednimi ambulantnimi kontrolnimi pregledi bomo preverjali morebitno pojavnost AF.

ZAKLJUČEK

Pri vodenju bolnikov z CIED je zelo pomembno tudi sledenje morebitne pojavnosti AHRE. Zaradi odločitev o nadaljnjem zdravljenju z zdravili in invazivnem zdravljenju je zelo pomembna ustrezna opredelitev AHRE na podlagi EGM. Ob ugotovljenih pomembnih epizodah subklinične AF je nadaljnja odločitev o antikoagulacijskem zdravljenju individualna, tj. glede na breme epizod in tveganje trombemboličnih dogodkov.

Ključne besede: atrijska fibrilacija, srčni spodbujevalnik, antikoagulacijska zdravila, intrakardialni elektrogram.

PRIKAZ PRIMERA: STEREOTAKTIČNA RADIOABLACIJA REFRAKTARNE PREKATNE TAHIKARDIJE

**TADEJ ŽLAHTIČ¹, JERNEJ ŠTUBLAR¹, LUKA KLEMEN¹,
DAVID ŽIŽEK^{1,2}, JASNA BUT HADŽIČ³, IVICA RATOŠA^{3,2},
ALJAŠA JENKO³, RIHARD HUDEJ³, AJRA ŠEČEROV ERMENC³,
ANDREJ PERNAT^{1,2}, MATJAŽ ŠINKOVEC^{1,2}, BOR ANTOLIČ¹**

IZHODIŠČE

Vstavljeni implantabilni kardioverterji-defibrilatorji (ICD) pri osebah z visokim tveganjem za nenadno srčno smrt žal ne zmanjšujejo bremena aritmij in lahko ob ponavljajočih se zdravljenjih izrazito poslabšajo kakovost življenja bolnikov. Pri ponavljajočih se prekatnih tahikardijah (VT), neodzivnih na antiaritmično zdravljenje, je radiofrekvenčna kateterska ablacija (RFA) tahikardij pomembna terapevtska možnost. Pomanjkljivost te metode je visoka verjetnost ponovitve aritmije. Najpogostejši razlogi za neuspeh so neuspešna lokalizacija substrata VT, preobsežni substrat, napredovanje osnovne bolezni srca in umeščenost substrata, ki je nedosegljiva trenutnim tehnologijam. Zaradi slednjih se je pojavila potreba po novejših metodah dostave energij na želena mesta. Ena izmed obetajočih metod je stereotaktična radioablacija (SBRT). Glede na raziskavo ENCORE-VT gre za uspešno in relativno varno alternativno metodo. S prikazom primera predstavljamo prvo opravljeno SBRT prekatne tahikardije v Sloveniji.

PRIKAZ PRIMERA

82-letni bolnik z ishemično kardiomiopatijo v dilatativni fazi in z močno okrnjenim iztisnim deležem levega prekata je bil obravnavan na KO za kardiologijo zaradi incesantnih počasnih VT. Pri 48. letih je prebolel miokardni infarkt z nastankom anevrizme apeksa levega prekata. Ob napredovanju bolezni so pri 51. letih opravili kirurško revaskularizacijo miokarda. Dvajset let po operaciji je imel zaradi obstojne hemodinamsko pomembne VT vstavljen ICD v sklopu sekundarnega preprečevanja nenadne srčne smrti. Med ambulantnim spremljanjem smo ugotavljali ponavljajoče se počasne VT s frekvencami približno 100/min z izvorom iz anevrizme apeksa levega prekata, prekinjene z antitahikardnim spodbujanjem in šoki. Kljub optimalnemu zdravljenju srčnega popuščanja, antiaritmičnemu zdravljenju, odsotnemu poslabšanju kronične koronarne bolezni in skupaj šestimi akutno uspešnimi radiofrekvenčnimi ablacijami v področjih desnega in levega prekata leta 2013, 2016, 2018 in 2020 nismo uspeli zagotoviti trajnega uspeha. Motnje srčnega ritma smo s posegi uspeli umiriti sprva za več let, v zadnjih letih pa so se po nekaj mesecih ponovile. Opravili smo tudi neuspešen poskus alkoholne ablacije inferiornega apikalnega septuma preko

posteriorne descendente arterije. Ob izčrpanih terapevtskih možnostih in visoko tvegani anevrizmektomiji smo bolniku predstavili možnost SBRT. Za načrtovanje SBRT smo bolnika imobilizirali v vakuumski blazini in uporabili štiridimenzionalno računalniško tomografijo (4D CT). Za določitev tarčnega volumna smo uporabili elektroanatomsko mapo ob zadnji elektrofiziološki preiskavi in CT angiografijo srca za prikaz morfoloških struktur. Mapi smo s programom 3D Slicer (www.slicer.org) poravnali z dodatnimi posebnimi vtičniki in na podlagi brazgotine, ugotovljene na elektroanatomski mapi, in morfologije VT vrisali orientacijski tarčni volumen. CT in vrisane konture smo nato uvozili v program za načrtovanje obsevanja Monaco (Elekta AB, Stockholm, Švedska) in načrtovani tarčni volumen (*angl.* Internal Target Volume, ITV) še natančneje definirali v 4D CT. Slikovnovodeno obsevanje smo izvedli z linearnim pospeševalnikom Elekta Versa HD (Elekta AB, Stockholm, Švedska) ter s konično-žarčno CT preiskavo (CBCT) in bolnikovo imobilizacijo dosegli natančno ujemanje tarčnega področja, ki je prejelo 25 Gy v enkratnem odmerku z minimalnim obsevanjem sosednjih struktur. Pri bolniku smo ob kontrolnem pregledu po enem mesecu ugotavljali odsotnost ponovnih epizod VT, zmanjšanje prekatne ektopične aktivnosti in odsotnost neželenih učinkov obsevanja. Nadaljnje spremljanje bo pokazalo dolgoročne rezultate in morebitne zaplete.

ZAKLJUČEK

Metoda SBRT je alternativni pristop pri zdravljenju refraktarnih prekatnih tahikardij. Dolgoročni rezultati bodo pokazali njeni učinkovitost in varnost.

Ključne besede: prekatna tahokardija, stereotaktično obsevalno zdravljenje, vsadni defibrilator, radiofrekvenčna ablacija, kateterska ablacija.

¹Splošna bolnišnica Izola; ²Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; ³Služba za kardiologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; ⁴Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; ⁵Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

SPODBUJANJE HISOVEGA SNOPA PRI MAJHNEMU OTROKU

**TEO SIROTIĆ¹, MATEVŽ JAN², MIRKO TOPALOVIĆ³, MIRTA
KOŽELJ^{3,4}, JERNEJ ŠTUBLAR⁵, MIHA WEISS², DAVID ŽIŽEK^{4,5}**

UVOD

Otroci s prirojenim preddvorno-prekatnim blokom so od rane mladosti podvrženi trajnemu prekatnemu spodbujanju. Dolgotrajno nefiziološko spodbujanje desnega prekata je povezano z neusklajenim krčenjem prekata, ki lahko vodi v razvoj s srčnim spodbujevalnikom povzročene dilatativne kardiomiopatije. Spodbujanje Hisovega snopa je najbolj fiziološka oblika spodbujanja, saj omogoča povsem sinhrono krčenje prekatov. Z razvojem nove tehnologije in različnih pripomočkov se je metoda uveljavila predvsem pri odraslih. V pediatrični populaciji posamezne primere opisujejo le pri otrocih, starejših od 13 let. Predstavljamo primer otroka, ki je tehtal le 26 kilogramov, pri katerem smo uspešno vstavili srčni spodbujevalnik s spodbujanjem Hisovega snopa. Glede na objavljeno literaturo gre za najmlajšega bolnika, ki je prejel tovrstno obliko spodbujanja.

PRIKAZ PRIMERA

Petletno deklico s strukturno normalnim srcem in kmalu po rojstvu vstavljenim epikardialnim srčnim spodbujevalnikom smo sprejeli zaradi akutno nastale dispneje ob naporu. V EKG zapisu smo ugotavljali popoln preddvorno-prekatni blok. Pregled srčnega spodbujevalnika in rentgensko slikanje prsnega koša sta potrdila okvaro prekatne elektrode. Ker so starši zavrnili ponovno torakotomijo, smo se odločili za transvensko vstavev srčnega spodbujevalnika s stimulacijo Hisovega snopa. Za zmanjšanje bremena sevanja in optimizacijo posega v zelo majhnih srčnih votlinah smo se odločili za hkratno uporabo tridimenzionalnega elektroanatomskega sistema, ki je omogočil natančen prikaz anatomije srca in postavitev elektrod na mesto, kjer poteka prevodni sistem. Z uporabo prilagojenega vodila in elektrode smo dosegli neposredno spodbujanje Hisovega snopa. Rentgen smo uporabili le za postavitev preddvorne elektrode in primerno poglobitev Hisove elektrode z dodatno zanko, ki ob predvideni rasti otroka omogoča primerno raztezanje. Poseg je potekal brez zapletov, otrok pa je prejel zelo nizek odmerek sevanja. Rentgenska slika in ehokardiogram po posegu sta pokazala stabilno lego Hisove elektrode in primerno delovanje trikuspidalne zaklopke. Pri otroku bomo delovanje spodbujevalnika preverjali z rednimi ambulantnimi kontrolnimi pregledi in oddaljenim računalniškim sledenjem.

ZAKLJUČEK

Spodbujanje prevodnega sistema je mogoče tudi pri zelo majhnih otrocih. S hkratno uporabo tridimenzionalnega elektro-anatomskega sistema lahko poseg poenostavimo in pomembno zmanjšamo odmerek ionizirajočega sevanja. Naš primer uspešne vstavitve srčnega spodbujevalnika s spodbujanjem Hisovega snopa je lahko povod za nadaljnje raziskave, ki bi lahko tlakovale pot rutinski uporabi fiziološkega načina spodbujanja pri otrocih s prevodnimi motnjami srčnega ritma.

Ključne besede: prirojeni srčni blok, spodbujanje Hisovega snopa, elektro-anatomsko mapiranje, mlad pediatrični pacient.

SRČNO POPUŠČANJE, POVZROČENO Z ELEKTROSTIMULACIJO DESNEGA PREKATA

KATJA KITEK¹, LUKA LIPAR^{1,2}

UVOD

Srčno popuščanje (SP), povzročeno z elektrostimulacijo desnega prekata, najpogosteje opredelimo kot zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata ob hkratnem spodbujanju desnega prekata (1,2). Predstavljamo primer starejšega bolnika z aktivnim življenjskim slogom, pri katerem se je zaradi potrebe po reprogramiranju srčnega spodbujevalnika (PM) na način spodbujanja prekata razvila polna klinična slika SP z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata (LVEF). S primerom želimo opozoriti na eno redkejših etiologij SP.

PRIKAZ PRIMERA

84-letni gospod ima vsajen PM, programiran na način AAIR. Indikacija za vsaditev je bolezen sinusnega vozla, ki je posledica številnih katetrskih ablacij (julij 2002, november 2002, april 2004, junij 2004, oktober 2005, januar 2006, november 2008) zaradi recidivantnih atrijske undulacije in makrokrožeče tahikardije desnega atrija. Na redni kontroli PM smo ugotovili disfunkcijo atrijske elektrode.

Gospod je bil brez simptomov, zato nadaljnje ukrepanje ni bilo potrebno in repozicija elektrode ni bila indicirana. V naslednjih dveh tednih se je gospodova telesna zmogljivost poslabšala in zadihal se je hitreje kot sicer. Uspešno smo izvedli ponovno vsaditev atrijske elektrode. Na kontrolnem pregledu nekaj dni po reimplantaciji je gospod navajal ponovno poslabšanje kliničnega stanja z zmanjševanjem telesne zmogljivosti. Ugotovili smo ponovno dislokacijo atrijske elektrode, ki ni zaznavala in ni stimulirala niti ob maksimalnih napetostih. Poskusili smo z reprogramiranjem PM na način VVIR. Čez dva meseca na izrednem kontrolnem pregledu zaradi slabšanja kliničnega stanja je gospod navajal upad telesne zmogljivosti, edeme spodnjih udov in izkašljevanje sluzi. Ob pregledu so bili slišni inspiratorni poki bazalno obojestransko in tipni pretibialni edemi obojestransko. Zaradi atrioventrikularne neskladnosti je prišlo do razvoja SP. Indicirana je bila ponovna reimplantacija atrijske elektrode z uporabo »screw-in« elektrode z aktivno fiksacijo. Na kontrolnem pregledu po posegu je PM ustrezno deloval, klinično stanje se je delno izboljšalo. Tri mesece kasneje PM deluje ustrezno, gospod se počuti dobro in telesna zmogljivost se je popravila.

RAZPRAVLJANJE

Zaradi dislokacije atrijske elektrode in razvoja bradikardnih motenj srčnega ritma je prišlo do zadihanosti in upada telesne zmogljivosti. Nastala simptomatska bradikardija je zahtevala reprogramiranje PM na način VVIR. Za prekatno spodbujanje velja, da lahko zaradi nefiziološke poti prevajanja impulza povzroči iatrogeni levokračni blok z levo srčno

osjo in širokim kompleksom QRS (3–6). Nastala električna disinhronija povzroči mehansko interventrikularno in intraventrikularno disinhronijo, ki vodi v zmanjšan iztisni delež levega prekata. Ob visokem odstotku prekatnega spodbujanja nastopi izrazita mehanska dissinhronija, ki je vzrok razvoja klinične slike SP z zmanjšanim LVEF (3,6,7).

Povprečni čas do razvoja SP so 3–4 leta po implantaciji PM in pričetku spodbujanja desnega ventrikla (1,2). V prikazanem primeru je prišlo do razvoja SP že v dveh mesecih. K večji verjetnosti razvoja in krajšem času do nastopa SP prispevajo dejavniki, ki povečujejo negativen učinek spodbujanja desnega prekata na srčno mišico. To so predhodna disfunkcija levega prekata, ishemična bolezen srca, motnje prevajanja in visoko breme spodbujanja (3,7–10).

ZAKLJUČEK

Z elektrostimulacijo povzročeno SP desnega prekata je entiteta, ki jo moramo upoštevati v diferencialni diagnozi klinične slike srčnega popuščanja pri bolnikih z vsajenim PM VVIR. Gre namreč za potencialno reverzibilno obliko srčnega popuščanja.

Gljučne besede: srčno spodbujanje, srčno popuščanje, prekatna disfunkcija.

LITERATURA

1. Merchant FM, Mittal S. Pacing induced cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;31:286–92.
2. Kaye G, Ng JY, Ahmed S, Valencia D, Harrop D, Ng ACT. The Prevalence of Pacing-Induced Cardiomyopathy (PICM) in Patients With Long Term Right Ventricular Pacing – Is it a Matter Of Definition? *Heart Lung Circ* 2019;28:1027–33.
3. Lipar L. Pomen točkastega sledenja in viabilnosti srčne mišice na učinek resinhronizacijskega zdravljenja pri bolnikih s stalnim srčnim spodbujevalnikom. Doktorsko delo. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2016.
4. de Teresa E, Gómez-Doblas JJ, Lamas G, Alzueta J, Fernández-Lozano I, Cobo E, et al. Preventing ventricular dysfunction in pacemaker patients without advanced heart failure: rationale and design of the PREVENT-HF study. *Europace* 2007;9:442–6.
5. Lieberman R, Padeletti L, Schreuder J, Jackson K, Michelucci A, Colella A, et al. Ventricular pacing lead location alters systemic hemodynamics and left ventricular function in patients with and without reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1634–41.
6. Tops LF, Schalij MJ, Holman ER, van Erven L, van der Wall EE, Bax JJ. Right Ventricular Pacing Can Induce Ventricular Dyssynchrony in Patients With Atrial Fibrillation After Atrioventricular Node Ablation. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1642–8.
7. Sweeney MO. Adverse Effect of Ventricular Pacing on Heart Failure and Atrial Fibrillation Among Patients With Normal Baseline QRS Duration in a Clinical Trial of Pacemaker Therapy for Sinus Node Dysfunction. *Circulation* 2003;107:2932–7.
8. Varma N. Left ventricular conduction delays induced by right ventricular apical pacing: effect of left ventricular dysfunction and bundle branch block. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:114–22.
9. Sweeney MO, Hellkamp AS. Heart failure during cardiac pacing. *Circulation* 2006;113:2082–8.
10. Bordachar P, Garrigue S, Lafitte S, Reuter S, Jais P, Haïssaguerre M, et al. Interventricular and intra-left ventricular electromechanical delays in right ventricular paced patients with heart failure: implications for up-grading to biventricular stimulation. *Heart Br Card Soc* 2003;89:1401–5.
11. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002;288:3115–23.

¹Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenija;

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani;

³Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenija

ENDOVASKULARNA VSTAVITEV AORTNE ZAKLOPKE NA MESTO DEGENERIRANE KIRURŠKO VSTAVLJENE ZAKLOPKE PRI BOLNIKU Z MARFANOVIM SINDROMOM – PRIKAZ PRIMERA

MATJAŽ BUNC^{1,2}, SIMON TERSEGLAV¹, JANA AMBROŽIČ¹, MIHA ČERČEK^{1,2}, ČRT LANGE³

UVOD

Marfanov sindrom je posledica avtosomno dominantno dedovane mutacije gena za fibrilin-1, ki se pri večini bolnikov kaže s postopno razširitvijo ascendentne aorte (1). Razširitev in disekcija aorte sta vodilna vzroka umrljivosti bolnikov z Marfanovim sindromom, zato kirurška zamenjava razširjenega dela žile in vstavev umetne zaklopke znatno podaljšata pričakovano življenjsko dobo (2,3). Opisana rešitev ni brez zapletov; med drugim lahko sčasoma pride do stenoze umetne aortne zaklopke.

