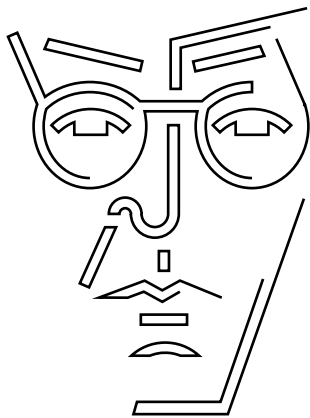


UNIVERZA V LJUBLJANI
Medicinska fakulteta
Katedra za interno
medicino



**Izbrana
poglavja
iz interne
medicine**
2023

Urednika
ZLATKO FRAS
in MITJA KOŠNIK



Izbrana poglavja iz interne medicine

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

616.1/.4(082)

IZBRANA poglavja iz interne medicine 2023 : [univerzitetni učbenik] / urednika
Zlatko Fras in Mitja Košnik. - Ljubljana : Medicinska fakulteta, Katedra za interno
medicino : Slovensko zdravniško društvo, 2023

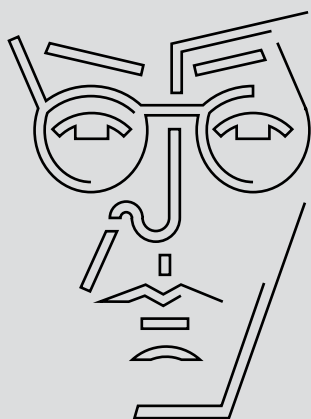
ISBN 978-961-267-255-3 (Medicinska fakulteta)
COBISS.SI-ID 170355459

ISBN 978-961-267-255-3



9 789612 672560

UNIVERZA V LJUBLJANI
Medicinska fakulteta
Katedra za interno
medicino



Izbrana poglavja iz interne medicine

Urednika
ZLATKO FRAS
in MITJA KOŠNIK

IZBRANA POGLAVJA IZ INTERNE MEDICINE 2023

univerzitetni učbenik

Urednika

Prof. dr. Zlatko FRAS, dr.med.

Prof. dr. Mitja KOŠNIK, dr.med.

Recenzenta

Prof. dr. Borut Štabuc, dr.med.

Prof. dr. Samo Zver, dr.med.

Založnika

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

Leto izdaje

2023

Naklada

600 izvodov

Oblikovanje in priprava za tisk

Zdravko Topolnjak

Tisk

Žnidarič, Kranj

IZBRANA POGLAVJA IZ INTERNE MEDICINE 2023

STVARNO KAZALO

I. SODOBNI IZZIVI V INTERNI MEDICINI	13
I.1 PULMOLOGIJA	15
Zdravljenje z inhalacijskimi antibiotiki	
Sabina Škrgat	17
Pristop k bolniku z infiltratom v pljučih	
Zala Leštan Ramovš, Matevž Harlander	27
Preobčutljivosti na biološka zdravila in kemoterapevtike	
Peter Kopač	35
Tolmačenje spirometrije pri astmi in KOPB – kdaj je bolezen neurejena glede na pljučno funkcijo	
Matjaž Fležar	47
Kako pomagam svojemu bolniku s KOPB ?	
Irena Šarc	55
I.2 ENDOKRINOLOGIJA IN BOLEZNI PRESNOVE	63
Priporočila za diagnosticiranje in zdravljenje sindroma policističnih jajčnikov	
Mojca Jensterle Sever	65
Osteoporoza pri moških	
Kristina Groti Antonić, Tomaž Kocjan	77
Obravnavanje bolnika s karcinomom nadledvične žleze	
Matej Rakuša	87
Sladkorna bolezen v poslabšanju: klinični namigi za vsakega zdravnika	
Draženka Pongrac Barlovič	95
Subakutni tiroiditis	
Katica Bajuk Studen	101
I.3 HEMATOLOGIJA	107
Katere morfološke spremembe v krvnem razmazu zahtevajo pregled pri specialistu hematologu ?	
Helena Podgornik	109
Kdaj sta levkopenija ali levkocitoza nujni stanji ?	
Matevž Škerget	115
Hematološka intenzivna enota – zakaj jo potrebujemo in zakaj je ne damo ?	
Karla Renner	121

I.4 KARDIOVASKULARNA MEDICINA	125
Napotitev k internistu kardiologu: odprto ovalno okno	
Jure Dolenc, Katja Prokšelj	127
Izzivi nadaljnje obravnave bolnika z dokazano ishemijo pri perfuzijski scintigrafiji srca	
Monika Štalc	135
Anamneza preeklampsije: kako naj ukrepamo ?	
Jana Brguljan Hitij	143
I.5 GASTROENTEROLOGIJA	149
Obravnava bolnikov z jetrno cirozo	
Katja Novak	151
Ultrazvočno diagnosticiranje v gastroenterologiji	
Andrej Hari	165
I.6 NEFROLOGIJA	171
Obravnava bolnika z glomerulno ali tubulointersticijsko ledvično boleznijo	
Ana Dovč	173
Bolnik z ledvičnožilno boleznijo	
Neva Bezeljak	183
I.7 AKTUALNE TEME	193
Antibiotiki in sepsa – ali hitrost res šteje ?	
Milica Lukić, Teo Vajdl, Hugon Možina	195
Motnje prehranskega stanja, ki so klinično relevantne za starejšega internističnega bolnika in njihove (pato)fiziološke posledice	
Nada Rotovnik Kozjek, Gašper Tonin	201
Internistične bolezni dnevnih vozačev zaradi izpostavljenosti toksičnim snovem v izpustih avtomobilskih motorjev	
Miran Brvar	213
Predstavitev izsledkov mednarodne raziskave iLIVE o izkušnjah in pričakovanjih ob koncu življenja	
Urška Lunder	223
Molekularno slikovno diagnosticiranje viabilnosti miokarda: še viabilno ?	
Luka Ležaić	231
II. UPORABA ZDRAVIL V REPRODUKTIVNEM OBDOBJU	241
Vpliv zdravil na sposobnost razmnoževanja	
Metoda Lipnik Štangelj	243
Uporaba zdravil v nosečnosti	
Ksenija Geršak	253
Zastrupitve z zdravili med nosečnostjo	
Miran Brvar	259
Raba najpogostejše predpisanih zdravil za zdravljenju vnetnih revmatskih bolezni v reproduktivnem obdobju, med nosečnostjo in med dojenjem	
Jelka Kramarič	265

III. NAPOTITVE K INTERNISTOM – STOPNJE NUJNOSTI IN KAJ JE POTREBNO OPRAVITI PRED NAPOTITVIJO.....273

Stopnje nujnosti in kaj je potrebno opraviti pred napotitvijo bolnika na specialistični pregled k internistu	
Zlatko Fras, Mitja Košnik.....	275
Napotitev k internistu pulmologu	
Matevž Harlander, Kristina Ziherl, Mitja Košnik.....	283
Napotitev k internistu gastroenterologu	
Borut Štabuc, Eva Mislej.....	291
Koga in kako napotiti v revmatološko ambulantno	
Aleš Ambrožič, Katja Perdan Pirkmajer.....	311
Napotitev k internistu endokrinologu	
Tomaž Kocjan, Mojca Jensterle Sever.....	319
Napotitev k internistu diabetologu	
Mojca Lunder, Miodrag Janič.....	331
Diagnostični postopki pred napotitvijo k internistu tirologu	
Katja Zaletel.....	339
Napotitev k internistu hematologu	
Samo Zver.....	345
Napotitev k internistu angiologu	
Aleš Blinc, Matija Kozak, Mišo Šabovič.....	353
Napotitev k internistu kardiologu: ishemična bolezen srca	
Miha Čerček.....	365
Napotitev k internistu kardiologu: bolezni srčnih zaklopk	
Katja Prokšelj, Matjaž Bunc.....	371
Napotitev k internistu kardiologu: srčno popuščanje	
Gregor Poglajen.....	377
Napotitev k internistu kardiologu pri bradikardnih motnjah srčnega ritma	
David Žižek.....	385
Napotitev k internistu kardiologu pri tahikardnih motnjah srčnega ritma	
Andrej Pernat.....	391
Napotitev k internistu nefrologu	
Andreja Marn Pernat.....	401
Koga in kako napotiti na specialistični pregled k alergologu/kliničnemu imunologu	
Mitja Košnik, Peter Kopač, Mark Kačar, Mihaela Zidarn, Nika Lalek, Nissera Bajrovič.....	407