PRIKAZ PRIMERA

Pri 24-letni bolnici z znanim Marfanovim sindromom je leta 2011 prišlo do disekcije torakalne aorte tipa A. Uspešno so jo operirali po Bentallu in vstavili aortni vsadek z umetno biološko aortno zaklopko Carpentier-Edwards (Edwards Lifesciences, ZDA).

Leta 2015 se je pri bolnici pojavila dispneja ob večjem telesnem naporu, leta 2017 že ob manjšem (NYHA razred III). Ehokardiografija je pokazala degeneracijo umetne zaklopke s hudo aortno stenozo (srednji gradient skozi aortno zaklopko je znašal 76 mmHg). Z računalniškotomografsko angiografijo (CTA) so natančneje določili mesto najbolj izrazite zožitve, in sicer pod ravnilo lističev umetne zaklopke, pretežno v področju šiva med aorto in žilno protezo.

Ob upoštevanju želje bolnice, da ne želi ponovne sternotomije (kirurški pristop) ali prejemanja doživljenjskega antikoagulacijskega zdravljenja (mehanska zaklopka), smo se odločili za endovaskularno vstavev biološke aortne zaklopke v svetlino stare (*angl.* valve in valve).

Preko standardnega desnega transfemoralnega pristopa smo v področje najbolj izrazite zožitve kirurško vstavljene aortne zaklopke uspešno vstavili novo biološko zaklopko SAPIEN 3 (Edwards Lifesciences, ZDA). Še prej smo z napravo Spider (Medtronic, ZDA) pred embolijo prehodno zaščitili možganske arterije. Pooperativna ehokardiografija je potrdila dobro tesnjenje zaklopke ter znižanje srednjega gradienta skozi zaklopko na 27 mmHg. Pooperativnih zapletov ni bilo.

Ob kontrolnem pregledu mesec dni po vstavitvi je bolnica poročala o izboljšanju simptomov na NYHA med 0 in I. Štiri leta po vstavitvi je bila hemodinamska funkcija zaklopke še vedno nespremenjena.

RAZPRAVA IN ZAKLJUČKI

Vstavitev umetne zaklopke je uveljavljeno zdravljenje za razrešitev aortne stenoze pri bolnikih z Marfanovim sindromom. Prvi poseg je običajno kirurški, saj hkrati z zaklopko navadno vstavimo tudi žilno protezo, ki zamenja razširjen in/ali diseciran del aorte. Ob zmanjšanju hemodinamske funkcije prvotno vstavljene umetne zaklopke jo moramo kirurško ali endovaskularno zamenjati.

Pri bolnikih z dolgo preostalo pričakovano življenjsko dobo se (tako v primeru prvotne kot naknadne vstavitve) pogosto odločimo za mehanske umetne zaklopke. V primerjavi z biološkimi imajo daljše povprečno obdobje hemodinamsko brezhibnega delovanja, a zahtevajo doživljenjsko antikoagulacijsko zdravljenje, kar je za bolnike lahko zelo ovirajoče. V teh primerih se lahko odločimo za biološko zaklopko z zavedanjem, da jo bomo morali v prihodnosti nekoliko prej zamenjati.

Izsledki nedavne raziskave kažejo, da je v šestih letih po vstavitvi strukturno intaktnih 95,2 % endovaskularno vstavljenih zaklopk in le 76 % kirurško vstavljenih zaklopk (4). Endovaskularne biološke zaklopke so zato metoda izbire za zdravljenje tistih bolnikov z dolgo pričakovano življenjsko dobo, ki (še) ne želijo mehanske zaklopke.

Primer naše bolnice kaže, da je endovaskularno vstavljena biološka zaklopka lahko učinkovita, varna in v primerjavi s kirurškim pristopom trajnejša premostitvena možnost do točke, ko moramo s ponovno operacijo odstraniti dotedanje zaklopke, vstaviti mehansko zaklopko in preiti na doživljenjsko antikoagulacijsko zdravljenje.

Ključne besede: Marfanov sindrom, aortna stenoza, transkatetska vstavitev aortne zaklopke.

LITERATURA

1. Gott VL, Greene PS, Alejo DE, Cameron DE, Naftel DC, Miller DC, et al. Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1999;340:1307–13.
2. Biegel R, Siegel RJ, Kahlon RS, Jilalawi H, Cheng W, Makkar R. Transcatheter Aortic Valve Implantation for a Failed Bio-Bentall in Patients with Marfan Syndrome. *Cardiology* 2014;128:9–12.
3. Silverman DI, Burton KJ, Gray J, Bosner MS, Kouchoukos NT, Roman MJ, et al. Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1995;75:157–60.
4. Søndergaard L, Ihlemann N, Capodanno D, Jørgensen TH, Nissen H, Kjeldsen BJ, et al. Durability of Transcatheter and Surgical Bioprosthetic Aortic Valves in Patients at Lower Surgical Risk. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:546–53.

¹Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana;

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani;

³Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenija

URGENTNA PERKUTANA VSTAVITEV BIOLOŠKE AORTNE ZAKLOPKE V KIRURŠKO VSTAVLJENO DEGENERATIVNO SPREMENJENO BIOLOŠKO ZAKLOPKO OB PODPORI VENOARTERIJSKE ZUNAJTELESNE MEMBRANSKE OKSIGENACIJE IN INTRAAORTNE BALONSKÉ ČRPALKE PRI BOLNIKU V KARDIOGENEM ŠOKU – PRIKAZ PRIMERA

MATJAŽ BUNC^{1,2}, MARKO NOČ^{1,2}, KLEMEN STEBLOVNIK¹, MIHA ČERČEK^{1,2}, ČRT LANGEL³

UVOD

Transkatetrška vstavitev aortne zaklopke (TAVI) je učinkovit način zdravljenja izrazite aortne stenoze pri bolnikih z visokim in zmernim tveganjem za operacijo (1). Uporablja se tudi pri vstavitvi nove aortne zaklopke v degenerativno spremenjeno predhodno vstavljeno biološko aortno zaklopko (2).

Venoarterijska zunajtelesna membranska zaklopka (ECMO) in intraaortna balonska črpalka (IABP) sta obliki mehanske podpore pri hemodinamski nestabilnosti.

PRIKAZ PRIMERA

56-letni bolnik je bil leta 2019 sprejet na kardiološki oddelek zaradi simptomov srčnega popuščanja z dispnejo ob najmanjšem naporu (NYHA razred III).

Leta 1992 so mu zaradi prirojene aortne stenoze kirurško vstavili mehansko zaklopko, leta 2014 pa zaradi degeneracije zaklopke in anevrizme ascendentne aorte opravili operacijo po Bentallu z vstavitvijo nove mehanske zaklopke. To so leta 2015 zaradi endokarditisa zamenjali z biološko zaklopko, ki so jo leta 2017 zaradi hude aortne regurgitacije zamenjali z novo biološko zaklopko.

Leta 2019 smo pri obravnavi bolnika ugotovili hudo stenozo biološke zaklopke (srednji gradient čez zaklopko 44 mmHg), EF 20 % in zmerno pljučno hipertenzijo. Načrtovali smo še peto operacijo, ponovno po Bentallu. Zaradi visokega tveganja bolnišnične smrti po operaciji (EuroSCORE II > 10 %) in nizke bolnikove starosti smo začeli s postopkom uvrstitve na seznam za presaditev srca. Dvajseti dan hospitalizacije je prišlo do pljučnega edema in kardiogenega šoka. Uvedli smo mehansko predihavanje, vstavili intraaortno balonsko črpalko (IABP) ter

začeli z agresivnim zdravljenjem z vazopresornimi in inotropnimi zdravili. Kljub ukrepom je arterijski tlak postopno padal, odpovedovati so začeli ledvice in jetra, bolnik pa je potreboval celo kratkotrajno oživiljanje. Zaradi resne hemodinamske nestabilnosti smo se odločili za urgentno TAVI ob podpori ECMO.

Najprej smo kanulirali desno femoralno arterijo in veno ter zagnali napravo ECMO (Cardiohelp, Maquet, Rastatt, Nemčija). Nato smo začasno odstranili IABP. Po balonski predilataciji obstoječe biološke zaklopke smo uspešno vstavili novo biološko zaklopko Edwards Sapien 3 (Edwards Lifesciences, Irvine, ZDA) s premerom 26 mm. Ponovno smo vstavili IABP. Kmalu po posegu je prišlo do izrazitega hemodinamskega izboljšanja. Napravo ECMO smo odstranili 4 ure po zaključenem posegu, IABP pa naslednji dan. EF se je izboljšala na 30 %, srednji gradient čez zaklopko je bil 17 mmHg, izboljšali so se pljučna hipertenzija in delovanje ledvic ter jeter. Vstavili smo tudi CRT-D. Bolnik je bil 16 dni po vstavitvi biološke zaklopke z NYHA II, EF 46 %, srednjim gradientom čez zaklopko 20 mmHg in blago pljučno hipertenzijo odpuščen v domačo oskrbo. Uvrščen je bil na čakalni seznam za presaditev srca.

ZAKLJUČEK

Sicer redke raziskave o preventivni uporabi ECMO za hemodinamsko podporo zelo ogroženim bolnikom z opravljeno TAVI kažejo, da sta izid zdravljenja in preživetje primerljiva z neogroženimi bolniki s TAVI brez ECMO (3). Podatki kažejo tudi na bolj uspešno ukinjanje podpore z ECMO in daljše preživetje, če v vzdrževanje hemodinamike pri bolnikih v kardiogenem šoku vključimo IABP (4). Predstavljeni primer osvetljuje dejstvo, da je hkratna uporaba ECMO in IABP lahko celo predpogoj za izvedbo TAVI. Vprašanja o klinični indikaciji za uporabo ECMO pri bolnikih s TAVI ostajajo odprta. Pri akutnih hemodinamskih zapletih TAVI je uporaba ECMO lahko koristna, kdaj jo uporabiti preventivno, pa še ni dovolj raziskano.

Ključne besede: aortna zaklopka, zunajtelesna membranska oksigenacija, transkatetrna vstavitev aortne zaklopke, intraaortna balonska črpalka

LITERATURA

1. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2016;374: 1609–
2. Tam DY, Vo TX, Wijesundera HC, Dvir D, Friedrich JO, Fremes SE. Transcatheter valve-in-valve versus redo surgical aortic valve replacement for the treatment of degenerated bioprosthetic aortic valve: A systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018;92:1404–11.
3. Makdisi G, Makdisi PB, Wang IW. Use of extracorporeal membranous oxygenator in transcatheter aortic valve replacement. *Ann Transl Med* 2016; 4: 306.
4. Aso S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. The effect of intraaortic balloon pumping under venoarterial extracorporeal membrane oxygenation on mortality of cardiogenic patients: an analysis using a nationwide inpatient database. *Crit Care Med* 2016; 44: 1974–79.

BOLEČINA V PRSNEM KOŠU KOT IZOLIRANA KLINIČNA MANIFESTACIJA DISEMINIRANEGA PLAZMOCITOMA

***ROK BERNIK^{1,2}, *ALEKSANDRA PANIĆ^{1,2},
TEJA OBLAK², JANA BRGULJAN HITIJ^{1,2}**

UVOD

Diseminirani plazmocitom je klonška rakava bolezen krvi, ki nastane zaradi prekomerne proliferacije maligno spremenjenega limfocita B, usmerjenega v plazmatko. Najpogostejši in pogosto tudi prvi znak bolezni je bolečina v kosteh, pretežno aksialnega skeleta, ki se med drugim razvije zaradi povečane razgradnje kostnine in pojava patoloških zlomov. Pogosto ugotavljamo okužbe (pljučnice, okužbe sečil), anemijo in prizadetost ledvic ter klinične znake hiperkalcemije.

Prikazujemo primer bolnika z atipično bolečino v prsnem košu, ki je bila edina klinična manifestacija diseminiranega plazmocitoma.

PREDSTAVITEV PRIMERA

60-letni bolnik (s kronično astmo, kadilec) je bil maja 2020 obravnavan na Internistični prvi pomoči zaradi zbadajoče bolečine v prsnem košu v področju 4. do 5. rebra spredaj levo. Bolečina je bila stalna. Trajala je en teden in se umirila ob mirovanju, poslabšala pa ob premikanju, globokem vdihu in kašlju. V statusu razen palpatorno bolečega predela med spodnjimi rebri levo ni bilo posebnosti. Rentgensko slikanje (RTG) prsnega koša je pokazalo povečano srce. Zaradi blago povišane vrednosti NT proBNP so opravili še ultrazvočno (UZ) preiskavo srca, ki je bila v mejah normalnih vrednosti, bolnik pa je za izključitev ishemične bolezni srca prejel napotnico za kardiologa. Ob pregledu čez teden dni je bila bolečina prisotna le še minimalno. Zaradi zmerno visokega tveganja srčno-žilnih bolezni ga je kardiolog napotil na obremenitveno testiranje, UZ srca in razširjene laboratorijske preiskave. Slednje so bile v mejah normalnih vrednosti z izjemo povišane sedimentacije (47 mm/h). Avgusta 2020 se je ponovno pojavila bolečina, tokrat v predelu spodnjih reber na desni strani prsnega koša. Laboratorijski izvidi so pokazali blago makrocitno anemijo (Hb 118 g/L; PVE 102,4 fL), levkocitopenijo ($3,72 \times 10^9/L$), porast sedimentacije na 87 mm/h in patološki proteinogram seruma z vidnim monoklonskim zobcem v predelu beljakovinske frakcije beta (beta 1: 29,6 g/L; beta 2: 6,1 g/L). Po posvetu s hematologom so opravili še rentgensko plazmocitomsko serijo ter punkcijo in biopsijo kostnega mozga. Slikanje ni pokazalo znakov plazmocitomskih lezij, v preparatu kostnega mozga pa so našli več kot 80-odstotno infiltracijo s celicami diseminiranega plazmocitoma. Določili so tudi 3 % plazmatk, ki so izražale aberantni imunofenotip. Postavili so diagnozo diseminirani plazmocitom IgA

kapa brez ledvične in skeletne prizadetosti. Kontrolni proteinogram v naslednjem tednu je pokazal porast monoklonskega zobca, zato je hematolog takoj uvedel kemoterapevtsko zdravljenje po shemi VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon).

ZAKLJUČEK

Bolečina v prsnem košu je na ravni urgentne oskrbe med najpogostejše obravnavanimi simptomi. Izključiti moramo akutna, življenje ogrožajoča stanja, kot so akutni koronarni sindrom, pljučna embolija, perikarditis, disekcija aorte idr. Vzrok atipične prsne bolečine je največkrat kostno-mišični, v več kot 50 % pa bolečina spontano mine. Pri diseminiranem plazmocitomu je bolečina v prsnem košu redko izoliran simptom bolezni, še redkeje pa so odsotni tudi rentgenski znaki prizadetosti skeleta. Vsekakor je ob nediferencirani in dlje trajajoči atipični bolečini na ravni reber potrebno opraviti nekatere dodatne preiskave (RTG reber, razširjene laboratorijske preiskave idr.) in posumiti tudi na rakave bolezni, npr. plazmocitom, kot v opisanem primeru.

Ključne besede: bolečina v prsnem košu, diseminirani plazmocitom, paraproteinemija, bolečina zaradi maligne bolezni.

**Prvo avtorstvo si delita Aleksandra Panić in Rok Bernik.*

RAZVOJ ANEVRIZME ASCENDENTNE AORTE PRI BOLNIKU Z NEZDRAVLJENO IDIOPATSKO RETROPERITONEALNO FIBROZO

ROK HERMAN^{1,2}, ANDREJ JURETIČ²

UVOD

Anevrizmatško razširjenje ascendentne aorte je najpogostejše povezano z degenerativnimi procesi v sklopu aterosklerotične žilne bolezni, vezivnotkivnimi boleznimi (Marfanov sindrom, Ehlers-Danlosov sindrom), travmo, bikuspidno aortno zaklopko in aortitisi v sklopu sistemskih vnetnih bolezni (gigantocelični arteritis, Takayasujev arteritis, ankilozirajoči spondilitis, revmatoidni artritis).

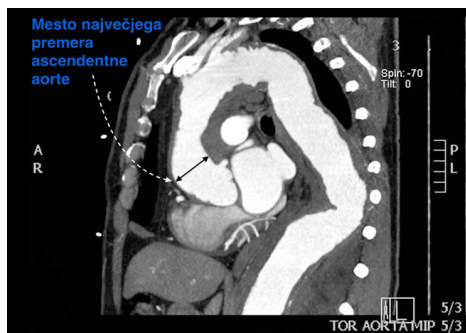
Idiopatska retroperitonealna fibroza (IRF) je redka bolezen, za katero je značilno proliferiranje vezivnega tkiva z vnetnim procesom v periaortalnem prostoru. Glavni simptomi so nespecifična bolečina, obstruktivna nefropatija in konstitucionalni simptomi kroničnega vnetja. Pri IRF je v večini primerov prisoten periaortitis trebušne aorte, včasih tudi z anevrizmatskim razširjenjem. V tretjini primerov periaortitis sega v področje prsne aorte. Anevrizmatške razširitve ascendentne aorte so redke.

PRIKAZ PRIMERA

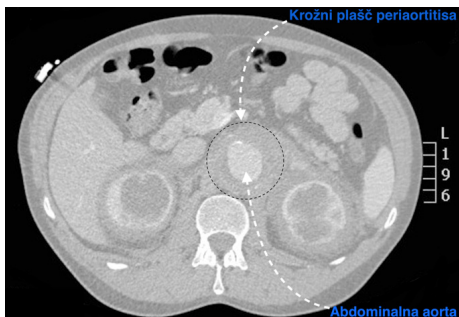
56-letnemu bolniku so na CT preiskavi prsnega koša slučajno ugotovili anevrizmo ascendentne aorte. Za nadaljnjo obravnavo je bil sprejet na Klinični oddelek za žilne bolezni (KOŽB) UKC Ljubljana. Bolniku so leta 2009 diagnosticirali IRF. Ugotovili so fibrotične mase v periaortalnem prostoru trebušne aorte brez znakov obstrukcije urotrakta. Prehodno je bil zdravljen s tamoksifenom (zdravljenje z metilprednizolonom je zavrnil), ki ga je nato sam opustil. Ob zadnjem pregledu leta 2014 ni bilo znakov napredovanja fibrotičnih mas. Na CT so bili prisotni znaki periaortitisa, a brez anevrizmatskih razširitev.

Opravili smo CT-angiografijo prsne in trebušne aorte, ki je pokazala anevrizmatško razširitev ascendentne aorte (maksimalni premer 6,0 cm) in trebušne aorte (maksimalni premer 4,5 cm); tudi v drugih segmentih je bila aorta nekoliko razširjena. V celotnem poteku je aorto obdajal krožni plašč periaortitisa (premer 1,0–1,5 cm).

Po posvetu več specialistov smo odločili za uvedbo zdravljenja z metilprednizolonom in rituksimabom na KO za revmatologijo. Po umiritvi vnetnega procesa je predvideno kirurško zdravljenje anevrizme prsne aorte.



Slika 1. CT-angiografija v celotnem poteku razširjene aorte – sagitalna ravnina.



Slika 2. CT-angiografija trebušne aorte, obdane s krožnim plaščem periaortitisa – transverzalna ravnina.

RAZPRAVA IN ZAKLJUČEK

1. **Povezava med trebušno aorto in IRF.** Etiologija IRF še ni dokončno pojasnjena. Pomembno je vedeti, da gre za obliko kroničnega periaortitisa, ki je najverjetneje posledica prekomernega vnetnega odziva na antigene aterosklerotičnih plakov. Vnetje se s periaortega področja širi v okolico, kjer povzroča značilne fibrotične mase.
2. **Dvojni namen zdravljenja IRF.** Z zdravljenjem vplivamo tako na fibrotične mase kot tudi na periaortitis. Opustitev zdravljenja lahko povzroči napredovanje fibrotičnih mas z obstrukcijo urotrakta ali napredovanje periaortitisa z nastankom anevrizem aorte ali oboje.
3. **Klinično sporočilo.** Periaortitis v sklopu IRF se v tretjini primerov razširi v prsno aorto, lahko tudi v ascendentno aorto. Pri bolnikih z IRF je priporočljivo natančno spremljanje sprememb na trebušni aorti in prsni aorti. Opustitev zdravljenja lahko vodi v razvoj ogrožujočih anevrizmatskih razširjenj.

Ključne besede: idiopatska retroperitonealna fibroza, anevrizma aorte, kronični periaortitis.

PELVIČNI KONGESTIVNI SINDROM – POGOSTO DOLGA POT DO DIAGNOZE

ROK HERMAN^{1,2}, NATAŠA KOKALJ²

UVOD

Kronična pelvična bolečina je po definiciji bolečina v spodnjem delu trebuha oz. mali medenici, ki traja več kot 6 mesecev. Vzroki so številni in raznoliki. Relativno redek vzrok je pelvični kongestivni sindrom, ki ga pogosto predolgo ne prepoznamo.

PRIKAZ PRIMERA

36-letna gospa, po treh uspešnih porodih, je leto dni po zadnjem porodu postopno pričela čutiti bolečino v predelu male medenice. Bolečina se je stopnjevala in trajala približno 9 mesecev. Prisotna je bila stalno. Poslabšala se je med sedenjem in izboljšala med hojo, izrazita je bila med menstruacijo in ob spolnih odnosih.

Diagnostični postopek. Z ginekološkim pregledom so ugotovili teratom levega jajčnika in ga odstranili z laparoskopsko operacijo, a izboljšanja ni bilo. Ultrazvočna (UZ) preiskava trebuha in male medenice ni pokazala sprememb. Izključili smo vnetno revmatično prizadetost lumbosakralne hrbtenice ter tudi spremembe na torakalni in lumbosakralni hrbtenici ter na kosteh medenice in kolkov. Kolonoskopija prav tako ni pokazala sprememb. Infektolog in psihiater nista ugotovila posebnosti. V protibolečinski ambulanti so bolnici dali blokado v sakroiliakalna sklepa, a se stanje ni izboljšalo.

Zatem je ginekolog je opravil diagnostično laparoskopijo in opazil povečan venski žilni pletež jajčnikov. V angiološki ambulanti so na podlagi tipične anamneze in ugotovljenih razširjenih ven v medenici postavili sum na pelvični kongestivni sindrom. Čez mesec dni so opravili venografijo male medenice in prepoznali obsežen pletež ven z več odvodnimi venami proti levi ledvični veni. Venski pletež so uspešno endoskopsko embolizirali in ga povsem odstranili iz obtoka. Mesec in pol po posegu gospa navaja zmanjšanje bolečine na tretjino začetne.

Razpravljanje. Pelvični kongestivni sindrom je posledica venskega popuščanja na ravni notranje iliakalne vene, ovarijske vene ali obeh, ki privede do retrogradnega pretoka in pojava varic. Diagnozo postavimo z magnetnoresonančno angiografijo (MRA) ali venografijo ven male medenice. Vidimo večji premer ovarijske vene, retrogradni pretok po ovarijskih ali pelvičnih venah, prisotnost številnih tortuoznih kolateral pelvičnih ven in upočasnjeno izplavljanje kontrastnega sredstva. Etiologija ni povsem razjasnjena, pomembni so predvsem hormonski in mehanski dejavniki, povezani z nosečnostjo. Praviloma so prizadete mlajše ženske po več porodih. Bolečina se značilno pojavi nekaj mesecev po tretjem ali kasnejšem porodu. Je nespecifična, umeščena na celotni mali medenici in včasih bolj izrazita v spodnjem delu hrbtenice. Praviloma se poslabša ob sedenju, spolnih odnosih in menstruaciji. Uspešna metoda zdravljenja je perkutana

embolizacija pelvičnih ven. Če nismo izključili vseh varikoznih ven in bolečina ne izzveni, moramo embolizacijo ponoviti.

ZAKLJUČEK

Pri mladi ženski s kronično pelvično bolečino, ki je večkrat rodila ter se ji bolečina poslabša ob sedenju, spolnih odnosih in med menstruacijo, moramo pomisliti na pelvični kongestivni sindrom, saj ga lahko učinkovito zdravimo.

Ključne besede: pelvična bolečina, kronična bolečina, pelvični kongestivni sindrom, vensko popuščanje.

SINDROM POEMS

JURE TRŠAN^{1,3}, SAMO ZVER^{1,2}, MATIJA CEVC³, ZLATKO FRAS^{1,3}

IZHODIŠČE

Sindrom POEMS je redka paraneoplastična bolezen. Za diagnozo so potrebni poliradikulonevropatija, rakav klon plazmatk, vsaj eno od treh glavnih (*major*) meril (Castlemanova bolezen, sklerotične lezije skeleta, povišan žilni rastni dejavnik (*angl.* vascular endothelial growth factor, VEGF) in vsaj eno od šestih pomožnih (*minor*) meril (organomegalija, zastajanje tekočine, endokrinopatija, kožne spremembe, papiloedem, trombocitoza/policitemija). Osrednjo vlogo pri razvoju bolezni imata klon plazmatk in pospešeno nastajanje vnetnih citokinov. Pomemben je predvsem citokin VEGF, ki spodbuja angiogenezo, povečuje žilno prepustnost in vpliva na osteogenezo. Koncentracija VEGF v krvi je pomemben prognostični dejavnik, korelira z aktivnostjo bolezni in je kazalnik učinkovitosti zdravljenja. Simptomi sindroma POEMS se navadno začnejo po 50. letu starosti in so 2,5-krat pogostejši pri moških. Razširjenost (prevalenca) in pojavnost (incidenca) bolezni nista znani, a bolezen pogosteje zasledijo na Japonskem in Kitajskem.

PRIKAZ KLINIČNEGA PRIMERA

74-letni gospod z dotlej znano arterijsko hipertenzijo, srčnim popuščanjem, sladkorno boleznijo tipa 2, kronično ledvično boleznijo stopenj III/IV je bil sprejet preko KOŽB ambulantne zaradi poslabšanja srčnega popuščanja in atrijske undulacije z bradikardnim odgovorom ob variabilnem bloku.

Gospod je bil v ambulantni orientiran in pogovorljiv, a izrazito oslabel in nepomičen. Ob pregledu so izstopali napet, palpatorno mehak in neboleč trebuh, močno dvignjen nad raven prsnega koša, zmerni pretibialni edemi in rdečkast izpuščaj na golenih z majhnimi ulceracijami. Na KOŽB so pričeli z zdravljenjem srčnega popuščanja z diuretiki in inotropno podporo. Zaradi atrijske fibrilacije z bradikardnim odgovorom je konziliarni aritmolog indiciral vstavev srčnega spodbujevalnika s stimulacijo Hisovega snopa.

Junija 2019 so pri gospodu ugotovili simetrično senzorično-motorično polinevropatijo s komponentami demielinizacije na spodnjih udih ter znake kronične radikularne okvare na levem zgornjem udu in obeh spodnjih udih. V preteklosti je bil že dvakrat operiran na hrbtenici zaradi stenozaantnih sprememb cervikalno in lumbalno. Zadnjih nekaj mesecev je gospod na udih, predvsem na golenih, opazal mehurje, ulceracije in izrazite rdečkaste izpuščaje. Na sluznicah podobnih sprememb ni zasledil. Zaradi številnih nepojasnjenih simptomov in znakov so opravili razširjeno diagnosticiranje. Biopsija kože in serološke preiskave so potrdile bulozni pemfigus. Ultrazvočna preiskava trebuha je pokazala hepatosplenomegalijo in večji ascites. Pri gospodu so ugotovili tudi hipotireozo, najverjetneje posledico kroničnega avtoimunskega tiroiditisa.

Zaradi kopičenja simptomov in znakov smo posumili na sindrom POEMS. Opravili smo PET CT, ki sklerotičnih sprememb kosti ali sumljivih sprememb bezgavk (Castlemanova bolezen), ki bi nadalje potrdile diagnozo sindroma POEMS, ni zasledil. Proteinogram beljakovin seruma je pokazal povišane vrednosti prostih lahkih verig *kappa* (117 mg/L) in *lambda* (39,40 mg/L) ter povišano razmerje *kappa/lambda* (2,97). Punkcija kostnega mozga je potrdila plazmocelično diskrazijo z 10-odstotnim deležem klona plazmatk, restrikcijo lahkih verig *kappa* in odsotnostjo kopičenja drugih inorodnih celic brez elementov MDS. Za dokončno potrditev diagnoze sindrom POEMS bomo v tujino poslali kri za določitev ravni VEGF, saj preiskave v Sloveniji ni mogoče opraviti.

Hematolog je indiciral zdravljenje sindroma POEMS z deksametazonom in iksazomibom. Splošno stanje in polinevropatija sta se pri bolniku začela hitro izboljševati, kožni izpuščaji so se umirili. Kmalu je bil gospod v primernem stanju za rehabilitacijo na URI Soča, kjer je ponovno shodil. Po treh krogih zdravljenja je paraprotein (presežek PLV *kappa*) v krvi izginil, kar dobro sovпада z izrazitim izboljšanjem motoričnega kliničnega stanja. Bolnik nadaljuje z vzdrževalnim zdravljenjem z iksazomibom v 14-dnevnih intervalih.

Ključne besede: sindrom POEMS, VEGF, polinevropatija, plazmatke, paraneoplastični sindrom.

PRIMER BOLNIKA, KI JE ODVAJAL PRIBLIŽNO 70 URATNIH KAMNOV NA MESEC

KATJA BEVC, ANDREJ ŠKOBERNE

UVOD

Ledvični kamni se pojavijo, ko minerali ali soli v seču kristalizirajo. Nastanejo lahko v ledvicah ali v sečnem mehurju. Razlikujemo idiopatske oblike ledvičnih kamnov, ki nastanejo iz neznanega vzroka in zahtevajo zgolj spremljanje in simptomatsko zdravljenje, ter ledvične kamne, ki so posledica presnovnih motenj in jih zato lahko zdravimo vzročno, s čimer preprečimo njihovo nastajanje.

KLINIČNI PRIMER

64-letni bolnik Č. N. s hiperlipidemijo in arterijsko hipertenzijo je prišel na pregled zaradi težav z ledvičnimi kamni. Pred 25 leti se mu je ob enkratnem napadu ledvičnih kamnov kamen zagostil v sečevodu. Od tedaj težav praktično ni več ni imel, vse do 10 mesecev pred pregledom, ko so se ponovno pojavile ledvene bolečine. Na preglednem rentgenskem (RTG) posnetku v predelu ledvic in drugje v poteku urotrakta ni bilo videti senc, zato so opravili tudi CT-urografijo, ki je pokazala maso kamnov na zadnji steni mehurja (1,5 cm debela hiperdenzna plast, ki tvori raven) in kamne v manjšem divertiklu mehurja levo dorzalno. V votlem sistemu ledvic in sečevodih kamnov ni bilo. Gospod je na pregled prinesel približno 40 kamnov velikosti 1 mm, ki jih je spontano izločil. Ocenjuje, da je to le desetina kamnov, ki jih je izločil v zadnjih 6 mesecih (torej v povprečju 70 kamnov na mesec). Hujših ledvenih bolečin od zadnjega napada ni imel, še vedno pa je imel težave s pogostim odvajanjem ledvičnih kamnov. Curek urina je bil dober, razen ko je odvajal kamne preko sečnice. Že nekaj let hodi ponoči 2- do 3-krat na vodo, pekočih mikcij pa ni imel nikoli. Povišano temperaturo, hujšanje in nočno znojenje je zanikal, prav tako ni opazil krvave vode. Laboratorijski izvidi so pokazali, da so kamni sestavljeni iz urata, kar je v skladu z RTG izvidom, na katerem kamnov ni bilo videti, medtem ko so bili na nativnem posnetku CT jasno razvidni. Glavni vzrok uratnih kamnov je kronično nizka vrednost pH urina, ki je pogosto povezana s prehrano, bogato z beljakovinami, lahko pa gre tudi za genetsko nagnjenost. Gospodu Č. N. smo predlagali dieto z manj mesa in mesnih izdelkov ter zdravljenje s kalijevim citratom (1 + 1 + 2 merice). Zdravilo so priložili lističi za določanje vrednosti pH urina. Želena vrednost pH v prvi fazi zdravljenja je 7,0–7,5. Kalijev citrat je zdravilo, ki se v Krebsovem ciklu presnovi do bikarbonatnega iona, s čimer alkalizira urin in tako raztopi uratne kamne. Od uvedbe kalijevega citrata bolnik Č. N. ni izločil več nobenega kamna, prav tako kamnov ni bilo videti na kontrolnem CT posnetku.

ZAKLJUČEK

Uratni kamni so redka vrsta kamnov, ki jih lahko povsem pozdravimo z ustrezno prehrano in spremembo vrednosti pH urina. Zato je pomembno, da pred začetkom zdravljenja določimo sestavo kamna in tudi morebitne spremembe v sestavi urina.

Ključne besede: uratni kamni, kalijev citrat, pH urina.

KLINIČNI PRIMER BOLNICE Z ZNOTRAJLOBANJSKO KRVAVITVIJO OB REZISTENTNI RENOVASKULARNI HIPERTENZIJI

**NASTJA MEGLEN^{1,2}, AMELA KABAKLIĆ²,
JUDITA KNEZ², JANA BRGULJAN HITIJ^{1,2}**

UVOD

Med bolniki z arterijsko hipertenzijo (AH) ima 5–10 % bolnikov sekundarno obliko bolezni, njihov delež pa je med bolniki z rezistentno AH še višji. Ledvičnožilna hipertenzija (RVH) je eden od pogostejših vzrokov sekundarne hipertenzije. Navadno je posledica aterosklerotičnih zožitev ene ali obeh ledvičnih arterij (RA) ali njunih vej. Posledična slabša prekrvljenost ledvic z aktivacijo sistema renin-angiotenzin-aldosteron vodi v razvoj ishemične nefropatije in težko vodljive hipertenzije ter v akutne srčne in možganskožilne dogodke. Zdravljenje prve izbire bolnikov z aterosklerotično RVH je medikamentozno in vključuje antihipertenzive, acetilsalicilno kislino in statin. V redkih primerih, ko bolezen ne moremo nadzorovati z zdravili, se lahko odločimo za perkutano transluminalno angioplastiko ledvičnih arterij (PTRA).