SEZNAM AVTORJEV

- Dr. Aleš Ambrožič, dr.med., Klinični oddelek za revmatologijo, Bolnica dr. Petra Držaja, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana
- Nissera Bajrovič, dr.med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik
- Doc. dr. Katica Bajuk, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Neva Bezeljak, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Prof. dr. Aleš Blinc, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Jana Brguljan Hitij, dr.med., Klinični oddelek za hipertenzijo, Bolnica dr. Petra Držaja, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Miran Brvar, dr. med., Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Matjaž Bunc, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Miha Čerček, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Jure Dolenc, dr.med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Ana Dovč, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Prof. dr. Matjaž Fležar, dr.med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, 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, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

- Prof. dr. Ksenija Geršak, dr. med., zdravstvena svetnica, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; Ginekološka klinika Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva 3, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Kristina Groti Antič, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Andrej Hari, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, SI-1000 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, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Miodrag Janić, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Mojca Jensterle Sever, 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, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Mark Kačar, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik
- 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, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana, Slovenija
- Asist. Peter Kopač, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 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, 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, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Jelka Kramarič, dr. med., Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1000 Ljubljana

- Asist. dr. Nika Lalek, dr.med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Zala Leštan Ramovš, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Prof. dr. Metoda Lipnik-Štangelj, dr. mag. farm., Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno med., toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, SI-1000 Ljubljana
- Milica Lukić, dr.med., Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Doc. dr. Mojca Lunder, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Andreja Marn Pernat, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Eva Mislej, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana
- Doc. dr. Hugon Možina, dr.med., Internistična prva pomoč, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza 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
- Doc. dr. Katja Perdan Pirkmajer, dr.med., Klinični oddelek za revmatologijo, Bolnica dr. Petra Držaja, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Andrej Pernat, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, 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. Helena Podgornik, univ.dipl. inž.kem.inž., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana

- Prof. dr. Gregor Poglajen, dr. med., Program za napredovalo srčno popuščanje in transplantacije srca, Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Prof.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, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana, Slovenija
- Doc. dr. Katja Prokšelj, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, 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
- Asist. dr. Matej Rakuša, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center, Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Asist. Karla Renner, dr.med., Klinični oddelek za hematologijo, 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. Nada Rotovnik Kozjek, dr.med., Oddelek za klinično prehrano, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- 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, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Asist. mag. Irena Šarc, dr.med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Matevž Škerget dr.med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza 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; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Borut Štabuc, dr.med., višji zdravstveni svetnik, Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Doc. dr. Monika Štalc, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1104 Ljubljana

Gašper Tonin, dr. med., Oddelek za klinično prehrano, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana

Teo Vajdl, dr. med., Internistična prva pomoč, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, SI-1525 Ljubljana

Prof. dr. Katja Zaletel, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, 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, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

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

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, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Doc. dr. David Žižek, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta,



SODOBNI IZZIVI V INTERNI MEDICINI

I.



PULMOLOGIJA

I.1

ZDRAVLJENJE Z INHALACIJSKIMI ANTIBIOTIKI

TREATMENT WITH INHALED ANTIBIOTICS

SABINA ŠKRGAT

IZVLEČEK

Cilj zdravljenja z inhalacijskimi antibiotiki (IA) je odlaganje antibiotika v visokih koncentracijah v ventiliranih delih pljuč in nižje tveganje neugodnih sistemskih učinkov, ki sicer spremljajo sistemsko zdravljenje z antibiotiki. Ugoden učinek inhalacijskih antibiotikov pri bolnikih s cistično fibrozo (CF), ki se kaže z manjšo pogostostjo poslabšanj bolezni ter boljšim nadzorom nad boleznijo in boljšo kakovostjo življenja bolnikov, je vodil v idejo o uporabi IA pri bolnikih z bronhiektazijami, ki niso povezane s CF. Dokazi o uspešnosti tovrstnega zdravljenja sicer niso trdni, a mednarodno veljavne smernice dovoljujejo odločitev o uporabi IA v specialističnih multidisciplinarnih timih pri ozki skupini bolnikov. Za učinkovito zdravljenje velikih in malih dihalnih poti morajo vdihani delci premagati zgornje dihalne poti ter v dovolj velikem deležu uspešno doseči velike in male dihalne poti. To je odvisno od dejavnikov, povezanih z zdravlilom (in vdihanih delcev), in od dejavnikov, povezanih z bolnikom. Za inhaliranje antibiotikov sta na voljo dva inhalacijska sistema – nebulizatorji in vdihovalniki s suhim prahom. Zdravljenje z IA določimo individualno, odločamo pa se multidisciplinarno in največkrat v zvezi s težavnim potekom okužbe dihalnih poti z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa*. Inhalacijski antibiotiki imajo svoje mesto tudi pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi atipične mikobakterioze, in pri bolnikih po presaditvi pljuč.

Ključne besede: inhalacijski antibiotiki, bronhiektazije, cistična fibroza.

ABSTRACT

The goal of inhaled antibiotics (IA) treatment is to deposit the antibiotic at high concentrations in ventilated areas of the lungs and lower the risk of adverse systemic effects otherwise seen in systemic administration of antibiotics. The beneficial effect of IA in cystic fibrosis patients, manifested by a decrease in the frequency of exacerbations of the disease and improved disease control, led to the idea of (IA) in patients who have bronchiectasis, but these are not associated with CF. The evidence for the success of this type of treatment is not consistent, and international guidelines allow the decision to use IA in specialist multidisciplinary teams in a narrow group of patients. For effective treatment of large and small airways, the inhaled particles must overcome the upper respiratory tract and successfully reach large and small airways in a sufficiently high proportion. The achi-

evement of this depends on the factors of the drug (and the inhaled particles) and factors in the patient. There are roughly two inhalation systems for inhaling antibiotics: nebulisers and dry powder inhalers. IA treatment is determined individually with multidisciplinary approach and mostly related to the difficult course of respiratory tract infection with *Pseudomonas aeruginosa*. Inhaled antibiotics also have a place in patients being treated for atypical mycobacteriosis and those after lung transplantation.

Keywords: inhaled antibiotics, nebulisation, bronchiectasis, cystic fibrosis.

UVOD

Kmalu po odkritju antibiotikov so poskusili tudi z uporabo inhalacijskih oblik antibiotikov, najprej in predvsem pri bolnikih s cistično fibrozo (CF), okuženih z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa*. Pozitivna izkušnja pri bolnikih s CF je vodila v uporabo teh zdravil tudi pri bolnikih z bronhiektazijami, ki niso pogojene s cistično fibrozo (*angl.* non-cystic fibrosis bronchiectasis, NCFB). Začetki uporabe inhalacijskih antibiotikov (IA), ki segajo že v leto 1940, so bile težavne zaradi pomanjkanja zanesljivih tehnično izdelanih inhalacijskih sistemov, poleg tega pa so prve formulacije, ki so v resnici vsebovale antibiotične pripravke za intravensko uporabo, bolniki zaradi hiperosmolarnosti, bronhialne preodzivnosti in s tem povezanih bronhospazmov zelo slabo prenašali (1,2). Leta 1990 so uporabili inhalacijski tobramicin pri bolnikih s CF in kronično poselitvijo z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa* in dosegli zmanjšanje pogostosti poslabšanj bolezni in bakterijskega bremena v izmečku(3). Ameriška zvezna Agencija za hrano in zdravila (*angl.* Food and Drug Administration, FDA) je leta 1997 končno odobrila inhalacijski tobramicin za bolnike s CF (4). Do danes je CF edina bolezen, za katero sta dovoljenje izdali tako FDA kot tudi Evropska agencija za zdravila (*angl.* European Medicines Agency, EMA) (2). Cilj zdravljenja z IA je odlaganje antibiotika v visokih koncentracijah v ventiliranih delih pljuč in manjše tveganje neugodnih sistemskih učinkov, ki sicer spremljajo sistemsko dajanje antibiotikov (1,2).

Inhalacijski antibiotiki v obliki aerosolov: delci in njihovo odlaganje

Za učinkovito zdravljenje velikih in malih dihalnih poti morajo vdihani delci premagati zgornje dihalne poti ter v dovolj visokem deležu uspešno doseči velike in male dihalne poti. To je odvisno od dejavnikov, povezanih z zdravilom (ter vdihanih delcev), in dejavnikov, povezanih z bolnikom (5).