KLINIČNI PRIMER

71-letno bolnico smo sprejeli po akutni intracerebralni krvavitvi ob visokem krvnem tlaku (KT). Hipertenzija kljub pettirnemu zdravljenju ni bila urejena.

Bolnici so ledvičnožilno hipertenzijo diagnosticirali 5 let pred tokratnim sprejemom, ko je bila hospitalizirana zaradi hipertenzivne krize z encefalopatijo, retinopatijo in akutno ledvično odpovedjo. Takrat so ultrazvočno ugotovili kronično spremenjeno, zmanjšano desno ledvico in normalno morfologijo leve ledvice. CT-angiografija je pokazala subtotalno zožitev aorte s prehodnima RA, kar je potrdila tudi doplerska preiskava. Odločili so se za zdravljenje z zdravili, a je bil ob kontrolnih pregledih krvni tlak vztrajno previsok. Leta 2017 je gospa prvič utrpela manjšo znotrajlobanjsko krvavitev.

Ob sprejemu na KO za hipertenzijo je bil kljub pettirnemu zdravljenju KT 182/84mmHg, raven kreatinina v serumu pa 250µmol/l. Dodatno smo zvišali odmerke antihipertenzivnih zdravil in dodali nitroglicerinski obliž. Celodnevno spremljanje je pokazalo povprečno vrednost KT 160/67mmHg (podnevi 159/66mmHg, ponoči 163/68mmHg). UZ preiskava trebuha je pokazala še ohranjen parenhim leve ledvice, doplerska preiskava pa zaradi slabe preglednosti ni uspela v celoti. CT-angiografija je tokrat ob že znani zožitvi abdominalne aorte pokazala še subtotalno zožitev leve RA in popolno okluzijo desne RA. Zaradi izčrpanih

možnosti zdravljenja z zdravili in resnih zapletov rezistentne AH so z aksilarnim pristopom opravili PTRa leve RA z vstavitvijo stent-grafta. V dnevih po posegu se je pričelo delovanje ledvic izboljševati, odmerke antihipertenzivnih zdravil pa smo znižali.

Dva meseca po opravljeni PTRa je bila vrednost kreatinina 133 $\mu\text{mol/L}$, celodnevno spremljanje KT pa je pokazalo urejene vrednosti s povprečjem 135/75 mmHg (podnevi 133/75 mmHg, ponoči 136/76 mmHg).

ZAKLJUČEK

V primeru neuspešnosti medikamentoznega zdravljenja aterosklerotične RVH z zapleti, kot so ponavljajoči se pljučni edemi, možganske krvavitve ali hitro slabšanje ledvičnega delovanja, je potrebna presoja o zdravljenju s PTRa, ki lahko pomembno prispeva k ureditvi KT in preprečevanju zapletov neurejene hipertenzije.

Ključne besede: ledvičnožilna hipertenzija, zožitev ledvičnih arterij, angioplastika.

LITERATURA

1. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who and how to screen? *Eur Heart J* 2014;35:1245-54.
2. Bavishi C, de Leeuw PW, Messerli FH. Atherosclerotic renal artery stenosis and hypertension: pragmatism, pitfalls and perspectives. *Am J Med* 2016;129:635.e5-635.e14.
3. Lindič J, Kovač D, Kveder R, Malovrh M, Pajek J, Aleš Rigler A, Škoberne A. Bolezni ledvic. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Slovensko nefrološko društvo; Univerzitetni klinični center, Klinični oddelek za nefrologijo; 2014. p. 323–33.

TERAPEVTSKI CENTRALNI VENSKI KATETER PO NESREČI, A BREZ ZAPLETOV VSTAVLJEN V RENALNO VENO PRESAJENE LEDVICE

KATJA BEVC, ANDREJ ŠKOBERNE

UVOD

Centralni venski kateter je cevka, ki jo vstavimo v eno od velikih ven na vratu, nadlaktu ali v dimljah, ki vodijo kri neposredno do srca. Namenjena je dovajanju tekočin, zdravil in hrane ter hkrati omogoča hemodinamski nadzor bolnikovega stanja.

KLINIČNI PRIMER

72-letna bolnica T. V. po drugi presaditvi ledvice leta 2007, s slabo urejeno sladkorno boleznijo in diabetično okvaro lastnih ledvic ter z ishemično boleznijo srca in srčnim popuščanjem je bila sprejeta na KO za nefrologijo zaradi akutne dihalne insuficience s hipervolemijo ob odpovedi peroralnega diuretičnega zdravljenja. V zadnjem mesecu in pol je njena telesna teža porasla za več kot 10 kg. Vidni so bili polne vratne vene in obsežen edem spodnjih udov. Ob sprejemu je potrebovala dodatek kisika v vdihanem zraku. Uvedli smo tudi parenteralni diuretik. Opravila je rentgensko slikanje prsnega koša (RTG pc.) in ultrazvočno preiskavo (UZ) trebuha. Izvidi so kazali na obojestransko srčno popuščanje. UZ preiskava srca je pokazala hipertenzivno bolezen srca s področnimi motnjami krčljivosti ob sicer normalnem iztisnem deležu levega prekata in zmerno diastolično disfunkcijo. Med bolnišničnim zdravljenjem je postala febrilna, iz hemokultur pa je poraslo več bakterij. Najverjetnejši izvor sta bila rana in absces na koži po odstranitvi venske kanile. Po dveh dneh antibiotičnega zdravljenja se je stanje ponovno poslabšalo z znaki sepse s hipotenzijo in iztirjeno sladkorno boleznijo. Urgentno smo v desno femoralno veno vstavili centralni venski kateter (CVK). Ob vstavitvi žice te ni bilo mogoče vstaviti tako globoko, kot je običajno, a smo kateter kljub temu vstavili brez upora. Delovanje katetra je bilo ves čas vstavitve brezhibno in brez zapletov. Iz hemokultur je porasla bakterija *Pseudomonas aeruginosa*, odporna na vse testirane antibiotike, razen na kolistin. Ob sicer ugodnem kliničnem odgovoru in negativnih rezultatih hemokultur se je pričelo slabšati delovanje presadka z oligurijo, najverjetneje zaradi toksičnosti kolistina. Zato je bolnica prehodno potrebovala hemodializo. Štirinajst dni po vstavitvi CVK smo zaradi suma na ileus opravili nativno rentgensko slikanje trebušne votline in posumili, da je terapevtski kateter vstavljen v renalno veno presadka. Z naknadnim slikanjem z uporabo kontrasta smo sum napačne lokacije konice katetra potrdili. Interventni radiolog je pod diaskopsko kontrolo CVK brez zapletov zamenjal in vstavil novega desno femoralno, s konico v spodnji votli veni.

ZAKLJUČEK

Pri bolnikih s presajeno ledvico moramo pomisliti na možnost, da kateter, vstavljen v femoralno veno na isti strani, kot je presajena ledvica, lahko zaide v renalno veno presajene ledvice, ki je praviloma anastomozirana na zunanjo iliakalno veno. Če vstavev CVK v femoralno veno pri bolniku s presajeno ledvico ne poteka povsem brez težav, predlagamo, da pravilnost lege katetra potrdimo z rentgenskim slikanjem. Če konica katetra ne leži na primernem mestu v spodnji votli veni, moramo položaj katetra popraviti. Po našem védenju gre za prvi opisani primer vstavitve konice CVK v renalno veno presajene ledvice.

Ključne besede: centralni venski kateter, RTG slikanje, presajena ledvica, renalna vena.

POMEN PET-CT S HOLINOM PRI DIAGNOSTICIRANJU PRIMARNEGA NORMOKALCEMIČNEGA HIPERPARATIROIDIZMA Z NORMALNIMI VREDNOSTMI PARATHORMONA

KATJA BEVC^{1,2}, ANDREJ ŠKOBERNE^{1,2}, LUKA LEŽAIČ³

UVOD

Primarni hiperparatiroidizem je endokrina bolezen, za katero so značilne visoke serumske koncentracije intaktnega paratiroidnega hormona (iPTH) in povišane vrednosti serumskega kalcija. V zadnjem času ugotavljajo, da je v začetku bolezni vrednost serumskega kalcija še v normalnih mejah, kar imenujemo normokalcemični hiperparatiroidizem. Predstavljamo klinični primer bolnice s ponavljajočimi se ledvičnimi kamni, pri kateri smo s PET-CT s holinom dokazali adenom obščitnice kljub še normalnim vrednostim iPTH in kalcija.

KLINIČNI PRIMER

49-letna bolnica je prišla na pregled zaradi hudih težav z ledvičnimi kamni. V družini je imela tudi mama ledvične kamne, drugi sorodniki pa ledvičnih bolezni niso imeli. Prvi napad ledvičnih kamnov je utrpela leta 2014 na desni strani, takrat je bila potrebna tudi ureterorenoskopija. Od tedaj pravega napada ledvičnih kamnov ni več doživela in tudi ni potrebovala dodatnih uroloških posegov. Decembra 2016 je opravila ultrazvočno (UZ) preiskavo, ki je v desnem votlem sistemu pokazala kamen velikosti 8 mm, ki je tedaj povzročil tudi obstrukcijo. Februarja 2017 je preiskavo ponovila. Viden je bil 1 cm velik kamen v desni ledvici, ki ni povzročal obstrukcije, levo pa dodaten kamen velikosti 9 mm. Bolnica je opažala blažje kolike po redni jutranji telovadbi, zato so bile tudi bolečine relativno pogoste. Posebnosti pri prehrani ni navajala, saj je jedla bolj ali manj vsa živila. Tudi težav s kostmi ni imela. Na vodo je hodila redno in brez težav, ponoči urina ni odvajala. Zaradi ponavljajočih se ledvičnih kamnov je bila napotena na metabolno obravnavo, pri kateri smo ugotovili vrednost iPTH v še normalnem območju, a na zgornji meji (64 ng/l), in fosfat na spodnji meji (0,88 mmol/l). Kalcij je bil v mejah normale (2,27 mmol/l), v 24-urnem urinu pa relativno visok (6,1 mmol/dan). Za zdravljenje kamnov smo predpisali indapamid v odmerku 1,5 mg zjutraj. Kljub temu je čez 2 meseca ponovno imela ledvične kolike in izločila en kamen. V redno zdravljenje smo uvedli še kalijev citrat. Ob kontrolnem pregledu čez eno leto so izvidi pokazali še vedno normalno vrednost serumskega kalcija (2,57 mmol/l), hkrati je bil v 24-urnem urinu kalcij izjemno visok kljub jemanju indapamida (12,2 mmol/dan). Zaradi suma na prikriti primarni hiperparatiroidizem smo opravili UZ preiskavo vratu in preiskavo PET-CT s holinom, ki je

pokazala hiperfunkcijsko obščitnico za zgornjim polom desnega ščitničnega režnja, medtem ko UZ preiskava ni pokazala povečanih obščitnic. Zaradi primarnega hiperparatiroidizma, ki povzroča težave s hiperkalciurijo in ponavljanjem ledvičnih kamnov, je bila indicirana odstranitev povečane obščitnice. Histološka preiskava je potrdila prisotnost adenoma obščitnice. Ob zadnjem pregledu sta bili vrednost i-PTH 31 in vrednost kalcija 2,1, zato je po operaciji z zdravljenjem prenehala.

ZAKLJUČEK

PET-CT s 18F-fluoroholinom ima lahko pomembno vlogo pri odkrivanju paratiroidnih adenomov, zlasti če sta koncentraciji parathormona in kalcija v krvi na zgornji meji, a še vedno v mejah normale. Mehanizem je v povečanem metabolizmu adenoma, ki vodi v večji privzem holina v celice. V celicah ga holin kinaze fosforilirajo v fosfatidilholin in mu onemogočijo izhod. Tako se 18F-fluoroholin kopiči v celicah adenoma in ga označi.

Ključne besede: primarni hiperparatiroidizem, iPTH, PET-CT, 18F-fluoroholin.

ENDOKRINI NEŽELENI POJAVI OB IMUNOMODULATORNEM ZDRAVLJENJU RAKA

URŠKA PERC^{1,2}, ŠPELA VOLČANŠEK²,
DRAŽENKA PONGRAC BARLOVIČ^{1,2}

IZHODIŠČE

Imunomodulatorna zdravila vse pogosteje uporabljamo na vseh področjih medicine. V onkologiji se uveljavlja zdravljenje s t. i. inhibitorji imunskih kontrolnih točk, ki so povezani z nastankom avtoimunske sladkorne bolezni. Ne vpletajo se v mehanizme inzulinske rezistence oziroma citokinski odziv, kot je znano za kortikosteroide, temveč zavirajo negativne imunske kontrolne točke in povzročajo hudo pomanjkanje inzulina. Klinična slika je podobna novonastali sladkorni bolezni tipa 1, lahko pa se kaže kot poslabšanje obstoječe sladkorne bolezni tipa 2. Za iznajdbo teh zdravil je bila leta 2018 podeljena Nobelova nagrada. Mednje uvrščamo tudi cemiplimab (*angl.* Programmed Cell Death 1, PDL-1), ki ga lahko uporabljamo pri zdravljenju kožnega in pljučnega raka.

PRIKAZ PRIMERA

69-letni moški se zaradi sladkorne bolezni tipa 2 zdravi od leta 2001. Pred enim letom smo z intenziviranega inzulinskega zdravljenja prešli na kombinirano zdravljenje z bazalnim inzulinom in GLP-1 agonistom v eni izmed komercialnih fiksni kombinacij. Z omenjenim načinom zdravljenja je dosegel dobro ureditev glikemije z nizkimi postprandialnimi koncentracijami glukoze.

Bolniku so aprila 2020 odkrili lokalno napredovali ploščatocelični kožni karcinom z zasevki na levem nadlaktu in uvedli sistemsko zdravljenje prvega reda z imunoterapijo s cemiplimabom. Od uvedbe cemiplimaba je opazil večja nihanja glikemije, ponovno se je pojavila tudi potreba po kratkodelujočem inzulinu pred obroki, hipoglikemije pa so postale pogostejše. Telesna teža je ostala stabilna.

Laboratorijski izvidi - pred uvedbo cemiplimaba: HbA1c 7,2 %; 55 mmol/mol

- po uvedbi cemiplimaba: HbA1c 8,3 %; 67 mmol/mol

Onkologi so se odločili za določanje ščitničnih avtoprotiteles, a niso bila prisotna. Bolnika smo v diabetološki ambulantni KOEDPB UKC Ljubljana napotili na odvzem C-peptida in avtoprotiteles za sladkorno bolezen, s katerimi bi potrdili novo, tj. dodatno etiologijo sladkorne bolezni, saj se pri približno 70 % bolnikov pojavijo avtoprotitelesa, značilna za sladkorno bolezen tipa 1.

ZAKLJUČEK

Porast koncentracije HbA1c ter večjo glikemično variabilnost in potrebo po kritju obrokov z inzulinom, predvsem pa spremembo fenotipa sladkorne bolezni, pripisujemo zdravljenju s cemiplimabom, ki povzroča avtoimunske komponente sladkorne bolezni. Tako je oseba s sladkorno boleznijo tipa 2 razvila dodatno komponento z betaceličnim propadom imunske pogojene hiperglikemije. Hkrati lahko ob uvedbi zdravil, ki se vpletajo v imunosupresivno mikrokolje, pričakujemo pojav drugih avtoimunskih bolezni, npr. tiroiditisa, hipofizitisa in adrenalitisa. Disregulacija T-celičnega odziva v trebušni slinavki ima lahko fulminanten potek s ketoacidozo. Zato je potrebno kontinuirano izobraževanje internistov tudi o vseh novjših vrstah zdravljenja s področja onkologije in imunomodulatornega zdravljenja.

Ključne besede: imunomodulatorno zdravljenje, sladkorna bolezen, cemiplimab, glikemična variabilnost, avtoimunske bolezni.

¹Univerzitetni klinični center Ljubljana; ²Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana; ³Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; ⁴Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

ATIPIČNI ADENOM NADLEDVIČNE ŽLEZE – ZGODBA S SREČNIM KONCEM (PRIKAZ KLINIČNEGA PRIMERA)

VALERIJA OBLAK¹, PETER POPOVIČ^{2,3}, TOMAŽ KOCJAN^{3,4}

IZHODIŠČE

Incidentalomi nadledvičnih žlez so zelo pogosti tumorji nadledvičnih žlez, ki jih odkrijemo naključno s slikovnimi preiskavami pri diagnosticiranju drugih kliničnih stanj. Incidentalom je benigni, če je na CT homogen, manjši od 4 cm in bogat z maščobo (≤ 10 Hounsfieldovih enot (HE)). Če je tumor večji, nehomogen in vsebuje manj maščobe (> 20 HE), je sumljiv za karcinom skorje nadledvične žleze, ki ima zelo slabo prognozo. Podoben izgled na CT ima tudi feokromocitom.