1) Dejavniki, povezani z zdravilom

Aerodinamično obnašanje delcev je odvisno od njihove oblike, velikosti in gostote. Delci aerosola, ki so manjši od 5 μm , se lahko vdihnejo. Pri tem imajo delci velikosti 2–5 μm v primerjavi z delci velikosti 1–2 μm manjšo verjetnost uspešnega odlaganja do malih dihalnih poti. Žal pa tako majhni delci nosijo tudi manj zdravilne učinkovine. Poleg geometrijske velikosti delcev hitrost potovanja in verjetnost za uspešno odlaganje v dihalno pot določa še gostota delcev. Delci z enako hitrostjo potovanja imajo podobno aerodinamiko in odlaganje v dihalni poti. To pomeni, da se bodo geometrično veliki in porozni (tj. z majhno gostoto) delci aerodinamično obnašali podobno kot delci, ki so majhni in neporozni (tj. z veliko gostoto). To dejstvo o vplivu gostote delcev na aerodinamiko so uporabili pri razvoju inhalacijskih zdravil v prahu, ki vsebujejo suhe porozne delce z majhno gostoto.

2) Dejavniki, povezani z bolnikom

- a) **Premjer dihalne poti.** Otroci imajo v primerjavi z odraslimi v premeru manjše dihalne poti.
- b) **Ustreznost inhalacijske tehnike.** Inhalacijska tehnika je odvisna od bolnikovih starosti, telesne sposobnosti, resnosti bolezni in kognitivnih sposobnosti. Visok inspiratorni pretok vodi v večjo turbulenco v centralnih dihalnih poteh in omogoča odlaganje zdravila tudi v zgornji dihalni poti, zato manj zdravila doseže distalne dele pljuč. Počasi inhalacijski maneuver vodi v manjšo turbulenco v veliki dihalni poti in pomeni večjo verjetnost, da se bodo delci v aerosolih odložili distalno od centralnih dihalnih poti. Največji učinek aerosola torej dosežemo s počasnim in globokim vdihom.
- c) **Prisotnost strukturnih anomalij na ravni dihalne poti/mukusnih impakcij,** ki onemogočajo odlaganje zdravila na prizadeta mesta.
- d) **Strukturne nenormalnosti pljuč,** npr. prisotnost fibroznih sprememb, ki onemogočajo ustrezno ekspanzijo prizadetih delov pljuč. Ti dobijo manj antibiotika, saj se pretok v dihalnih poteh (in z njim zdravilo) usmerja v bolj zdrave dele pljuč.

Koncentracije antibiotikov v izmečku

V splošnem velja prepričanje, da so inhalacijski antibiotiki učinkoviti zaradi visokih koncentracij na ravni dihalnih poti, ki so jih ugotavljali v začetnih raziskavah (5,6). Menimo, da je ta koncept poenostavljen, saj so visoke koncentracije antibiotika verjetno odraz odlaganja v velike dihalne poti. Predvsem v primeru visokih pretokov s turbulenco (zlasti, ko so delci veliki) pride do odlaganja delcev v centralne velike in zgornje dihalne poti, kar lahko hkrati pomeni manj odlaganja zdravila distalno, zlasti na raven malih dihalnih poti. Površino malih dihalnih poti pri mladostniku ocenjujejo na 1,2–1,3 m². Ker se z vsako naslednjo generacijo bronhijev njihova celotna površina eksponentno povečuje, hitrost pretokov v smeri malih dihal pa zmanjšuje, je pričakovati tudi manjše odlaganje antibiotika na pljučno obrobje. Pri odlaganju antibiotika velja upoštevati prej omenjene dele pljuč, ki se slabše raztezajo, in dele dihalnih poti, ki so impaktirani s sluzjo. Zaradi te heterogenosti verjetno obstajajo različne koncentracije antibiotika v različnih delih pljuč, vključno z deli, kjer so koncentracije manjše od terapevtske učinkovitosti (5).

Kaj to pomeni v klinični praksi?

Nizke koncentracije antibiotika v nekaterih delih pljuč vodijo v vztrajanje okužbe in klinično neustrezen odziv. S tem bi lahko pojasnili klinični odziv na ustrezní parenteralni antibiotik, s katerim dosežemo učinkovite koncentracije antibiotikov tudi na mestih, ki jih inhalacijski antibiotik ne »doseže«. Prenizke koncentracije antibiotikov lahko povzročijo odpornost bakterij, a dvomimo, da odpornost bakterij v izmečku odraža stanje v vseh delih pljuč. Ker so pri CF mikroorganizmi v pljučih razporejeni nehomogeno, ni presenetljivo, da so minimalne inhibitorne koncentracije antibiotikov za različne dele pljuč v resnici različne (5,6).

V klinični praksi poskušamo optimizirati odlaganje inhalacijskega antibiotika vzdolž celotne dihalne poti. V ta namen uporabljamo posebne inhalacijske sisteme z aerosoli ali pripravke v prahu (*angl.* dry powder inhaler, DPI) (5,6).

Tehnične rešitve za ustrezno inhaliranje antibiotikov

Za inhaliranje antibiotikov v splošnem obstajata dva inhalacijska sistema: nebulizatorji in vdihovalniki s suhim prahom (*angl.* dry powder inhaler, DPI). Osnovne značilnosti ter prednosti oz. pomanjkljivosti enega in drugega sistema prikazujemo v Tabeli 1 (6).

Tabela 1. Osnovne značilnosti različnih tehničnih možnosti za inhaliranje antibiotikov (povzeto po (6)).

Nebulizatorji	Vdihovalniki s suhim prahom (angl. dry powder inhaler, DPI)
težki in večji	majhni in lahki
potrebujejo vir elektrike	ne potrebujejo vira elektrike
nekateri antibiotiki morajo biti ohlajeni	antibiotiki ne potrebujejo hlajenja
daljše inhaliranje	krajše inhaliranje
zahtevno čiščenje	enostavno čiščenje
skromno odlaganje v orofarinksu	obširno odlaganje v orofarinksu
manj odvisni od bolnikovega sodelovanja pri inhaliranju	bolj odvisni od bolnikovega sodelovanja pri inhaliranju

Nebulizatorji

Nebulizator je naprava, ki tekočino pretvori v kapljice aerosola. Zdravila v obliki suspenzij ali vodnih raztopin se s sistemom nebulizatorja razpršijo v drobne kapljice (8).

Obstajajo tri vrste nebulizatorjev (5,7,8):

- **Jet nebulizatorji** so bili prva tehnična rešitev za produkcijo aerosolov. Uporabljajo pretok zraka iz vira zraka ali kompresorja. Zrak prehaja skozi majhno odprtino v nebulizatorju in na poti zdravilno učinkovino (ki smo jo pred tem dali v nebulizator) pretvarja v aerosol. Nastajajo večje in manjše kapljice, pri čemer se večje kapljice ustavijo na porozni pregradi/filtru in se vrnejo v nebulizator ter se tako spremenijo nazaj v tekočino. Več kot 90 % kapljic gre tako v »ponovni obtok«, male kapljice pa gredo iz nebulizatorja in jih bolnik vdihne. Obstajajo različne vrste nebulizatorjev, takšne, ki proizvajajo aerosole ne glede na fazo dihanja bolnika, lahko pa je nastajanje aerosola bolj učinkovito oziroma možno le v fazi vdiha. Jet nebulizator lahko razprši vse tipe tekočin (npr. raztopine, suspenzije, olja), a lahko mehanski stres pri nastajanju aerosola poškoduje krhke strukture, kot so liposomi.
- **Mesh nebulizatorji** so nebulizatorji z mrežico, pri katerih se zdravilo v tekočini pretvori v aerosol, medtem ko prehaja skozi številne odprtine v mrežici nebulizatorja. So nebulizatorji izbire za inhalacijske antibiotike, ker so majhni, lahki, tihi in hitri ter lahko delujejo tudi z baterijo. Za razliko od jet nebulizatorjev in ultrazvočnih nebulizatorjev se aerosol ne vrača v nebulizator, nastale kapljice pa so velike približno 3 µm. Ti nebulizatorji tehnično omogočajo pripravo aerosola tako, da nebulizator zapusti pri nizki hitrosti.
- **Ultrazvočni nebulizator** vsebuje piezoelektrični kristal, ki vibrira pri visokih frekvencah in povzroča osciliranje tekočine. Ultrazvočni nebulizatorji ne morejo razpršiti suspenzij ali tekočin z visoko viskoznostjo ali veliko površinsko napetostjo. Ni priporočljiv za vdihovanje antibiotikov, saj poškoduje stabilnost zdravila.