PRIKAZ KLINIČNEGA PRIMERA

60-letnega brezposelnega traktorista brez kliničnih znakov endokrinopatije s hiperlipidemijo, holecistolitiazio, benigno hiperplazijo prostate in sladkorno boleznijo tipa 2 na peroralnem zdravljenju smo obravnavali zaradi incidentaloma desne nadledvične žleze. Večjo mehkotkivno spremembo so prvič opisali v začetku julija 2019 na ultrazvočni preiskavi trebušnih organov, ki je bila opravljena zaradi bolečin v žlički s širjenjem v hrbet. Sledila je računalniška tomografija (CT) s kontrastnim sredstvom kot metoda izbire za prikaz nadledvičnih žlez, ki je v desni nadledvični žlezi pokazala nepravilno oblikovano, delno kalcinirano 8 cm x 6,5 cm veliko heterogeno spremembo, nativno do 30 HE. Po dodatku kontrasta je bila lezija brez izrazitejšega obarvanja, a še višjih HE kot v nativni fazi. Na endokrinološko-radiološkem konziliju za nadledvične žleze smo menili, da gre zelo verjetno za tumor s hemoragično spremenjeno sredico in manj verjetno za posledico poškodbe s krvavitvijo. Ker so bili kateholamini in presnovki v 24-urnem urinu negativni, smo ovrgli sum na feokromocitom. Supresija po 1 mg deksametazonskem testu (kortizol 229 nmol/L; normalno < 50 nmol/L) je bila nezadostna, vsi ostali hormonski kazalniki pa so bili negativni. Bolnik se ni spomnil morebitne poškodbe, zato smo zaradi precejšnje verjetnosti, da gre za delno nekrotični karcinom skorje nadledvične žleze z avtonomno glukokortikoidno aktivnostjo, svetovali kirurško zdravljenje. Sledila je desnostranska laparoskopska adrenalektomija s hkratno laparoskopsko holecistektomijo. Med operacijo in po operaciji je bolnik prejemal polno glukokortikoidno kritje s hidrokortizonom po običajni shemi. Pooperativno ni bilo zapletov. Patohistološki izvid je presenetljivo potrdil adenom nadledvične žleze z regresivnimi spremembami (krvavitev v stromo, hialinoza), velikosti 105 cm x 50 cm x 55 mm, 1/9 točk po Weissu (suspektno: 3 točke ali več), z nizkim

proliferacijskim indeksom Ki67 približno 1 % (sumljivo > 10 %). Po operativnem posegu se je pričakovano razvila insuficienca hipofizno-nadledvične osi, zato smo uvedli nadomestno zdravljenje s hidrokortizonom. Gospoda smo seznanili z ukrepi v stresnih situacijah in ga opremili s kartico za bolnike, ki potrebujejo na urgenci glukokortikoidno kritje.

ZAKLJUČEK

Atipični adenomi nadledvične žleze lahko na slikovno diagnostičnih preiskavah oponašajo videz malignih lezij. Ker ima karcinom skorje nadledvične žleze zelo slabo prognozo, je pri sumljivih spremembah, ki so večje kot 4 cm, prag za operativno zdravljenje zelo nizek, enako kot v našem primeru. Manjše tumorje, ki bi bili lahko maligni, moramo natančno slikovno spremljati in jih ob pomembnejši rasti prav tako operativno odstraniti.

Ključne besede: adenom, nadledvične žleze, adrenalektomija, radiologija.

¹Interni oddelek, Splošna bolnišnica Jesenice; ²Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana;

³Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

23-LETNA BOLNICA S HUDIMI BOLEČINAMI V TREBUHU – PRIKAZ KLINIČNEGA PRIMERA

POLONA TOMŠIČ¹, NADAN GREGORIČ^{2,3}

Akutne hepatične porfirije (AHP) so skupina redkih presnovnih bolezni, ki se dedujejo avtosomno dominantno in imajo skupno značilnost – motnje v delovanju enega od encimov v verigi sinteze hema (1).

Postavitev diagnoze je zaradi nespecifičnih simptomov in redkosti zahtevna in dolgotrajna (2). Pogosto se zgodi, da so bili bolniki z akutnim napadom AHP pred postavitvijo diagnoze večkrat obravnavani v urgentni ambulanti (3).

Značilni so akutni napadi, ki se izmenjujejo z obdobji, ko bolniki nimajo nikakršnih simptomov. Napadi se praviloma začnejo po puberteti in pogosteje prizadenejo ženske. Glavna značilnosti napada je huda bolečina v trebuhu, ki jo spremljajo slabost, bruhanje, mišična oslabeledost, nevrološki in duševni simptomi ter rdeče obarvan urin (3–4). Najpogostejši sprožilni dejavniki so alkohol, uživanje oralnih kontracepcijskih sredstev, akutna okužba, na novo uvedena zdravila, hipokalorična dieta in stres (3).

Ob sumu na AHP moramo uvesti začetno podporno zdravljenje z infuzijami glukoze, ustrezno analgezijo in odstranitvijo morebitnega sprožilca (5). Edino specifično zdravilo, ki zavira sintezo in kopičenje toksičnih presnovkov v verigi sinteze hema in ga v klinični praksi uporabljamo v primeru hudih simptomov bolezni, je hemin (3).

PRIKAZ PRIMERA

23-letna do tedaj zdrava bolnica je bila zaradi močnih difuznih bolečin v trebuhu, slabosti, bruhanja, povišanja telesne temperature in spremenjene barve urina v obdobju enega meseca večkrat obravnavana na internistični in kirurški prvi pomoči. Glede na klinično sliko ter laboratorijske in slikovnodiagnosticske preiskave so sprva zaključili, da gre za nezapleteno okužbo sečil. Simptomi so se po uvedbi nitrofurantoina poslabšali, zato so jo zaradi suma na akutni pielonefritis ponovno pregledovali na internistični prvi pomoči. Da bi razjasnili vzrok ponavljajočih se okužb sečil, je bila napotena k urologu, ki je izključil morebitno patologijo sečil, a je posumil na akutno vnetje slepiča in bolnico napotil v urgentno kirurško ambulanto. Z opravljenim pregledom ter laboratorijskimi in slikovnimi preiskavami smo izključili najpogostejša življenjsko ogrožajoča stanja in bolnico zaradi hudih bolečin sprejeli na oddelek za nadaljnje diagnosticiranje. Šele v ciljni anamnezi smo pridobili podatek o družinski obremenjenosti s porfirijo. Z dokazom visoke ravni porfirinov (3848, ref. 0–300) in koproporfirinov (1789, ref. 0–225) v urinu smo diagnozo akutna porfirija

potrdili. Kljub ustreznemu podpornemu zdravljenju z infuzijami glukoze in analgetičnim zdravljenjem z močnimi opioidnimi analgetiki smo bolnico zaradi relativno malo neželenih učinkov zaradi hude bolečinske prizadetosti bolnico premestili v enoto intenzivne terapije in uvedli zdravljenje z infuzijami hemina. Po tednu dni zdravljenja so se simptomi umirili. bolnico smo poučili o preventivnih ukrepih in jo odpustili v domačo oskrbo. Naknadno smo z genetsko preiskavo dokazali mutacijo v genu za porfobilinogen deaminazo in tako potrdili diagnozo akutna intermitentna porfirija.

ZAKLJUČEK

Bolečine v trebuhu so med najpogostejšimi simptomi, zaradi katerih bolniki obiščejo zdravnika, in predstavljajo 5–10 % vseh obiskov nujne medicinske pomoči. Ustrezen pristop k bolniku z bolečinami v trebuhu zaradi širokega spektra diferencialnih diagnoz temelji na dobri anamnezi in kliničnem pregledu ter laboratorijskih in slikovnih preiskavah (6).

Po izključitvi najpogostejših življenjsko ogrožajočih stanj je smiselno pomisliti na redke presnovne bolezni, v tem primeru na akutne hepatične porfirije, ki zahtevajo specifično zdravljenje, medtem ko nekatera pogosto uporabljena zdravila, npr. antibiotiki in analgetiki, stanje lahko celo poslabšajo.

Ključne besede: bolečine v trebuhu, akutna hepatična porfirija, porfirini, koproporfirini, hemin.

LITERATURA

1. Bissell, D.M, Anderson, K.E, Bonkovsky, H.L. Porphyria. *New Engl J Med* 2017;377:862–72.
2. Sood, GK. Acute intermittent porphyria: pathogenesis, clinical features and diagnosis. In: Tirnauer JS, ed. Up-to-Date [database on the Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2020 [cited 03 Oct 2020]. Available from: <http://www.uptodate.com>
3. Tatari MM, McCain JD, Cowdell JC. 28-Year-Old Woman With Severe Generalized Abdominal Pain. *Mayo Clin Proc* 2019;94:1334–8.
4. Indika NLR, Kesavan T, Dilanthi HW, et al. Many pitfalls in diagnosis of acute intermittent porphyria: a case report. *BMC Res Notes* 2018;11:552.
5. Sood, GK. Acute intermittent porphyria: management. In: Tirnauer JS, ed. Up-to-Date [database on the Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2020 [cited 03 Oct 2020]. Available from: <http://www.uptodate.com>
6. Kendall JL. Evaluation of the adult with abdominal pain in the emergency department. In: Grayzel J, ed. Up-to-Date [database on the Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2020 [cited 03 Oct 2020]. Available from: <http://www.uptodate.com>

KLINIČNI PRIMER: PONAVLJAJOČI SE ULCEROZNI KOLITIS PRI BOLNIKU Z MULTIPLO SKLEROZO

NIKA JERMAN^{1,2}, BETTINA STÜHLER²

UVOD

Ulcerozni kolitis (UK) je bolezen, ki se pri bolnikih z multiplo sklerozo (MS) pojavlja za kar polovico pogostejše kot v splošni populaciji, kar velja tudi za MS pri bolnikih z znanim UK (1). Povezava med pojavnostjo obeh bolezni je za zdaj premalo dokumentirana. Pri bolnikih z MS se UK pojavlja občutno pogostejše kot Crohnova bolezen, kar nakazuje na možnost skupnih vzrokov obeh bolezni, ki so vredni raziskovanja (2). Različni viri v ospredje postavljajo raznolike vzroke. Nekateri menijo, da gre za genetske ali okoljske vzroke, ki obe bolezni spodbujajo preko podobnih mehanizmov (3). Spet drugi viri navajajo, da lahko demielinizacijo povzročajo biološka zdravila, ki se uporabljajo za UK (anti-TNF blokatorji) (2). Opisujejo tudi primere bolnikov z MS, ki so po zdravljenju z določenimi biološkimi zdravili (interferonom 1a) razvili UK (4). Tudi glatiramer acetat, ki je zaradi relativno malo neželenih učinkov zdravilo izbire pri MS z UK, nekateri viri opisujejo kot dejavnik tveganja za razvoj UK (5).

KLINIČNI PRIMER

Predstavljamo primer bolnika, ki se je zdravil v bolnišnici St. Vincentius Krankenhaus v Heidelbergu v Nemčiji. 54-letni S.A. je bil sprejet zaradi teden dni trajajoče krvave driske, ki se je stopnjevala. Nazadnje je bil s podobnimi težavami hospitaliziran decembra 2019, ko so dokazali klostridijski enteritis. Bolnik ima od leta 2018 diagnosticiran ulcerozni kolitis in od leta 2001 znano primarno progresivno multiplo sklerozo. Ostale diagnoze so mikrocitna mikrokromna anemija, erozivni post-HP gastritis in kronični pankreatitis.

Ob pregledu se bolnik počuti dobro, navaja le nekoliko večjo utrudljivost. Zaradi težav z odvajanjem blata preventivno uporablja vložke za perilo. Bolnik ima spastično parezo nog, levo bolj izraženo kot desno, a s pomočjo hojce lahko sam hodi na stranišče. Trebuh je palpatorno difuzno boleč, sicer je stanje brez posebnosti. Bolnikova osrednja težava je krvava driska. Laboratorijski izvidi pokažejo blago hipokromno anemijo in CRP 23mg/L.

Bolnik je turškega rodu in se je leta 1994 preselil v Nemčijo (dejavnik tveganja za MS: pomanjkanje vitamina D). Doma živi sam, štirikrat na mesec ga obišče socialna služba in redno prijatelj.

POTEK ZDRAVLJENJA

Z vzorcem blata smo izključili ponovni klostridijski enteritis in ob diagnozi akutno poslabšanje ulceroznega kolitisa uvedli zdravljenje, ki sta ga za podobne primere priporočila bolnikov gastroenterolog in nevrolog, in sicer prednizolon v odmerku 50 mg/dan intravensko

3 dni, od 4. dne naprej 20 mg/dan oralno do izboljšanja; Copaxone (glatiramer acetat) v odmerku 40 mg/ml; vitamin D3 1000 IE/dan ter kalij, železo, pantoprazol, vedolizumab in tolperison. Po sedmih dneh opisanega režima bolnik z odvajanjem ni več imel večjih težav, zato smo ga odpustili v domačo oskrbo.

ZAKLJUČEK

Ob diagnozi UK ali MS je pomembno, da pomislimo na pogosto sopojsnost obeh bolezni in zdravljenje izvajamo v sodelovanju s kolegi drugih specializacij. Pozorni moramo biti tudi na zgodnje simptome obeh bolezni, saj lahko z zgodnjim odkrivanjem občutno izboljšamo kakovost življenja teh bolnikov.

Ključne besede: multipla skleroza, ulcerozni kolitis, diareja.

LITERATURA

1. Kosmidou M, Katsanos AH, Katsanos KH, et al. Multiple sclerosis and inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2017;264:254–9.
2. Pokorny CS, Beran RG, Pokorny MJ. Association between ulcerative colitis and multiple sclerosis. *Intern Med J* 2007;37:721–4.
3. Alkhawajah MM, Caminero AB, Freeman HJ, et al. Multiple sclerosis and inflammatory bowel diseases: what we know and what we would need to know! *Mult Scler J* 2012;19:259–65.
4. Schott E, Friedmann P, Wuerfel JT. Development of ulcerative colitis in a patient with multiple sclerosis following treatment with interferon β 1a. *World J Gastroenterol* 2007;13:1638–40.
5. Charach G, Grosskopf I, Weintraub M. Development of Crohn's disease in a patient with multiple sclerosis treated with copaxone. *Digestion* 2008;77:198–200.

INDIKACIJE ZA PREDPIS TZKD IN PREŽIVETJE BOLNIKOV S TZKD V UNIVERZITETNEM KLINIČNEM CENTRU LJUBLJANA

MAJA BADOVINAC¹, SAŠA RINK¹, ANŽE ŽGANK¹,
FROSINA MARKOSKA¹, MATEVŽ HARLANDER^{1,2}

UVOD

Trajno zdravljenje s kisikom na domu (TZKD) je uveljavljena metoda zdravljenja kronične hipoksemije zaradi napredovale pljučne bolezni. TZKD je sistem za trajno dodajanje kisika v vdihanem zraku, ki traja več kot 30 dni zunaj bolnišnice. Glede na Uradni list so do TZKD upravičeni bolniki z dolgotrajno boleznijo pljuč s stalno hipoksemijo, ki imajo v stabilni fazi bolezni delni tlak kisika (pO₂) v arterijski krvi < 7,3 kPa oziroma < 7,8 kPa v primeru pljučne hipertenzije ali povišanega hematokrita.

Kljub pogostemu predpisovanju je število raziskav, ki bi potrdile ali ovrgle smiselnost predpisovanja TZKD, omejeno. Temelj za uvedbo TZKD so ugotovitve dveh raziskav o učinkovitosti TZKD pri bolnikih s KOPB, ki pa sta bili izvedeni že pred 40 leti. Njihove ugotovitve so bile uporabljene za predpis TZKD pri drugih pljučnih boleznih, pri katerih sicer nimamo jasnih dokazov o njihovi učinkovitosti in vplivu na kakovost življenja. Najpogostejša diagnoza za predpis TZKD v literaturi je KOPB. Kljub pomanjkljivim dokazom o učinkovitosti predpisujemo TZKD pri širokem spektru pljučnih in drugih bolezni.

V naši raziskavi smo retrogradno analizirali indikacije za predpis TZKD v obdobju 2014–2018 v UKC Ljubljana in preučili učinkovitost zdravljenja.

METODE DELA

Analizirali smo 45 naključno izbranih bolnikov (od 373), ki smo jim na Kliničnem oddelku za pljučne bolezni in alergije UKC Ljubljana predpisali TZKD v obdobju 2014–2018. Klinične podatke smo pridobili iz razpoložljive bolnišnične dokumentacije in podatka o času smrti iz registra ZZS.

REZULTATI

Vzorec je sestavljalo 24 (53,3 %) žensk. Povprečna starost je bila 74,3 (SD 14,7) leta. Indikacije za predpis TZKD so bile KOPB (16 oz. 35,6 %), srčno popuščanje (9 oz. 20 %), pljučna fibroza (7 oz. 15,6 %), pljučna hipertenzija (5 oz. 11,1 %), rakava bolezen (3 oz. 6,7 %), fibrotoraks (2 oz. 4,4 %), nevrolška bolezen (2 oz. 4,4 %) in cistična fibroza (1 oz. 2,2 %). Povprečna vrednost pO₂ pred uvedbo TZKD je bila 6,71 (SD 0,97) kPa, pCO₂ pa 6,36 (SD 1,36) kPa.

Enoletno preživetje bolnikov je bilo 60,0 %, dvoletno pa 35,6 %. Multivariatna analiza s Coxovim regresijskim modelom je kot edini neodvisni dejavnik preživetja prepoznala nizko vrednost pO_2 pred uvedbo TZKD (HR 0,538, 95 % IZ 0,302–0,958, $p = 0,035$).