Suh prah (DPI)

Ti inhalatorji so majhni, lahki in za delovanje ne potrebujejo električne energije (Tabela 1). Zahtevajo večje sodelovanje bolnika in lahko povzročijo kašelj (5,7).

Inhalacijski antibiotiki – učinkovine

Novejše formulacije inhalacijskih antibiotikov so oblikovane tako, da dosežemo večje koncentracije učinkovine in stabilnost na mestu delovanja v dihalih. Inhalacijski antibiotiki obstajajo v različnih formulacijah (Tabela 2) (7).

Tabela 2. Formulacije inhalacijskih antibiotikov.

	Delovanje	Dodaten komentar
Liposomi	Prodírajó v bakterijske biofilme, vključno s <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Účinkovino odlagajo v alveolne makrofage preko fagocitoze. Antibiotik sproščajo počasi, kar omogoča manjšo frekvenco odmerjanja in vzdržuje visoke koncentracije zdravila v pljučih.	Nestabilne formulacije, zdravilo včasih ne doseže terapevtske tarče.
Polimerni nanodelci	Terapevtska učinkovina je inkapsulirana v matriks nanodelcev. Sistemska absorpcija je zato zakasnjena, lokalni čas učinkovanja pa podaljšan. Protibakterijska učinkovitost je boljša zaradi podaljšane stika med zdravilom in mikroorganizmom.	V formulacijah s suhim prahom so nanodelci metoda izbire.
Lipidno-polimerni nanodelci	Prednosti kombinacije obeh formulacij – pri <i>Pseudomonas aeruginosa</i> je formulacija bolj stabilna kot pri nanomeru, saj omogoča bolj počasno sproščanje zdravila in ima večjo protibakterijsko učinkovitost pri biofilmu.	Izoblikovani za dajanje vankomicina.

Inhalacijski antibiotiki v klinični praksi

Predpis inhalacijskih antibiotikov je domena in odločitev subspecializiranih multidisciplinarnih timov, ki obravnavajo bolnike (10–17):

- s cistično fibrozo;
- z bronhiektazijami, ki niso pogojene s cistično fibrozo;
- z atipično mikobakteriozo;
- s stanjem po presaditvi pljuč.

Gre, ki so kronično bolni in tako prihajajo v stik z zdravniki in timi na vseh ravneh zdravstvenega sistema, vključno z urgentnimi obravnavami. Zato je na vsak način prav, da so strokovni timi seznanjeni z indikacijami in osnovnimi načeli zdravljenja z inhalacijskimi antibiotiki.

Vsem bolnikom z bronhiektazijami svetujemo, da učinkovine inhalirajo po smiselnem vrstnem redu. Ta vključuje respiratorno fizioterapijo, ki je obvezen del bolnikovega zdravljenja oziroma vsakdana (10,11,13).

Priporočeni vrstni red vdihovanja učinkovin:

1. bronhodilatatorji;
2. mukolitiki;
3. respiratorna fizioterapija in tehnike izkašljevanja;
4. inhalacijski antibiotiki (Tabela 3).

a) Bolniki s cistično fibrozo (10–13, 18)

Ponavljajoče se ali kronične bakterijske okužbe dihal so pri bolnikih s CF pogoste. Kronične okužbe s specifično bakterijo in poslabšanja bolezni so povezani z neugodnim izidom pljučne funkcije, povečano obolevnostjo in zmanjšanim preživetjem. V zgodnji življenjski dobi prevladujeta bakteriji *S. aureus* in *H. influenzae*, kasneje pa *Pseudomonas aeruginosa*. Ta bakterija uspeva kot mikrokolonije in v biofilmih. Poleg tega se lahko spremeni v t. i. mukoidni fenotip, povezan z imunskim odzivom, ki vodi v pospešeno zmanjšanje pljučne funkcije in prezgodnjo smrt. Zgodnje okužbe z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa* imajo navadno nizko bakterijsko gostoto, so pridobljene iz okolja in jih lahko izkoreninimo. V ta namen uporabljamo inhalacijske antibiotike, ki jih lahko kombiniramo z oralnimi/parenteralnimi antibiotiki. Druge bakterije v kasnejšem življenjskem obdobju so še *Burkholderia cepacia complex*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, glive, vključno z *Aspergillus species*, in netuberkulozne mikobakterije.

Inhalacijski antibiotiki, kot so aztreonam, kolistin, levofloksacin in tobramicin, se uporabljajo v shemah zdravljenja bolnikov s CF in okužbo z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa* (Tabela 4), tudi pri okužbah z bakterijama *Achromobacter* in *Stenotrophomonas*. Zdravljenje zmanjšuje pogostost poslabšanj bolezni, izboljša nadzor nad boleznijo, bolniki pa redko razvijejo intoleranco na inhalacijski antibiotik, bronhospazem, ototoksičnost in ledvično okvaro. Njihovo učinkovitost so pri bolnikih dokazali pri zdravljenju prve okužbe in tudi kronične okužbe z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa*. Njihova uporaba izboljšuje kakovost življenja bolnikov, zmanjšuje pogostost bolnišničnih obravnav ter zmanjšuje število poslabšanj bolezni in bakterijsko breme.

Tabela 3. Inhalacijski antibiotiki, ki jih uporabljamo v klinični praksi.

UČINKOVINA	ZDRAVILO	ODMEREK
kolistin	Colixin® , Colomycin® — 1 milijon enot – prašek za pripravo raztopine za nebulizacijo	1 milijon enot 2-krat dnevno Uporabljamo samo sveže pripravljeno raztopino!
	Colobreathe® 1,7 milijona enot/kapsulo – prah z vdihovalnikom	1 kapsulo podihamo s priloženim vdihovalnikom Turbospin 2-krat dnevno
tobramicin	Bramitob 300 mg/4 ml raztopina za nebulizacijo	300 mg podihamo z nebulizatorjem 2-krat dnevno
	Tobi Podhaler 28 mg prašek za inhaliranje v kapsulah	4 kapsule podihamo z dvema vdihoma z vdihovalnikom Podhaler 2-krat dnevno
levofloksacin	Quinsair® 240 mg, raztopina za nebulizacijo	1 ampulo (240 mg) 2-krat dnevno podihamo s priloženim nebulizatorjem
aztreonam	Cayston® 75 mg prašek in vehikel za nebulizacijo	75 mg (1 viala) 2-krat dnevno podihamo s priloženim nebulizatorjem

Opomba: Z dovoljenjem Mag. Tine Morgan, Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik.

Tabela 4. Modeli uporabe/priporočila za uporabo inhalacijskih antibiotikov pri bolnikih s CF in okužbo z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa* (povzeto po (9)).

Referenca	Priporočilo
Standards for the clinical care of children and adults with cystic fibrosis in the UK (10)	Dolgotrajni predpis zdravljenja za kronično okužbo pljuč z bakterijo <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .
National Institute for Health and Care Excellence guidelines (11)	Eradikacijsko zdravljenje z uporabo oralnih ali intravenskih antibiotikov in inhalacijskih antibiotikov pri bolnikih z novo okužbo z bakterijo <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Nasvet uporabe inhalacijskih antibiotikov pri bolnikih s CF in kronično okužbo z bakterijo <i>Burkholderia cepacia</i> in trendom slabšanja pljučne funkcije.
European CF Society best practice guidelines, 2018 (18)	Dolgotrajno zdravljenje z inhalacijskim antibiotikom pri bolnikih s kronično okužbo z bakterijo <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , če eradikacija ne uspe.
Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease, 2020 (12).	Poskus zdravljenja z alternirajočo shemo IA (glede na izvid antibiograma izmečka) pri bolnikih z napredovalo boleznijo.

b) Uporaba inhalacijskih antibiotikov pri bolnikih z bronhiektazijami, ki niso pogojene s cistično fibrozo (NCFB).