ZAKLJUČEK

Iz analiziranih podatkov ugotavljamo, da v klinični praksi pogosto posegamo po nestandardnih indikacijah za predpis TZKD. Preživetje bolnikov po uvedbi TZKD je slabo, kar kaže, da gre pogosto za paliativno ukrepanje. V multivariatni analizi je bil edini neodvisni prognostični kazalnik slabša oksigenacija pred uvedbo TZKD.

Ključne besede: TZKD, KOPB, paliativna oskrba.

¹Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana;

²Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana;

³Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

CISTIČNA FIBROZA IN PRESADITEV PLJUČ

DAVID LESTAN¹, TOMAŽ ŠTUPNIK², MATJAŽ TUREL¹, BARBARA SALOBIR^{1,3}, MATEVŽ HARLANDER^{1,3}

Cistična fibroza (CF) je najpogostejša genetska, avtosomno recesivna bolezen s pojavnostjo 1/5000 na leto. V Sloveniji torej obravnavamo približno 100 bolnikov s cistično fibrozo, dobro tretjino odraslih. CF povzroči mutacija na dolgem kraku sedmega kromosoma, ki kodira transmembranski protein, t. i. kloridni kanalček (*angl.* cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR), ki je v vsakem organu, ki proizvaja mukus (pljuča, jetra, trebušna slinavka, črevo, znojne žleze itd.). Poznamo skoraj 2000 mutacij gena za CFTR. Mutacija v genu povzroči okvaro v funkciji kanalčka, kar povzroča nastajanje gostega in lepljivega mukusa, ki maši dihalni in prebavni sistem. Simptomi CF so odvisni od stopnje prizadetosti določenega organa in se v poteku bolezni spreminjajo. Med najpogostejše prizadetimi organi so pljuča, kar je eden glavnih vzrokov obolevnosti in umrljivosti. Pri zmanjševanju napredovanja pljučne prizadetosti je najbolj pomembna toaleta dihal (inhalacije hipertonične NaCl in DNAze ter izkašljevanje). Pomembno je tudi pravočasno tj. čimprejšnje antibiotično zdravljenje, ki večkrat zahteva tudi parenteralno uporabo kombinacije antibiotikov.

Ob napredovanju bolezni se lahko pojavijo tudi hemoptize zaradi patološko razrastlih bronhialnih arterij in pnevmotoraksi. Vsako poslabšanje lahko povzroči hitrejše zmanjševanje pljučne funkcije, dokler ne pride do dihalne odpovedi. V teh primerih je za zdaj edina možnost za preživetje presaditev pljuč.

Bolnike moramo napotiti v transplantacijski center (v Sloveniji v UKC Ljubljana) takrat, ko je petletno preživetje manj kot 30 %, tj. pri vrednosti FEV1 < 30 % predvidene oz. ob njenem hitrem zmanjševanju (zlasti pri mladih ženskah); ob pogostih poslabšanjih, ki zahtevajo antibiotično zdravljenje; ob ponavljajočem se pnevmotoraksu; ob prisotnosti hemoptiz, ki jih ne moremo obvladati z embolizacijami bronhialnih arterij; ob napredujoči kaheksiji; če bolnik na 6-minutnem testu hoje prehodi manj kot 400 m; pri vrednostih pCO₂ > 6,7 kPa oz. pO₂ < 7,3 kPa in/ali prisotnosti pljučne hipertenzije.

V Sloveniji bolnike pripravljamo na presaditev pljuč in jih vodimo po presaditvi že od leta 1999, od leta 2018 pa izvajamo presaditve v UKC Ljubljana.

Od leta 1999 smo opravili presaditve organov pri 92 bolnikih (vse bolezni), od teh 24 v UKC Ljubljana. Presaditev pljuč smo opravili pri 27 bolnikih s CF, kar je 29 % vseh presaditev, 17 (63 %) pri ženskah in 10 (37 %) pri moških. Srednja starost bolnikov je bila 25,2 (SD 9,3) leta. V UKC Ljubljana smo do sedaj pri bolnikih s CF opravili 5 presaditev pljuč (21 %); dva izmed njih sta bila presaditvijo priključena na zunajtelesno membransko oksigenacijo (ECMO). Eno presaditev pljuč smo opravili pri 14-letni deklici s CF.

Od 27 bolnikov s CF in presajenimi pljuči je 6 bolnikov umrlo, in sicer trije v prvem letu po presaditvi, eden po 4 letih, eden po 8 letih in eden po 17 letih. Enoletno preživetje je bilo 80,4 %, petletno 73,7 % in desetletno 66 %, kar nas uvršča med države z nadpovprečnim preživetjem bolnikov po presaditvi pljuč, kar je rezultat, na katerega smo lahko ponosni. Čeprav s presaditvijo izboljšamo kakovost življenja bolnikov in njihovo preživetje, pa težave, povezane z ostalimi organskimi sistemi, v sklopu CF ostajajo. Pozorni moramo biti na okužbe pri bolnikih, poseljenimi z rezistentnimi bakterijami v zgornjih dihalih (*P. aeruginosa*). Izredno pomembno je tudi vodenje bolnikov s strani ostalih specialistov.

¹Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana;

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani;

³Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

UVEDBA IVAKAFTOR/TEZAKAFTOR/ ELEKSAKAFTOR PRI BOLNIKU S CF IN POVIŠANIMI JETRNIMI ENCIMI – PRIKAZ PRIMERA

**MAJA BADOVINAC¹, BARBARA SALOBIR^{1,2},
KATJA NOVAK³, SABINA ŠKRGAT^{1,2}**

UVOD

Cistična fibroza (CF) je najpogostejša genetska bolezen v Sloveniji. Mutacija gena za membranski protein CFTR spremeni delovanje kloridnega kanala. Kopičenje goste sluzi privede do motenj mukociliarnega sistema. Poleg dihalnega sistema so prizadeti številni organi, pri mnogih tudi jetra. Zdravljenje vključuje preprečevanje in zdravljenje okužb ter nadomeščanje mikro- in makroelementov. Letos je na tržišče stopilo novo zdravilo za bolnike z določenima mutacijama, ki deluje direktno na CFTR kanalčke. Poveča število kloridnih kanalov na površini celic in izboljša njihovo delovanje. Možen pomembnejši neželeni učinek je hepatopatija. Ker so bolniki s CF že zaradi osnovne bolezni nagnjeni k jetrni okvari z možnim razvojem kronične jetrne bolezni, je pri uvedbi novega zdravila potrebna še dodatna previdnost. Predstavljamo primer uporabe ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor pri bolniku z znano jetrno okvaro.

KLINIČNI PRIMER

33-letni bolnik s CF, kolonizacijo z več sevi *Pseudomonas aeruginosa* in FEV1 okoli 30% predvidene norme je imel že v preteklosti težave s porastom transaminaz do 2 μ kat/L. Porast je bil najverjetneje posledica z zdravili povzročene jetrne okvare, saj se je po ukinitvi azitromicina in zmanjšanju odmerkov aztreonama hepatogram normaliziral. Konec avgusta je pričel prejemati ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor (dve tableti zjutraj in eno zvečer). V prvih dveh dneh je opazil več izmečka, imel je občutek utrujenih oči in drisko, ki je kmalu prenehala. Hepatogram je bil normalen. Opazil je, da je telesno bolj zmogljiv in se pri naporu zadiha pozneje kot sicer. Pljučna funkcija se je izboljšala na 49% norme. Dva tedna kasneje smo terapijo zaradi izrazitega poslabšanja hepatograma (transaminazi do 9 μ kat/L) ukinitili. Bolnik je ponovno občutil zbadanje v desnem hemitoraksu (kot pred uvedbo zdravila), drugih težav ni navajal. Že dva dni po ukinitvi smo opazili izrazito znižanje jetrnih encimov (transaminazi do 2 μ kat/L). Odločili smo se za nadaljevanje zdravljenja z ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor, tokrat v znižanem odmerku (dve tableti zjutraj, brez večernega odmerka). Po uvedbi je ponovno več izkašljeval, do kontrole pa je bila količina izmečka zopet nižja. Težav s

strani prebavil ni imel, do pomembnejšega poslabšanja jetrnih encimov ni več prišlo.

DISKUSIJA

Pri uvedbi zdravila ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor se znaki z zdravili povzročene jetrne okvare hepatoceličnega tipa, ki se kaže s porastom jetrnih transaminaz, pojavijo pri več kot 10% bolnikov. S prikazanim primerom potrjujemo, da je bila hepatopatija pri bolniku povezana z odmerkom zdravila. V takih primerih je, ob doslednem spremljanju jetrnih encimov, možno zmanjšati odmerek in ne popolnoma izključiti zdravila iz bolnikove terapije.

PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE PO INTRAVENSKIH PRIPRAVKIH ŽELEZA

SUZANA CUZNAR ČETINA¹, MITJA KOŠNIK^{2,3}

UVOD

Intravensko železo je zdravilo izbire pri sideropenični anemiji, ko so peroralni pripravki neučinkoviti, odsvetovani ali jih bolniki ne prenašajo. V Sloveniji sta razpoložljiva pripravka železova saharoza (Venofer) in železova karboksimaltoza (Iroprem). Preobčutljivostne reakcije po intravenskih pripravkih železa so redke (pogostost < 0,1 %) in najpogosteje nastanejo zaradi aktivacije komplemента (CARPA).

METODE

V retrospektivni raziskavi smo pregledali dokumentacijo bolnikov z anamnezo preobčutljivostna reakcija po intravenskih pripravkih železa, ki so bili obravnavani na Univerzitetni kliniki Golnik med januarjem 2017 ter septembrom 2020.

ANALIZA

V raziskavo je bilo vključenih 16 bolnikov s povprečno starostjo 46 let, večina ženskega spola (15/16). Pri vseh je reakcijo izzvalo dajanje železove karboksimaltoze. Na testiranje so bili bolniki večinoma napoteni po prvi reakciji (14/16), dve bolnici pa sta utrpeli dve zaporedni reakciji po enakem intravenskem pripravku. Pri prvi bolnici je kljub manjši količini ter večji razredčitvi železa prišlo do enakih simptomov kot ob predhodni reakciji. Pri drugi bolnici so ponovni odmerek dali ob premedikaciji z antihistaminikom in glukokortikoidom, reakcija pa je bila nespecifična.

Do pojava reakcije je prišlo v 6 % (1/16) med infuzijo, v 25 % (4/16) ob koncu infuzije, v 25 % (4/16) v prvih 30 minutah po infuziji, v 12,5 % (2/16) v 1 uri po infuziji, za 31,5 % (5/16) pa podatka nimamo. Pri vseh bolnikih je šlo za lažje potekajoče reakcije s kožnimi simptomi (I. stopnja po Ring in Messmerjevi klasifikaciji). Od teh je imel 1/16 bolnikov srbečico kože, 15/16 kožni izpuščaj, 4/16 tudi pridružen angioedem. V terapiji so ob tem prejeli v 25 % (4/16) antihistaminik in v 25 % (4/16) antihistaminik in sistemski glukokortikoid, za 50 % (8/16) pa natančnega podatka nimamo.

Pred provokacijo smo kožni vbodni test izvedli pri 2/16 bolnikov; pri obeh je bil negativen. Za provokacijo smo nato uporabili v 62,5 % (10/16) železovo karboksimaltozo (zdravilo, ki je izzvalo reakcijo) v odmerkih med 50 mg in 500 mg in v 37,5 % (6/16) železovo saharozo v odmerku 100 mg. Pri bolnici z dvema prepričljivima zaporednima reakcijama smo uporabili železovo saharozo. Za 10/16 bolnikov je dokumentiran podatek o počasni infuziji med provokacijo. Večina provokacijskih testov je bila negativna (12/16).

V 4/16 primerih je bil provokacijski test pozitiven, v vseh primerih pa smo za provokacijo uporabili železovo karboksimaltozo. Eden izmed bolnikov je kasneje prenesel železovo saharozo, trem pa smo v prihodnje svetovali peroralne pripravke železa.

ZAKLJUČEK

Pri vseh analiziranih bolnikih je šlo za lažje potekajoče reakcije s kožnimi simptomi, nihče ni imel anamneze anafilaksije. 82 % reakcij se je razvilo v 30 minutah po zaključku infuzije, kar je najmanjši priporočeni čas opazovanja po dajanju intravenskega železa. Pri večini bolnikov smo s provokacijo dokazali, da izbrani intravenski pripravek železa prenašajo, in v primeru indikacije lahko nadaljujejo z zdravljenjem.

Ključne besede: intravenski pripravki železa, preobčutljivost, testi alergije

PREOBČUTLJIVOST ZA RDEČE MESO (ALFA-GAL)

KLARA CVENKEL¹, MITJA KOŠNIK^{2,3}

OZADJE

Galaktoza alfa-1,3-galaktoza (alfa-gal) je oligosaharid v slini klopov in mesu štirinožnih živali neprimatov. Kaže, da alergijska senzibilizacija z alfa-gal poteka preko ugriza klopa. Senzibilizacija s tem alergenom je pogosta (10 % oseb s podeželja), k sreči pa večina senzibiliziranih oseb nima nikakršnih simptomov. Značilna klinična slika alergije je kasna anafilaksija po uživanju rdečega mesa, predvsem drobovine. Pri bolniki s slgE proti alfa-gal se lahko alergijske reakcije pojavijo tudi pri uporabi zdravil, ki vsebujejo želatino (Gelofusine, Haemaccel, vaginalne svečke, cepivo proti noricam, gripi) ali stearat, ki je pogosto polnilo v tabletah. Alfa-gal je lahko v rekombinantnih beljakovinah, ki so pridobljene pri sesalcih (npr. NovoSeven), heparinu, bioprotetičnih srčnih zaklopkah, cetuksimabu ter v sladkarijah, ki vsebujejo želatino.

PRIKAZ PRIMEROV

V hospitalnem informacijskem sistemu Klinike Golnik smo poiskali bolnike, ki so glede na anamnezo, prisotnost slgE proti alfaGAL in dober odziv na dieto imeli diagnozo alergija za rdeče meso. V obdobju dveh let smo diagnozo postavili 15 bolnikom (8 ženskam), ki so bili ob postavitvi diagnoze stari v povprečju 44 (17–69) let. Povprečna koncentracija slgE alfaGAL je bila 16,8 (0,74–100) kIU/L. Izmed njih je bilo 11 bolnikov z anafilaksijo, trije urtikarijo in en s prebavnimi simptomi. Od prvih simptomov do postavitve diagnoze je minilo v povprečju 12 (3–300) mesecev. Bolniki so imeli v povprečju 6 (1–600) epizod. Težave so začele tri ure (1–14) po zaužitju mesa. Le štirje bolniki so posumili, da je razlog anafilaksije meso. Pri 6 bolnikih so se epizode začele preko noči. Štirje bolniki so za simptome poleg zaužitja rdečega mesa potrebovali še kofaktorje (napor, NSAID, alkohol). Stroge diete se drži 11 bolnikov, 10 bolnikov nima težav, eden pa veliko manj. Dvema bolnikoma zadostuje izogibanje drobovini, dva bolnika pa se diete ne držita dosledno.

ZAKLJUČEK

Diagnozo anafilaksija zaradi alergije za alfa-gal pogosto zgrešimo, ker se za razliko od tipične anafilaksije simptomi pojavijo šele po več urah, pogosto sredi noči. Alergen je precej šibak, zato bolniki ob uživanju rdečega mesa nimajo vedno težav. To alergijo so odkrili šele pred dobrimi 10 leti, zato jo zdravniki še premalo poznajo in nanjo sploh ne pomislijo. Bolnikom zato pogosto sprva postavijo diagnozo idiopatska anafilaksija.

Ključne besede: alergija, alfa-gal, rdeče meso, anafilaksija, adrenalin

VPLIV REAKTIVNE HIPOGLIKEMIJE PRI OSEBAH BREZ SLADKORNE BOLEZNI NA KASNEJŠI POJAV SLADKORNE BOLEZNI TIP 2

URŠKA PERC¹, ŠPELA VOLČANŠEK², MOJCA LUNDER^{1,2},
DRAŽENKA PONGRAC BARLOVIČ^{1,2}

IZHODIŠČE

Reaktivna, tj. postprandialna hipoglikemija (PH) je poleg sladkorne bolezni najpogostejši vzrok prenizke ravni glukoze v krvi. PH nastopi v štirih urah po zaužitju obroka in se kaže s simpatiko-adrenergičnimi in/ali nevroglukopenični simptomi. Povezujejo jo tudi z večjim tveganjem nastanka sladkorne bolezni tipa 2. V prispevku želimo opredeliti biokemijske lastnosti oseb s PH ter opredeliti pogostost in časovni okvir morebitnega pojava sladkorne bolezni tipa 2.

METODE

Osebe, ki smo jih zaradi simptomov hipoglikemije obravnavali v diabetološki ambulanti KOEDPB UKC Ljubljana pred decembrom 2017 in jim tedaj časovno ocenili izločanje inzulina in C-peptida s kompletnim peturnim oralno-glukoznim tolerančnim testom (OGTT), smo v letu 2018 in letu 2019 povabili na ponovno testiranje.

Med peturnim OGTT s 75 g glukoze smo izmerili koncentracije serumskega inzulina in C-peptida v 0., 30., 60., 120., 180., 240. in 300. minuti po zaužitju glukoze ter določili vrednosti glikiranega hemoglobina (HbA_{1c}). Analizo morebitnih razlik v odzivu trebušne slinavke z izločanjem inzulina med stimulacijo z glukozo med prvim OGTT in ponovnim OGTT smo opravili s parnim t-testom.

REZULTATI

V raziskavo smo vključili 29 oseb, vse ženskega spola, povprečne starosti 37 ± 10 let. V obdobju med prvim OGTT in drugim OGTT, ki je trajalo $6,4 \pm 4,2$ leta, nobena ni razvila sladkorne bolezni. V povprečju so dosegle izgubo telesne mase $-1,9$ kg ($-5,4$ do $+2,2$). S primerjanjem rezultatov peturnega OGTT v opazovanem obdobju smo odkrili statistično pomembno razliko le v koncentraciji glukoze v 240. minuti in 300. minuti, ki je bila v navedenih časovnih oknih celo nižja ob ponovnem OGTT, nismo pa zaznali razlik v koncentraciji inzulina (Tabela 1). Preiskovanke so imele ob kontrolnem pregledu tudi statistično pomembno nižjo vrednost HbA_{1c} ($5,3 \% \pm 0,5 \%$ oz. $5,0 \% \pm 0,3 \%$).

Tabela 1. Parne primerjave izhodiščnih in ponovnih vrednosti spremenljivk peturnega OGTT.

Spremenljivka	Izhodiščna povprečna vrednost	Ponovna povprečna vrednost	P-vrednost
Glu(0)	4,9 ± 0,6	4,7 ± 0,6	NS
Inz(0)	4,4 ± 3,2	4,0 ± 4,3	NS
Glu(30)	7,2 ± 1,5	7,2 ± 2,0	NS
Inz(30)	39,7 ± 22,9	43,0 ± 17,6	NS
Glu(60)	6,7 ± 2,5	6,4 ± 2,5	NS
Inz(60)	64,6 ± 30,5	52,6 ± 18,5	NS
Glu(120)	5,0 ± 1,6	5,0 ± 1,7	NS
Inz(120)	47,54 ± 49,0	43,7 ± 25,0	NS
Glu(180)	3,6 ± 1,1	3,3 ± 0,9	NS
Inz(180)	14,8 ± 14,0	13,5 ± 11,3	NS
Glu(240)	4,2 ± 0,6	3,7 ± 0,7	0,007
Inz(240)	5,5 ± 5,5	5,8 ± 5,2	NS
Glu(300)	4,7 ± 0,4	4,0 ± 0,6	0,000
Inz(300)	4,2 ± 4,0	3,7 ± 3,0	NS

Legenda: glu – koncentracija glukoze [mmol/L]; inz – koncentracija inzulina [mE/L]; 0, 30, 60, 120, 180, 240, 300 – minute peturnega OGTT; NS – neznačilna.

ZAKLJUČEK

Zaradi pomembnosti pravočasnega odkrivanja sladkorne bolezni bi bilo smiselno obravnavo stanj, ki predstavljajo veliko tveganje za pojav sladkorne bolezni, prilagoditi tako, da sladkorno bolezen pravočasno odkrijemo. Vendar v povprečnem opazovanem obdobju 6,4 leta med vključenimi osebami z reaktivno hipoglikemijo nismo beležili nobenega primera na novo nastale sladkorne bolezni tipa 2 in tudi ne zmanjšanja izločanja inzulina ali povečanja koncentracije glukoze med OGTT. Rezultati naše pilotne raziskave kažejo, da bi bilo smiselno preveriti večjo raziskavo, v kateri bi preverili, ali je reaktivna hipoglikemija v resnici stanje z večjim tveganjem sladkorne bolezni tipa 2.

Ključne besede: nediabetične hipoglikemije, sladkorna bolezen, peturni OGTT.

OSEBE S SLADKORNO BOLEZNIJO TIP 1 Z IZJEMNO DOLGIM PREŽIVETJEM V SLOVENIJI

Prikaz rezultatov znanstveno-raziskovalne naloge

**URŠKA PERC¹, ŠPELA VOLČANŠEK²,
DRAŽENKA PONGRAC BARLOVIČ^{1,2}**

IZHODIŠČE

Življenjska doba oseb s sladkorno boleznijo tipa 1 (SB1) je vse daljša, a krajša kot pri ljudeh brez sladkorne bolezni. Prisotnost nefropatije je glede na podatke iz literature vodilni dejavnik tveganja prezgodnje umrljivosti v tej populaciji. V prispevku želimo opredeliti lastnosti oseb s SB1 z najdaljšim preživetjem v Sloveniji.

METODE

Analizirali smo bolnike s SB1, ki jih spremljamo v ambulantni KO za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, pri katerih smo sladkorno bolezen ugotovili pred letom 1970. Uporabili smo osnovne metode opisne statistike. Za opis normalno spremenljivk smo navedli povprečja $\pm$ standardni odklon, nenormalno porazdeljene spremenljivke pa smo opisali z navedbo mediane (25. do 75. percentil).

REZULTATI

V tabeli predstavljamo osnovne značilnosti prvih 20 oseb s SB1, ki so jim bolezen diagnosticirali v povprečju pred 56,1 leta. Navajamo nekatere antropometrične lastnosti, prisotnost poznih zapletov in kronično zdravljenje. Pri vseh osebah so ugotovili diabetično retinopatijo, medtem ko je bilo delovanje ledvične funkcije okrnjeno le pri majhnem deležu bolnikov. Od makrovaskularnih zapletov je imelo največ oseb s SB1 koronarno srčno bolezen.

ZAKLJUČEK

V naši populaciji bolnikov z dolgim preživetjem po postavitvi diagnoze SB1 preseneča relativno majhen delež oseb z nefropatijo in srčno-žilnimi boleznimi. Normoalbuminurija je pri njih verjetno kazalnik prisotnosti zaščitnih dejavnikov, ki omogočajo dolgoživost; osebe z ledvično okvaro so verjetno že umrle. Predstavljeni izsledki so močan poziv k intenzivnemu multifaktorskemu zdravljenju SB1 in preprečevanju kronične ledvične bolezni. Dodatno upanje so morda tudi zaviralci kanalčkov SGLT2, ki so se izkazali kot učinkoviti pri preprečevanju ledvične bolezni pri osebah s SB2.

Ključne besede: sladkorna bolezen, dolgoživost, diabetična ledvična bolezen, makrovaskularni zapleti, zaviralci kanalčkov SGLT2.

Tabela 1.

	KOHORTA OSEB S SB1 > 50 LET (N = 20)
Spol – ženski (%)	65
Starost (leta)	70.9 ± 8,1
Starost ob postavitvi diagnoze (leta)	11,7 ± 7,5
Trajanje sladkorne bolezni (leta)	56,1 ± 5,4
Povprečna vrednost HbA1c (%)	7,5 ± 1,0
Povprečna vrednost HbA1c leta 1995 (%)	9,0 ± 1,8
Uporaba inzulinske črpalke (%)	31
ITM (kg/m ²)	24,8 ± 4,0
Debelost (ITM > 30) (%)	5
Sistolični krvni tlak (mmHg)	144 (130–158)
Poraba inzulina (IU/kg telesne mase)	0,54 ± 0,12
Celokupni holesterol (mmol/l)	5,1 ± 1,0
Holesterol HDL (mmol/l)	1,4 ± 0,3
Trigliceridi (mmol/l)	1,2 ± 1,3
S-kreatinin (μmol/l)	81,9 ± 18,8
oGF (ml/min/1,73m ²)	69,8 ± 17,9
oGF pod 60 ml/min/1,73 m ² (%)	44
Normoalbuminurija (%)	70
Diabetična retinopatija (%)	100
Potreba po laserskem zdravljenju DR (%)	54
Koronarna bolezen (%)	13
Periferna arterijska bolezen (%)	6
Zdravljenje s statinom (%)	56
Zdravljenje z antihipertenzivom (%)	50
Uporaba antidepresiva (%)	31

¹Univerzitetni klinični center Ljubljana; ²Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana; ³Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; ⁴Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

ENDOKRINOLOŠKO-RADIOLOŠKI KONZILIJ ZA TUMORJE NADLEDVIČNIH ŽLEZ – PRVIH ŠEST LET

VALERIJA OBLAK¹, PETER POPOVIČ^{2,3}, TOMAŽ KOCJAN^{3,4}

NAMEN

Tumorji nadledvičnih žlez so med najpogostejšimi tumorji pri človeku. Opredelimo jih s hormonskimi testi in z radiološkimi preiskavami. Naši bolniki jih v glavnem opravijo v drugih ustanovah, kjer niso usmerjeni v tovrstno patologijo, zato smo v letu 2014 v UKC Ljubljana uvedli multidisciplinarne endokrinološko-radiološke konzilije za tumorje nadledvičnih žlez. Z retrospektivno analizo smo želeli preveriti dosedanje delo na konzilijih.

METODE

Pregledali smo zapisnike konzilijev od ustanovitve v juliju 2014 do septembra 2020. Zbrali smo podatke o konzilijih, udeležencih, predstavljenih bolnikih in tumorjih. Osnovne analize smo opravili v programu MS Excel (Microsoft, Redmond, ZDA).

REZULTATI

V preučevanem obdobju je bilo 158 konzilijev ali povprečno 2,8 konzilija na mesec. Na konzilijih so vedno sodelovali internisti endokrinologi in radiologi, občasno tudi urologi, abdominalni kirurgi, specialisti nuklearne medicine in pediatri. Skupno smo obravnavali 637 bolnikov, od tega 369 žensk (58 %) in 268 moških (42 %). Povprečna starost obravnavanih bolnikov je bila 61,12 leta ($\pm 13,17$ leta). Najstarejši bolnik je bil star 89 let, najmlajši pa 14 let. Večina bolnikov je imela enostranski tumor (463, 76 %), manjši del pa obojestranskega (143, 24 %). Med enostranskimi tumorji je bilo 189 tumorjev na desni strani (41 %) in 274 tumorjev na levi strani (59 %). Povprečna velikost tumorjev je bila 29,05 mm ($\pm 21,95$ mm). Glede na radiološka merila so bile spremembe v večini benigne – adenom ($n = 329$, 48 %), mielolipom ($n = 69$, 10 %), hiperplazija nadledvične žleze ($n = 54$, 8 %) ali ciste ($n = 21$, 3 %). Sprememb, opredeljenih kot feokromocitom, je bilo le 34 (5 %). Zelo redko je radiološki izgled tumorja kazal na adrenokortikalni karcinom ($n = 23$, 3 %) ali na zasevek ($n = 14$, 2 %). V 51 primerih (7 %) je bila sprememba premajhna za bolj natančno opredelitev ali sploh ni bila vidna. V 90 primerih (13 %) je šlo za spremembo druge etiologije (npr. hemangiom, pooperativno fibrozo), za formacijo zunaj nadledvične žleze ali še neznano končno diagnozo.

ZAKLJUČEK

Multidisciplinarni endokrinološko-radiološki konzilij za tumorje nadledvičnih žlez v UKC Ljubljana pomeni pomemben napredek v obravnavi te pogoste patologije. Večina predstavljenih bolnikov je imela benigne spremembe na nadledvičnih žlezah ali tumorja sploh ni bilo videti, kar so razjasnili šele ustrezno usmerjeni radiologi v naši ustanovi. Bolniki so se tako izognili nepotrebnim dodatnim preiskavam ali celo operativnemu zdravljenju. Zaradi multidisciplinarnega pristopa smo na konziliju lažje prepoznali sumljive spremembe na nadledvičnih žlezah in bolnike napotili na ustrezno zdravljenje.

Ključne besede: endokrinologija, radiologija, nadledvične žleze.

RAVEN PROTITELES PROTI RECEPTORJU ZA TIROTROPIN PO ZDRAVLJENJU Z RADIOAKTIVNIM JODOM

ŠPELA KUKOVICA¹, DAŠA ŠFILIGOJ PLANJŠEK²,
EDVARD PIRNAT^{1,2}, KATJA ZALETEL^{1,2},
POLONA JAKI MEKJAVIČ^{1,3}, SIMONA GABERŠČEK^{1,2}

IZHODIŠČA

Bazedovka je avtoimunska bolezen ščitnice, za katero so značilna protitelesa proti receptorju za tirotropin (antiTSH-R). Ščitnične celice spodbujajo k čezmerni tvorbi ščitničnih hormonov, zato se razvije hipertiroza. Pojavnost (incidenca) bazedovke v Sloveniji je 30–35 primerov/100.000 prebivalcev. Bolezen pričnemo zdraviti s tirostatiki. Če s tirostatiki ne uspemo normalizirati serumske koncentracije antiTSH-R, ob prizadetosti oči (ščitnični orbitopatiji), alergiji na tirostatike ali ponovitvi bolezni, se odločimo za zdravljenje z radioaktivnim jodom ¹³¹I (I-131). Znano je, da se po zdravljenju z I-131 raven antiTSH-R običajno poviša. Z našo raziskavo smo želeli ugotoviti dinamiko povišanja, saj je raven antiTSH-R povezana s potekom ščitnične orbitopatije.

METODE

Pregledali smo medicinsko dokumentacijo 724 bolnikov, pri katerih smo bazedovko prvič ugotovili med letoma 2005 in 2009. Vsi so bili sprva zdravljeni s tirostatiki, kasneje pa z radioaktivnim jodom I-131. Upoštevali smo volumen ščitnice so bolniki prejeli 555 MBq, 740 MBq, 952 MBq ali 1110 MBq I-131. Pri metodi, ki smo jo uporabili za merjenje antiTSH-R, je mejna vrednost 1,5 E/L. Zbrali smo podatke o vrednosti antiTSH-R pred zdravljenjem z I-131 in po njem.

REZULTATI

Rezultate prikazujemo v obliki mediane in razpona. Za 335 bolnikov, 253 žensk in 82 moških, starih 45 (16–87) let, smo razpolagali z vrednostmi antiTSH-R pred prvim zdravljenjem z I-131 ter 6 (2–12) tednov, 3 (2–10) mesece, 6 (3–15) mesecev, 9 (3–43) mesecev in 12 (1–72) mesecev po zdravljenju z I-131. Zdravljenje z I-131 smo izvedli 9 (0–31) mesecev po pojavu bazedovke. Od 335 bolnikov je za ozdravitev (vzpostavitev ev tiroze ali hipotiroze) 295 (88,1 %) bolnikov potrebovalo en odmerek I-131, 40 (11,9 %) bolnikov pa dva odmerka I-131. Pred zdravljenjem z I-131 je bila vrednost antiTSH-R 6,2 (0–40) E/L. Šest tednov po I-131 je bila vrednost antiTSH-R 10 (0–40) E/L, 3 mesece po I-131 31 (0–40) E/L, 6 mesecev po I-131 30 (0–40) E/L, 9 mesecev po I-131 21 (0–40) E/L in 12 mesecev po I-131 12 (0–40) E/L. Vse vrednosti antiTSH-R so bile po zdravljenju z I-131 statistično značilno ($p < 0,001$) višje kot pred zdravljenjem z I-131. V primerjavi z najvišjo vrednostjo 3 mesece in 6 mesecev po

I-131 je bila raven antiTSH-R značilno nižja 9 mesecev in 12 mesecev po I-131 ($p < 0,001$). V primerjavi z vrednostjo 9 mesecev po I-131 je bila vrednost antiTSH-R 12 mesecev po I-131 značilno nižja ($p < 0,001$).

ZAKLJUČEK

Ugotovili smo, da se raven antiTSH-R povečuje do šestega meseca po zdravljenju z I-131 in se nato začne postopno zmanjševati. Ugotovitve raziskave so nam lahko v pomoč pri načrtovanju režima spremljanja bolnikov z basedovko po zdravljenju z radioaktivnim jodom I-131.

Ključne besede: radioaktivni jod, basedovka, ščitnica, zdravljenje.

OBREMENITVENA PERFUZIJSKA SCINTIGRAFIJA SRCA BREZ MIROVANJA-PRIMERJAVA MED HOSPITALIZIRANIMI IN AMBULANTNIMI BOLNIKI

SABINA ŠARIĆ, MAŠA STROJNIK, MONIKA ŠTALC, BARBARA GUŽIČ SALOBIR

IZHODIŠČE

Perfuzijsko scintigrafijo srca običajno opravimo v dveh delih, tj. med obremenitvijo in v mirovanju. Izsledki raziskav kažejo, da imajo bolniki s povsem normalnim izvidom obremenitvenega dela perfuzijske scintigrafije srca dobro prognozo, zato lahko pri njih drugi del preiskave, tj. perfuzijsko scintigrafijo v mirovanju, opustimo. Uporaba napredne tehnologije (npr. korekcija atenuacije) omogoča boljše diagnostično vrednost metode, večjo varnost za preiskovance in osebje ter obravnavo večjega števila preiskovancev.

NAMEN

Z raziskavo smo želeli preučiti delež ambulantnih in hospitaliziranih bolnikov, pri katerih bi lahko opravili samo perfuzijsko scintigrafijo srca z obremenitvijo, brez mirovanja.

HIPOTEZE

1. Z uporabo novih tehnologij, kot je korekcija atenuacije, povečamo delež bolnikov, pri katerih lahko opravimo le obremenitveno perfuzijsko scintigrafijo srca.
2. Delež hospitaliziranih bolnikov, pri katerih lahko opravimo le obremenitveno perfuzijsko scintigrafijo srca, je manjši kot delež ambulantnih bolnikov.
3. Pri izbiri bolnikov, ki so primerni za samo obremenitveno perfuzijsko scintigrafijo srca, nam pomagajo točkovniki.