Ugodna izkušnja pri bolnikih s cistično fibrozo je vodila v idejo o uporabi inhalacijskih antibiotikov pri bolnikih z bronhiektazijami, ki niso povezane s CF. Dokazi o uspešnosti tovrstnega zdravljenja niso trdni, mednarodno veljavne smernice pa dovoljujejo

odločitev o uporabi IA v specialističnih multidisciplinarnih timih pri omejeni skupini bolnikov (13). Zdravljenje vodi pulmolog, v timu pa sodelujeta tudi infektolog in mikrobiolog.

Kandidati za zdravljenje z IA so bolniki, ki (13):

- 1) redno in učinkovito izvajajo respiratorno fizioterapijo (pogoj, ki mora biti izpolnjen!)

IN ima hkrati vsaj eno od naštetih kliničnih stanj:

- 2) tri ali več poslabšanja z zagonom vnetja v bronhiektazijah na leto; terapevtski poskus z inhalacijskim antibiotikom;
- 3) nimajo okužbe z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa*, a je peroralna antibiotična profilaksa kontraindicirana, ni učinkovita ali je bolniki ne prenašajo.
- 4) pri prvi/novi osamitvi bakterije *Pseudomonas aeruginosa* iz izmečka za poskus eradikacije.

Smernice podpirajo eradikacijsko zdravljenje pri bolnikih z bronhiektazijami, pri katerih smo prvič dokazali bakterijo *P. aeruginosa*, saj je kronična okužba s to bakterijo dejavnik tveganja za slabši potek bolezni. Obstajajo dokazi, da ima poskus eradikacije z uporabo shem, ki vključujejo inhalacijske antibiotike, večji klirens bakterije kot zgolj monoterapija s sistemskimi antibiotiki. Priporočamo 14-dnevno antibiotično zdravljenje s ciprofloksacinom v odmerku 750 mg/12 ur per os. Kot drugo linijo lahko uporabljamo protipsevdomonasne betalaktamske antibiotike intravensko ± aminoglikozide. Po zaključenem 14-dnevem antibiotičnem zdravljenju priporočamo tri-mesečno eradikacijsko zdravljenje z inhalacijskimi antibiotiki (13). Odločitev za tovrstno zdravljenje naj bo multidisciplinarna, tj. s sodelovanjem pulmologa, infektologa in mikrobiologa.

c) Bolniki z atipično mikobakteriozo

Netuberkulozne mikobakterije (NTM) so vse mikobakterije, razen *M. tuberculosis complex* (povzročitelj tuberkuloze) in *M. leprae* (povzročitelj gobavosti), zato jih pogosto imenujemo atipične mikobakterije. Ker NTM prosto živijo v naravi ter se nahajajo v zemlji in prahu ter v vodi (jezerih, rekah, potokih), jih imenujemo tudi okoljske mikobakterije. Povezane so z nastankom bronhiektazij (14). NTM-mikobakterioze zdravimo praviloma s protimikrobnimi zdravili, izjemoma kirurško. Zdravljenje se razlikuje od zdravljenja tuberkuloze, saj NTM niso občutljive na pirazinamid, večina med njimi tudi ne na izoniazid. Pred začetkom zdravljenja moramo natančno identificirati vrste NTM, pred uvedbo protimikrobnih zdravil pa priporočamo tudi opredelitev občutljivosti NTM. Mikobakterioze praviloma zdravimo z več protimikrobnimi zdravili hkrati, zdravljenje pa traja več mesecev. Pri NTM s pljučno prizadetostjo priporočamo vsaj 12-mesečno zdravljenje, pri hujših oblikah tudi z uporabo parenteralnih in/ali inhalacijskih protimikrobnih zdravil. Od inhalacijskih antibiotikov je v sheme zdravljenja vključen amikacin (14,15).

d) Bolniki po presaditvi pljuč

Bolniki po presaditvi pljuč imajo povečano tveganje invazivnih mikoz pljuč zaradi imunosupresivnega zdravljenja in neposredne izpostavljenosti presajenih pljuč bolnikovemu okolju. Invazivna mikoza pljuč se najpogosteje pojavi v prvem letu po presaditvi pljuč, in sicer pri 3–19 % bolnikov, ter je povezana z visoko smrtnostjo in dolgotrajnimi bolnišničnimi obravnavami. Najpogostejša povzročitelja sta *Aspergillus* in *Candida* spp. Pri bolnikih s presajenimi pljuči zato uporabljamo različne profilaktične sheme antimikotikov, ki vključujejo inhalacijski amfotericin (nebulizirani

ali liposomski nebulizirani amfotericin). Med obema oblikama ni pomembnih razlik glede toksičnosti in neželenih učinkov na respiratorni sistem (16,17).

KLJUČNI POUDARKI

1. Cilj zdravljenja z inhalacijskimi antibiotiki (IA) je odlaganje antibiotika v visokih koncentracijah v ventiliranih delih pljuč in manjše tveganje neugodnih sistemskih učinkov, ki jih sicer opažamo pri sistemski uporabi antibiotikov.
2. Za inhalacijo antibiotikov obstajata dva inhalacijska sistema: nebulizatorji in vdihovalniki s suhim prahom.
3. Zdravljenje z inhalacijskimi antibiotiki določimo individualno, odločamo pa se multidisciplinarno v okviru specializiranih timov.
4. V poštev prihajajo pri majhni skupini bolnikov, tj. bolnikih s cistično fibrozo, bronhiektazijami, ki niso povezane s cistično fibrozo, okužbami z netuberkuloznimi mikobakterijami in pri bolnikih po presaditvi pljuč.
5. Inhalacijski antibiotiki so največkrat indicirani pri bolnikih s težavnim potekom okužbe dihal z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa*, pri bolnikih z okužbo pljuč z atipično mikobakteriozo in pri bolnikih po presaditvi pljuč.

LITERATURA

1. Geller DE. Aerosol antibiotics in cystic fibrosis. *Respir Care* 2009 ;54:658–70.
2. Amaro R, Panagiotaraka M, Alcaraz V, Torres A. The efficacy of inhaled antibiotics in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Expert Rev Respir Med* 2018;12:683–91.
3. Kuhn RJ. Formulation of aerosolized therapeutics. *Chest* 2001;120:Suppl 3:94S–98S.
4. Rose LM, Neale R. Development of the first inhaled antibiotic for the treatment of cystic fibrosis. *Sci Transl Med* 2010;2:63mr4.
5. Tiddens HA, Bos AC, Mouton JW, Devadason S, Janssens HM. Inhaled antibiotics: dry or wet? *Eur Respir J* 2014;44:1308–18.
6. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:23–30.
7. Riveiro V, Casal A, Abelleira R, Valdés L. Advances in inhaled antibiotics for management of respiratory tract infections. *Curr Opin Pulm Med* 2023;29:160–7.
8. Vecellio L. The mesh nebuliser: a recent technical innovation for aerosol delivery. *Breathe* 2006;2:252–60.
9. Elborn JS, Blasi F, Burgel P-R, Peckam D. Role of inhaled antibiotics in the era of highly effective CFTR modulators. *Eur Respir Rev* 2023; 32: 220154.
10. Cystic Fibrosis Trust. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Cystic Fibrosis in the UK. 2nd Edn. December 2011. Dosegljivo 13.10.2022 na URL: [www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/202012/Cystic%20Fibrosis%20Trust%](http://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/202012/Cystic%20Fibrosis%20Trust%20Standards.pdf)
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cystic Fibrosis: Diagnosis and Management. Dosegljivo 13.10.2022 na URL: www.nice.org.uk/guidance/ng78/resources/.
12. Kapnadak SG, Dimango E, Hadjiliadis D, Hempstead SE, Tallarico E, Pilewski JM et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros* 2020;19:344–54.
13. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger M et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 2017;50:1700629.
14. Svetina P. Okužbe z netuberkuloznimi mikobakterijami. In: Fras Z, Košnik M, eds. Izbrana poglavja iz interne medicine. Ljubljana: Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, 2021. p. 233–37.
15. Hoy, Sheridan M. Amikacin Liposome Inhalation Suspension in Refractory Mycobacterium avium Complex Lung Disease: A Profile of Its Use. *Adis Journals*, 2021. Dosegljivo 08.10.2023 na URL: <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.13562810.v>.
16. Pennington KM, Baqir M, Erwin PJ, Razonable RR, Murad MH, Kennedy CC. Antifungal prophylaxis in lung transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis* 2020;22:e13333.
17. Samanta P, Clancy CJ, Nguyen MH. Fungal infections in lung transplantation. *J Thorac Dis* 2021;13:6695–707.
18. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 2018;17:153–78.