METODE

V retrospektivni longitudinalni kohortni raziskavi smo pregledali obremenitvene scintigrame zaporednih hospitaliziranih in ambulantnih bolnikov, ki so na Kliniki za nuklearno medicino UKC Ljubljana opravili perfuzijsko scintigrafijo srca po rutinskem dvodnevem protokolu. Ocenili smo deleže tistih, ki so imeli normalen obremenitveni del perfuzijske scintigrafije srca brez korekcije atenuacije in po korekciji atenuacije ter zato perfuzijske scintigrafije srca v mirovanju ne bi potrebovali. Pridobili smo tudi klinične podatke o značilnostih bolnikov in njihovem zdravljenju.

REZULTATI

V raziskavo smo vključili 178 bolnikov (89 ambulantnih, 89 hospitaliziranih, povprečna starost $68,8 \pm 13,4$ leta, 55,6 % ženskega spola). Samo obremenitvena perfuzijska scintigrafija srca je bila možna pri 88 preiskovancih (49 %). Od teh je imelo 9,1 % znano ishemično srčno bolezen, ki je bila prisotna pri 25,5 % preiskovancev, pri katerih samo obremenitvena perfuzijska scintigrafija srca ni bila možna ($p = 0,004$, test χ^2). Odsotnost ishemične bolezni srca se je izkazala kot neodvisen napovedni dejavnik za izvedbo samo obremenitvene perfuzijske scintigrafije srca (RO: 3,433; 95 % IZ: 1,44–8,17; $p = 0,003$). Uporaba korekcije atenuacije je delež bolnikov, pri katerih bi lahko opravili samo obremenitveno perfuzijsko scintigrafijo srca, pomembno povečala z 20,2 % na 49,4 % ($p < 0,001$, test χ^2). Med hospitaliziranimi in ambulantnimi bolniki v deležu bolnikov s samo obremenitveno perfuzijsko scintigrafijo srca tako z uporabo korekcije atenuacije kot brez uporabe korekcije atenuacije ni bilo pomembnih razlik (53,9 % oz. 45,0%, $p = 0,230$, test χ^2 ; 18,0 % oz. 22,5 %, $p = 0,455$, test χ^2). Samo obremenitveno perfuzijsko scintigrafijo srca bi z uporabo korekcije atenuacije lahko opravili pri 54 % bolnikov brez ishemične srčne bolezni, med ambulantnimi in hospitalizirani bolniki pa v deležu ni bilo razlik (52 % oz. 56 %, $p = 0,700$, test χ^2).

ZAKLJUČKI

Če ustrezno izberemo bolnike (primerni so predvsem tisti brez znane ishemične srčne bolezni) in uporabimo sodobne kamere, ki omogočajo korekcijo atenuacije, lahko pri skoraj 50 % bolnikov z normalnim izvidom perfuzijske scintigrafije srca opravimo samo obremenitveni del perfuzijske scintigrafije srca. Za enak pristop se lahko odločimo pri ambulantnih in hospitaliziranih bolnikih.

Ključne besede: perfuzijska scintigrafija srca, ishemična bolezen srca, prognoza.

ARTERIJSKA TOGOST PRI BOLNIKI PO SRČNEM INFARKTU

JURE TRŠAN^{1,2}, MARKO NOVAKOVIĆ², DANIEL KOŠUTA²,
ZLATKO FRAS^{1,2}, BORUT JUG^{1,2}

IZHODIŠČA

Pri obravnavi bolnikov po srčnem infarktu je opredelitev tveganja za vnovične srčno-žilne zaplete bistvenega pomena; arterijska togost je pomemben neodvisni napovednik tveganja. Odraža namreč napredujoče spremembe v žilni steni, ki so predvsem posledica staranja in aterosklerotične bolezni. Arterijsko togost lahko določimo z analizo pulznega vala, ki ga izmerimo z ultrazvokom skupne karotidne arterije. Arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, dislipidemija, kajenje, debelost in telesna (ne)dejavnost vplivajo na žilno funkcijo pri zdravih posameznikih in srčno-žilnih bolnikih, vendar ni jasno, kateri izmed njih so najbolj povezani s povečanjem togosti arterijske žilne stene.

METODE

V presečno klinično raziskavo smo vključili bolnike, ki so nedavno (tj. do štiri mesece pred vključitvijo) utrpeli srčni infarkt. Na podlagi mednarodnega vprašalnika za spremljanje telesne dejavnosti IPAQ smo bolnike razdelili v tri skupine glede na njihovo dotedanjo telesno dejavnost: intenzivna, zmerna in nizka. Bolnikom smo s spiroergometričnim testiranjem izmerili največji privzem kisika (*angl.* VO2peak) kot merilo telesne zmogljivosti. Z ultrazvočno preiskavo karotidne arterije smo izmerili hitrost pulznega vala (*angl.* pulse wave velocity, PWV). S statistično metodo ANOVA smo ugotavljali razlike med skupinami.

REZULTATI

V raziskavo je bilo vključenih 108 bolnikov. Povprečna starost je bila 55 let, 19 % je bilo žensk. Posamezne skupine so se pomembno razlikovale po telesni zmogljivosti (intenzivna 24,2 mL/kg/min, zmerna 22,7 mL/kg/min in nizka 19,1 mL/kg/min; $p = 0,004$). Zasledili smo tudi statistično pomembne razlike v PWV med skupinami (intenzivna 6,1 m/s, zmerna 6,4 m/s in nizka 6,9 m/s; $p = 0,004$). Za podrobnejšo analizo smo izvedli univariatno in multivariatno regresijsko analizo in kot odvisno spremenljivko uporabili PWV. Pri univariatni analizi so bili starost ($\beta = 0,227$; $p = 0,018$), srednji arterijski tlak ($\beta = 0,191$; $p = 0,047$) in nizka telesna dejavnost ($\beta = 0,272$; $p = 0,004$) pomembni napovedniki PWV. Statistično značilnost so ohranili v multivariatni analizi upošteva je spol in dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni. Bolnike smo nato razdelili glede na mediano starosti v dve skupini: mlajše (do 55 let) in starejše (56 let in več). Znotraj obeh skupin smo opredelili vpliv telesne dejavnosti na PWV. V skupini mlajših značilne odvisnosti PWV od telesne dejavnosti nismo zasledili ($\beta = 0,172$; $p = 0,218$). Po drugi strani je bila nizka telesna dejavnost pri starejših bolnikih značilen napovedni dejavnik za PWV ($\beta = 0,347$; $p = 0,009$).

ZAKLJUČKI

Rezultati naše raziskave so potrdili, da je pogostost telesne dejavnosti pomemben napovednik arterijske togosti (PWV) pri bolnikih zgodaj po srčnem infarktu. Nizka telesna dejavnost je neodvisno povezana z večjo togostjo arterij ne glede na starost, spol, krvni tlak in dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni.

Ključne besede: žilna togost, telesna dejavnost, miokardni infarkt.

¹Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; ²Center za preventivno kardiologijo, Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; ³Klinični inštitut za klinično kemijo in biokemijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana; ⁴Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani; ⁵Internistična prva pomoč, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

OD ODVZEMA KRVI DO IZVIDA ZA TROPONIN PRI SUMU NA AKUTNI KORONARNI SINDROM

**JURE TRŠAN^{1,2}, MARKO NOVAKOVIĆ², TEJA FABJAN³,
KATJA KRIVIC⁴, HUGON MOŽINA⁵, JOŠKO OSREDKAR^{3,4}**

IZHODIŠČA

Nenadno nastalo bolečino v prsih, ki je sumljiva za srčni infarkt, ima do 10 % vseh bolnikov, ki pridejo v urgentni center. Vrednosti troponina v krvi so mnogokrat bistvene za postavitve diagnoze, zato je v podobnih situacijah zelo pomembno, da ima zdravnik pravočasno dostop do izvidov krvnih preiskav. Ob vsakem odvzemu krvi zato vnaprej določimo stopnjo nujnosti preiskave in s tem najdaljši čas, znotraj katerega naj bi zdravnik dobil izvide (Internistična prva pomoč (IPP) in Splošna nujna medicinska pomoč (SNMP) < 100 min, intenzivni oddelki < 120 min in redni pregledi > 120 min). V naši raziskavi smo želeli preveriti delež izvidov vrednosti troponina, ki jih zdravnik prejme v predpisanem času, in primerjati sedanje rezultate z raziskavo, ki je bila opravljena pred desetimi leti, tj. pred uvedbo cevnega poštnega sistema. Preveriti smo želeli tudi, ali časi ustrezajo smernicam, ki od odvzema krvi do izdanega izvida predlagajo največ 60 minut.

METODE IN HIPOTEZE

V raziskavi smo analizirali različne čase 8645 vzorcev krvi, ki so bili odvzeti za določitev koncentracije troponina I v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana v obdobju od 1. marca 2019 do 4. junija 2019. Čas od odvzema vzorca krvi do izdanega krvnega izvida smo razdelili na več delov – od naročila preiskave do prispetja vzorca v laboratorij (čas 1); od prevzema vzorca v laboratoriju do rezultatov na analizatorju (čas 2); od rezultatov na analizatorju do dokončne potrditve rezultatov (čas 3). V sklopu protokola za IPP in SNMP smo predvidevali, da bo od naročila preiskave koncentracije troponina I do izdanega izvida preteklo največ 100 minut, pri preiskavah, naročenih na intenzivnih oddelkih, največ 120 minut in v sklopu rednih pregledov več kot 120 minut.

REZULTATI IN RAZPRAVLJANJE

Pri krvnih preiskavah, naročenih na IPP, je bilo pravočasno izdanih 89,67 % izvidov, pri preiskavah, naročenih na SNMP, pa 78,10 % izvidov. Pri vzorcih iz intenzivnih oddelkih je bil izvid izdan pravočasno v 46,46 % primerih, pri rednih pregledih pa v 42,02 %.

Primerjava s podobno raziskavo, ki je bila opravljena v UKC Ljubljana pred desetimi leti, je pokazala, da so se od takrat časi, potrebni za izdajo izvida za troponin I, skoraj prepolovili. Čas, da vzorec pride do laboratorija, se je namreč ob uvedbi sistema cevne pošte s povprečno 30 minut skrajšal na povprečno 16 minut.

V smernicah predlagano časovno omejitev 60 minut za izdajo izvida je pri naročilih z IPP doseglo 41,3 % izdanih izvidov, iz SNMP pa 33,5 % izdanih izvidov. Za intenzivne oddelke jih je doseglo 4,9 %, za redne preglede pa 6,4 % izvidov. Nedoseganje pričakovanj pri slednjih lahko delno pojasnimo z daljšim obdobjem, ki včasih preteče od naročila preiskave do odvzema vzorca krvi.

ZAKLJUČKI

Najučinkovitejši način, da nadzorujemo in izboljšamo pravočasnost dosegljivosti rezultatov tako pomembnih krvnih preiskav, kot je vrednost troponina I pri bolnikih s sumom na srčni infarkt, je natančna analiza posameznih faz obdelave vzorca od naročila preiskave do izdanega izvida. Le tako lahko določimo kritične točke, ki so vzrok morebitnih odstopanj, in jih odpravimo.

Ključne besede: troponin, miokardni infarkt, urgentna medicina.

¹Klinični oddelek za kardiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana; ²Služba za kardiologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; ³Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; ⁴Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

DIAGNOSTIKA MIKSOMOV Z UPORABO ULTRAZVOKA: NAŠE IZKUŠNJE

**POLONA KORITNIK¹, NEJC PAVŠIČ¹, MOJCA BERVAR¹,
MIRTA KOŽELJ^{2,3}, ZVEZDANA DOLENC STRAŽAR⁴,
KATJA PROKŠELJ^{1,3}**

UVOD

Miksom je najpogostejši primarni tumor srca odraslih, ki je večinoma lokaliziran v levem preddvoru in je pritrjen na preddvorni pretin v področju ovalnega okna. Čeprav je benignen, lahko zaradi nagnjenosti k embolizaciji povzroči življenje ogrožajoče zaplete. Ultrazvok srca je metoda izbire pri diagnosticiranju mas v srčnih votlinah in ima glede na razpoložljive podatke kar 90- do 96-odstotno občutljivost pri diagnosticiranju miksomov. Nema lokrat je diagnosticiranje miksomov zaradi raznolikih klinične slike in morfologije trd oreh.

NAMEN

Z raziskavo smo želeli oceniti občutljivost in specifičnost ultrazvoka srca pri diagnosticiranju miksomov v našem centru.

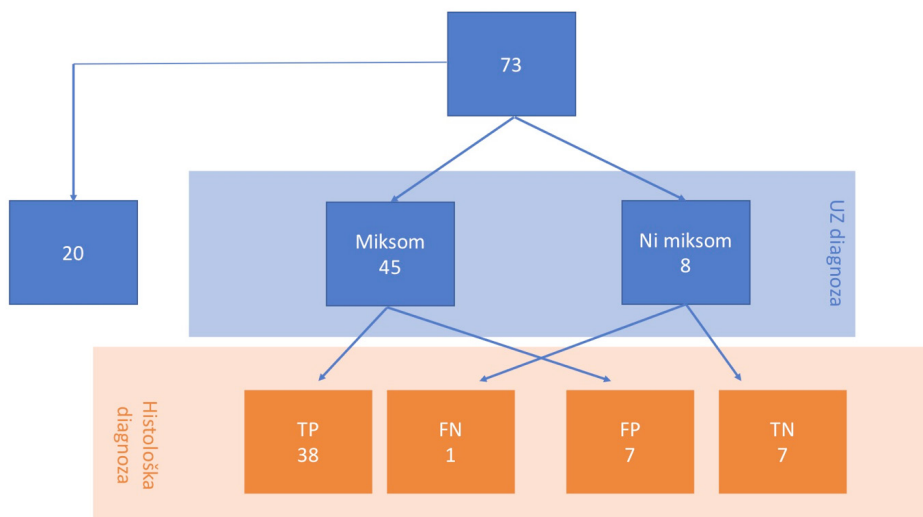
METODE

Retrospektivno smo analizirali ultrazvočne in patohistološke najdbe pri 73 bolnikih, ki so bili med letoma 2005 in 2020 zaradi suma na miksom obravnavani na Kliničnem oddelku za kardiologijo UKC Ljubljana.

REZULTATI

Izmed 73 bolnikov, ki so bili sprejeti na Klinični oddelek za kardiologijo zaradi suma na miksom, smo pri 53 bolnikih (73 %) ugotovili miksom ali srčni tumor druge etiologije in jih kirurško zdravili. Povprečna starost v kirurško zdravljeni skupini bolnikov je bila $61,2 \pm 17,3$ leta. Večina je bila žensk ($n = 35$; 66 %). Kirurško zdravljeno skupino smo glede na predoperativne ultrazvočne značilnosti razdelili na bolnike z miksomom ($n = 45$, 85 %) in bolnike s srčno maso, ki ni miksom. Med operacijo smo odvzeli vzorec tumorskega tkiva za patohistološko analizo. Izmed 53 vzorcev je bilo 39 (74 %) miksomov. Občutljivost predoperativne ultrazvočne preiskave je bila v našem primeru 97 %, specifičnost pa 50 %. V sedmih primerih smo predoperativno postavili napačno diagnozo miksom, saj je patohistološka analiza pokazala, da gre za tumor druge etiologije (pet primerov papilarnega fibroelastoma, en primer angioleiomioma in en primer zasevkov melanoma). Ultrazvočne značilnosti bolnikov smo primerjali z ultrazvočnimi značilnostmi bolnikov s tudi patohistološko potrjenim miksomom. Pri primerjavi kazalnikov smo ugotovili statistično

pomembno razliko le v lokalizaciji znotrajsrčne mase. Vse patohistološko potrjene nemiksomske tvorbe so imele neznačilno lokacijo, medtem ko je bilo 72 % miksomov značilno v levem preddvoru ($p < 0,001$).



Slika 1. Odločitveno drevo. Od skupaj 73 bolnikov s sumom na miksom smo pri 20 bolnikih glede na lastne ultrazvočne izsledke izključili diagnozo miksom in jih nismo operativno zdravili. Legenda: TP – resnično poziti-ven; FN – lažno negativen; FP – lažno pozitiven; TN – resnično negativen.

ZAKLJUČEK

Naključna najdba miksoma med obdukcijo je v današnjem času zahvaljujoč široki dostopnosti ultrazvoka srca redka. Občutljivost ultrazvoka pri diagnosticiranju miksomov je glede na podatke v literaturi odlična, raziskav, ki bi to tudi potrdile, pa je malo. Naši rezultati so podobni dostopnim podatkom in potrjujejo odlično občutljivost ultrazvoka srca pri diagnosticiranju miksomov. Zaradi slabše specifičnosti je kljub temu potrebna previdnost. Predvsem v primeru neznačilne lokacije zunaj levega preddvora je diagnoza miksom manj verjetna, zato moramo v diferencialni diagnozi pomisliti na srčno maso druge etiologije. V teh primerih si lahko pomagamo tudi z drugimi diagnostičnimi metodami, npr. z računalniško tomografijo ali magnetnoresonančnim slikanjem srca.

Ključne besede: srčna masa, miksom, ultrazvok srca.