PRISTOP K BOLNIKU Z INFILTRATOM NA PLJUČIH

ZALA LEŠTAN RAMOVŠ¹, MATEVŽ HARLANDER^{1,2}

IZVLEČEK

O vztrajajočem infiltratu v pljučih govorimo, če infiltrat kljub začetnemu zdravljenju ne izgine. Pri iskanju vzrokov moramo upoštevati bolnikova pridružena stanja, kot so imunosupresija, kronične bolezni in kajenje. Vzroke infiltrata v pljučih lahko v grobem razdelimo na infektivne, neinfektivne vnetne in maligne. Infektivni vzroki vztrajajočega infiltrata lahko vključujejo atipične povzročitelje (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, respiratorni virusi), na antibiotike odporne bakterije, tuberkulozo in glivične ali virusne okužbe (zlasti pri imunsko oslabilih bolnikih). Vzrok pljučnice je tudi aspiracija. Infiltrate v pljučih – interstijsko pljučno bolezen – lahko povzročajo tudi poklicna izpostavljenost, sistemske vezivnotkivne bolezni, vaskulitis in zdravila. Infiltrat v pljučih lahko oponašata pljučni edem (bolniki s kronično obstruktivno pljučno boleznijo) ali pljučni infarkt. Nenazadnje je vzrok infiltrata lahko rakava bolezen, ki ima neredko atipičen izgled in oponaša druge vzroke infiltrata. Klinični pristop k bolniku z infiltratom v pljučih tako zajema anamnezo, telesni pregled, laboratorijske in mikrobiološke preiskave, slikovno diagnosticiranje, vključno s CT prsnega koša, in invazivno diagnosticiranje. Ker se posamezne slike preiskav prekrivajo, diagnozo postavimo s klinično-radiološko-patološko korelacijo.

Ključne besede: pljučnica, pljučni infiltrat, pljučni rak, etiologija.

ABSTRACT

*Persistent pulmonary infiltrate is an infiltrate that does not disappear after the initial therapy. The patient's associated conditions such as immunosuppression, chronic diseases and smoking should be considered when searching for causes. The causes of lung infiltrate can roughly be divided into infectious, non-infectious inflammatory and malignant. Infectious causes of persistent infiltrate may include atypical agents (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, respiratory viruses), antibiotic-resistant bacteria, tuberculosis, fungal or viral infections (especially in immunocompromised patients). Aspiration is also a cause of pneumonia. Infiltrates in the lungs - interstitial lung disease - can also be caused by occupational exposure, systemic connective tissue diseases, vasculitis, and drugs. Pulmonary infiltrates can mimic pulmonary oedema (COPD patients) or pulmonary infarction. Finally, the cause of the infiltrate can be a malignant disease that may have appearance that mimics other causes of the infiltrate. The clinical approach to a patient with lung infiltrates includes history, physical examination, laboratory and microbi-*

ological tests, imaging diagnostics including chest CT and invasive diagnostics. Since the individual examination patterns overlap, the diagnosis is established by clinical-radiological-pathological correlation.

Keywords: pneumonia, pulmonary infiltrate, lung cancer, etiology.

UVOD

Infiltrat v pljučih je zelo pogosto stanje. Če kljub začetnemu zdravljenju v sklopu nujne obravnave vztraja ali smo ga odkrili naključno pri slikanju pljuč zaradi drugega razloga, govorimo o vztrajajočem infiltratu, ki zahteva dodatno obravnavo. Pri opredeljevanju vzrokov moramo vedno upoštevati bolnikova pridružena stanja in dejavnike tveganja, kot so imunosupresivno zdravljenje, kronične bolezni in kajenje, saj pomembno vplivajo na potek diagnosticiranja. Diagnosticiranje lahko usmeri tudi radiološki izgled. Najbolj pogost vzrok infiltrata v pljučih so pljučnice. Če se po 10-dnevnem zdravljenju z antibiotiki klinično stanje ne izboljša ali se infiltrat ne zmanjša dovolj, govorimo o vztrajajočem infiltratu. Ustrezno zmanjševanje infiltrata pomeni, da se v štirih tednih njegov obseg zmanjša za vsaj 50 % in v 12 tednih v celoti izgine (1). Pri bolnikih s pridruženimi boleznimi, kot so visoka starost, podhranjenost, kronična obstruktivna pljučna bolezen, srčno popuščanje, sladkorna bolezen, alkoholizem in podobno, je lahko umik počasnejši (2).

ETIOLOGIJA

Vzroke infiltrata lahko v grobem razdelimo v infektivne vzroke, neinfektivne vnetne vzroke in maligne vzroke. Diagnostične metode za opredeljevanje so raznolike in morajo biti usmerjene v verjetne diferencialne diagnoze.

Infektivni vzroki

Po nekaterih ocenah se približno 10–15 % zunajbolnišničnih pljučnic ne odzove ustrezno na začetno zdravljenje (3), delež pa je še precej višji pri bolnišničnih pljučnicah. Vzrok slabe odzivnosti je lahko atipični povzročitelj (bakterije *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophila* ali respiratorni virusi, npr. covid-19 ali gripa, lahko v kombinaciji z bakterijsko superinfekcijo), na antibiotike odporna bakterija (dejavniki tveganja – predhodna uporaba antibiotikov, pljučnica v zadnjem letu, hospitalizacija v zadnjih treh mesecih, dializa, kirurške rane itd.) ali manj pogosti povzročitelji, na primer tuberkuloza (npr. pri priseljencih z endemskih območij), glivične okužbe ali virusne okužbe, kar pričakujemo zlasti pri imunsko oslabilih bolnikih (pnevmocista, aspergilus, citomegalovirus ipd.). V primeru pridruženega plevralnega izliva moramo pomisliti na empiem, ki ga lahko hitro ugotovimo s plevralno punkcijo.

Tujek v dihalni poti

Najbolj pogosto se srečujemo z aspiracijskimi pljučnicami, ki se pojavljajo pri slabo pomičnih bolnikih z oslabljenimi refleksi. Pljučnica zajema dele pljuč, ki so bili v času aspiracije »spodaj«. Občasno se aspiracijske pljučnice pojavljajo tudi pri sicer pomičnih bolnikih s prizadetima refleksoma požiranja in kašlja (npr. po obsevanju vratu), česar na prvi pogled ne pričakujemo. Z biopsijo najdemo organski material (hrano) in tujkove granulome. Aspiracija večjega tujka lahko povzroči zaporo bronha in za zaporo (kronično) pljučnico. Inhalacija lipidnih snovi lahko povzroči lipidno pljučnico (npr. pljučnica požiralcev ognja) (6).

Vnetni vzroki

Intersticijska pljučna bolezen se lahko pojavi zaradi neznanega vzroka (idiopatska), povezano s poklicno/okoljsko izpostavljenostjo ali sistemsko vezivnotkivno boleznijo ali zaradi zdravljenja z zdravili (pogosto z amiodaronom) (Tabela 1). Med diferencialnodiagnostičnimi možnostmi vztrajajočega infiltrata sta najpogostejša organizirajoča pljučnica in preobčutljivostni pnevmonitis, poseben izziv pa je akutna intersticijska pljučnica (4). Prva prezentacija ali zaplet sistemske vezivnotkivne bolezni je lahko infiltrat v pljučih, ki se lahko pojavi pri praktično vseh sistemskih vezivnotkivnih boleznih (5). Vzrok je lahko tudi vaskulitis pljučnih žil (granulomatoza s poliangiitisom, sindrom Churg-Strauss), sarkoidoza ali druga redka pljučna bolezen (eozinofilna pljučnica, Langerhansova histiocitoza ipd.). Infiltrat v pljučih je lahko posledica zdravil ali drog, ki lahko povzročijo številne radiološke oz. histološke vzorce.

Tabela 1. Etiologija intersticijske pljučne bolezni in diferencialne diagnoze.

Etiologija	Diferencialna diagnoza	Diagnostične metode
idiopatska	idiopatska pljučna fibroza, nespecifična pljučna fibroza, kriptogena organizirajoča pljučnica, akutna intersticijska pljučnica	CT pljuč; transbronhialna biopsija/kriobiopsija/kirurška biopsija; izključitev drugih vzrokov
sistemske vezivnotkivne bolezni	sistemski eritematozni lupus, revmatoidni artritis, dermatomiozitis/polimiozitis, sistemska skleroza	imunoserološke preiskave; drugi klinični znaki sistemske vezivnotkivne bolezni; diagnosticiranje pljučne prizadetosti v primeru drugih diferencialnih diagnoz
poklicna in okoljska izpostavljenost	azbestoza, silikoza, pnevmokonioza rudarjev premoga, hipersenzitivni pnevmonitis	anamneza izpostavljenosti; CT pljuč; transbronhialna biopsija
vaskulitis	granulomatoza/eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom, Goodpasturejev sindrom	ANCA; anti-GBM; eozinofilija; hkratna prizadetost drugih organov (ledvic); CT pljuč; biopsija na najlažjem mestu
povzročena z zdravili	amiodaron, metotreksat, azatioprin, bleomicin, kemoterapija, imunoterapija	anamneza izpostavljenosti; CT pljuč; izključitev okužbe, manj pogosto transbronhialna biopsija

Legenda: CT – računalniška tomografija; ANCA – protitelesa proti citoplazemskim antigenom nevtrofilnih granulocitov.; anti-GBM – protitelesa proti glomerulni bazalni membrani.

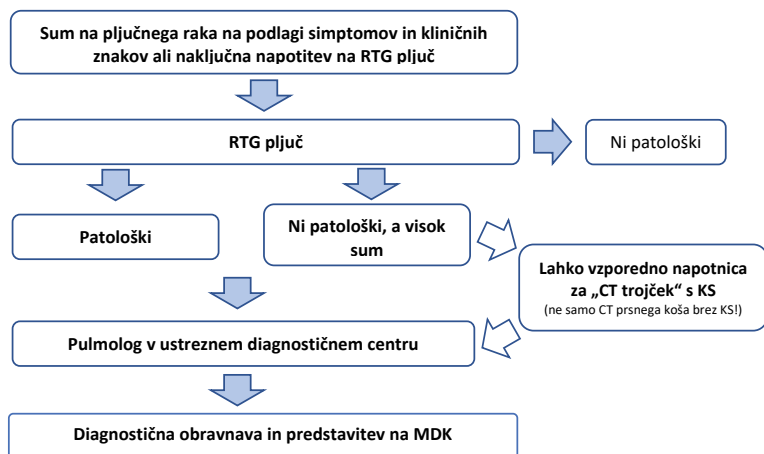
Srčno-žilni vzroki

Pljučni infiltrat lahko oponaša pljučni edem, zlasti če je asimetričen. Asimetrije ali neobičajne razporeditve so pogostejše pri bolnikih s KOPB (9). Če pri takšnih bolnikih napravimo serijske rentgenske posnetke, lahko opazimo, da se infiltrat seli. Tudi pljučni infarkt je včasih podoben pljučnici, lahko ga spremljata plevritična bolečina in hemoptiza.

Rakave bolezni

Pljučni rak je ena izmed najpogostejših vrst raka, saj v Sloveniji letno odkrijemo več kot 1500 novih primerov (7). Pogosti so tudi zasevki drugih vrst raka v pljučih. Tumor v bronhu (tudi benigne histologije!) lahko povzroči zaporo dihalne poti, za zaporo pa se pojavi pljučnica ali pljučni absces. Bolnik, pri katerem se pljučnica ponovi na istem mestu, nujno potrebuje dodatno obravnavo. Pljučni rak je lahko videti kot alveolni infiltrat (običajno adenokarcinom lepidične rasti) in ima radiološki videz pljučnice. Ob utemeljenem sumu na pljučni tumor moramo čimprej sprožiti ustrezno diagnosticiranje (Slika 1). V pljučih se lahko pojavi tudi limfom, pogosto z značilnostmi alveolne rasti. Za postavitev diagnoze je zato vedno potrebna tkivna biopsija.

Pogosto s CT preiskavo zaradi drugih vzrokov (npr. izključevanje pljučne embolije) v pljučih najdemo nodule. Asimptomatski noduli ne zahtevajo nujne obravnave, saj so običajno premajhni za takojšnjo opredelitev in jih zato spremljamo glede morebitne rasti. Intervale spremljanja določimo glede na preiskovančevo tveganje pljučnega raka (anamneza kajenja) (8).



Slika 1. Klinična pot obravnave bolnika s sumom na pljučnega raka.

Legenda: RTG – rentgensko slikanje; CT – računalniška tomografija; KS – kontrastno sredstvo; MDK – multidisciplinarni konzilij.

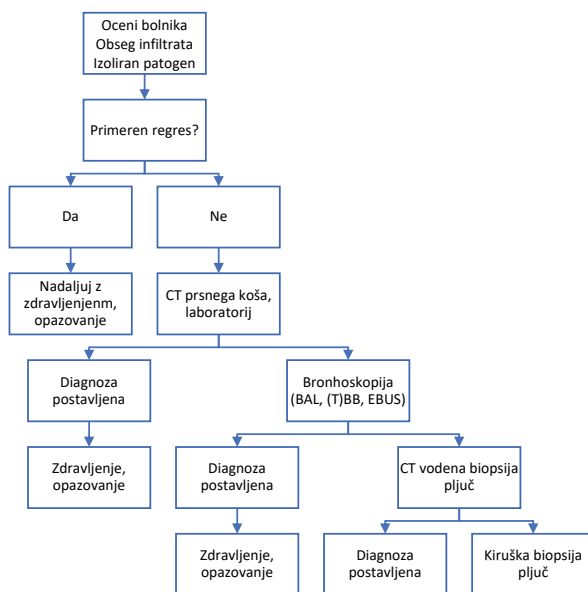
KLINIČNI PRISTOP

Osnovno shemo kliničnega pristopa prikazujemo na Sliki 2. Anamneza mora poleg opisa aktualne težave zajeti bolnikove dejavnike tveganja (starost, pridružene bolezni, imunsko oslabilost, kajenje). Povišana telesna temperatura in kašelj nakazujeta infektivno etiologijo (a je ne potrjujeta), čeprav niso redki primeri, ko so bolniki kljub infiltratu v pljučih brez simptomov. Telesni pregled lahko razkrije nenormalnosti nad pljuči, kar pogosto ne pomaga pri diferencialni diagnozi. Koristne so lahko najdbe zunaj prsnega koša, npr. znaki sistemske vezivotkivne bolezni ali znaki srčnega popuščanja.

Pri oceni odziva bolnika na zdravljenje so ključne laboratorijske preiskave. Če pride do ustreznega zmanjšanja vrednosti vnetnih kazalnikov, radiološko vztrajanje infiltrata ne zahteva takojšnje obravnave. Presejalne imunoserološke preiskave so pomembne ob sumu na sistemske vezivotkivne bolezni ali vaskulitis.

Pri bolnikih z vztrajajočim infiltratom so bistvene mikrobiološke preiskave. Osnovne so izmeček, bris nosno-žrelnega prostora ter določanje pnevmokoknega in legionelnega antigena v urinu. Pri sumu na tuberkulozo je potreben odvzem 2–3 kakovostnih vzorcev izmečka. Ob utemeljenem sumu je smiselno PCR-testiranje izmečka na prisotnost bakterije *Mycobacterium tuberculosis*, saj ima večjo občutljivost od mikroskopskega pregleda. Kultiviranje izmečka na mikobakterije traja do 6 tednov, kar je včasih predolgo za klinično odločanje. Test na latentno tuberkulozo (Quantiferon-TB) pri diagnosticiranju infiltrata v pljučih nima prave vloge. Ob sumu na glivično okužbo nam lahko pomaga določitev (1,3)- β -d-glukana, ki ima predvsem dobro negativno napovedno vrednost, medtem ko povišana vrednost še ne pomeni invazivne glivične okužbe (10). Nekatere glivice nimajo β -d-glukana (mukor, kriptokok). Tudi

mananski antigen (*Candida*) in galaktomananski antigen (*Aspergillus*) lahko pomagata pri postavitvi diagnoze, a imata omejeno občutljivost/specifičnost. Na voljo je tudi vse več PCR-testov za potrjevanje prisotnosti patogena v kužninah.



Slika 2. Algoritem obravnave bolnika z vztrajajočim infiltratom v pljučih.

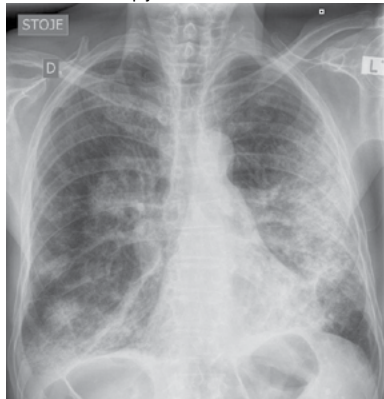
Legenda: CT – računalniška tomografija; BAL – bronhoalveolna lavaža; BB – bronhialna biopsija; TBB – transbronhialna biopsija, EBUS – endobronhialni ultrazvok.

Če z neinvazivnimi preiskavami ne dokažemo povzročitelja, je indicirana bronhoskopija. Pred bronhoskopijo je praviloma potrebna računalniška tomografija (CT) za lažje določanje najbolj ustreznega mesta odvzema. Radiološki vzorec sprememb (bodisi na RTG bodisi na CT) lahko nakazuje vzrok, a je prekrivanje vzorcev veliko. Za postavitev diagnoze je v zahtevnejših primerih vselej potrebna klinično-radiološko-patološka korelacija (primeri na Sliki 3). Bronhoskopsko odvzeti vzorci imajo ob pravi indikaciji visoko diagnostično vrednost. Poleg mikrobioloških vzorcev lahko opravimo tudi biopsijo infiltrata ali punkcijo bezgavk tako za citološki in histološki pregled kot za mikrobiološke preiskave. CT vodena biopsija ima največjo vrednost pri opredeljevanju rakave bolezni, a se je redkeje poslužimo za opredelitev infektivnega infiltrata. »Zlati« diagnostični standard je kirurška biopsija pljuč, za katero se odločimo, če biopsije z drugimi metodami niso bile diagnostične oziroma bi bile druge metode preveč nevarne (redko).

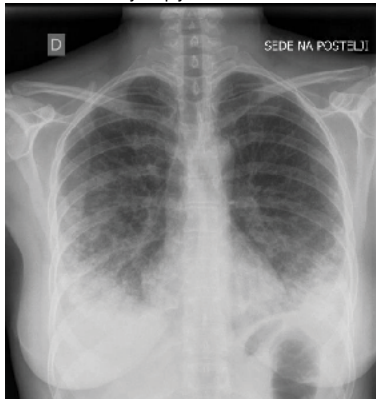
ZAKLJUČEK

Vztrajajoč infiltrat v pljučih ima zelo veliko diferencialnih diagnoz. Pri opredeljevanju infiltrata sta potrebna pravočasen pristop in klinično-radiološko-histološka korelacija.

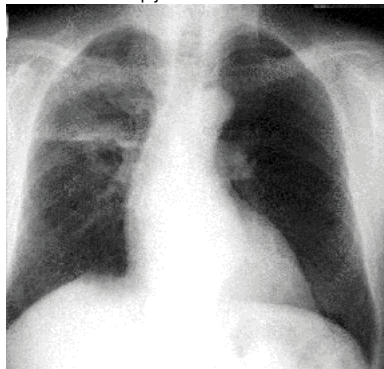
Adenokarcinom pljuč



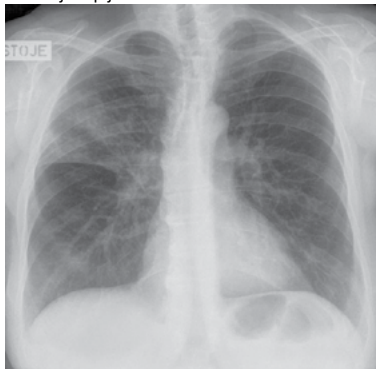
Akutna intersticijska pljučnica



»Amiodaronska« pljuča



Bakterijska pljučnica



Slika 3. Radiološki izgled vztrajajočega pljučnega infiltrata.

LITERATURA

1. El Solh AA, Aquilina AT, Gunen H, Ramadan F. Radiographic resolution of community-acquired bacterial pneumonia in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:224–9.
2. Menendez R, Perpina M, Torres A. Evaluation of nonresolving and progressive pneumonia. *Semin Respir Infect* 2003;18:103–11.
3. Menendez R, Torres A. Treatment failure in community-acquired pneumonia. *Chest* 2007;132:1348–55.
4. Cherian S V., Patel D, Machnicki S, Naidich D, Stover D, Travis WD, et al. Algorithmic Approach to the Diagnosis of Organizing Pneumonia: A Correlation of Clinical, Radiologic, and Pathologic Features. *Chest* 2022;162:156–78.
5. Mira-Avendano I, Abril A, Burger CD, Dellaripa PF, Fischer A, Gotway MB, et al. Interstitial Lung Disease and Other Pulmonary Manifestations in Connective Tissue Diseases. *Mayo Clin Proc* 2019;94:309–25.
6. Harlander M, Terčelj M, Sok M, Rott T. Fire-eater's lung complicated by an infectious abscess requiring surgical treatment. *Respirology* 2010;15:379–81.
7. Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2022.
8. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung ANC, Mayo JR, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology* 2017;284:228–43.
9. Gluecker T, Capasso P, Schnyder P, Gudinchet F, Schaller MD, Revelly JP, et al. Clinical and radiologic features of pulmonary edema. *Radiographics* 1999;19:1507–31.
10. Murri R, Camici M, Posteraro B, Giovannenze F, Taccari F, Ventura G, et al. Performance evaluation of the (1,3)- β -D-glucan detection assay in non-intensive care unit adult patients. *Infect Drug Resist* 2018;12:19–24.

PREOBČUTLJIVOST NA BIOLOŠKA ZDRAVILA IN KEMOTERAPEVTIKE

HYPERSENSITIVITY TO BIOLOGICS AND CHEMOTHERAPY

PETER KOPAČ

IZVLEČEK

Zaradi vse širše uporabe bioloških zdravil in kemoterapije so tudi preobčutljivostne reakcije nanje v nenehnem porastu in so pomemben izziv današnje medicine. Večina gre za zdravila, ki jih bolnik nujno potrebuje, alternativnih terapevtskih možnosti pa ni oziroma imajo neželene učinke. Zato je pri teh bolnikih pomembno natančno diagnosticiranje. Med najpogostejšimi povzročitelji preobčutljivostnih reakcij so himerna biološka zdravila, ki vsebujejo velik del mišjega, telesu tujega proteina (npr. rituksimab, infliksimab). Med kemoterapevtiki so najpogostejši pripravki platine in taksani. Če potrdimo preobčutljivostno reakcijo, druge terapevtske možnosti pa so omejene, lahko zdravilo kljub temu uporabimo s postopkom desenzibilizacije. Izkušnje kažejo, da je desenzibilizacija za zdravila običajno uspešen pristop, a je dolgotrajna, potencialno nevarna in zahteva tesno sodelovanje med napatnim zdravnikom in alergologom.

Ključne besede: preobčutljivost, alergija, biološka zdravila, kemoterapija, desenzibilizacija.

ABSTRACT

Due to the increasingly widespread use of biological drugs and chemotherapy, hypersensitivity reactions to these medications are also on the rise. This presents a significant challenge in the field of medicine. Given the frequent administration of these drugs to patients who critically require them and the insufficient alternative therapeutic options with lower risks of side effects, it is important to diagnose and understand underlying mechanisms of these hypersensitivity reactions. Among the most common culprits of hypersensitivity reactions are chimeric biological drugs containing a substantial portion of murine protein, foreign to the human body (e.g., rituximab, infliximab). In the realm of chemotherapy, platinum-based and taxane-based agents are the most prevalent triggers. In cases where hypersensitivity reaction is confirmed and other therapeutic possibilities are limited, the drug can nonetheless be employed through a desensitization procedure. Experiences indicate that drug desensitization is typically a successful approach; however, the procedure is time-consuming, potentially hazardous, and necessitates close collaboration between the referring physician and the allergist.

Keywords: hypersensitivity, biological drugs, chemotherapy, desensitization.

UVOD

Preobčutljivost na zdravila je kompleksen izziv tako za zdravstvene delavce kot tudi za bolnike. Preobčutljivostne reakcije po zdravlilih so iatrogena bolezen, ki jo sprožajo različni patološki mehanizmi, ki še niso v celoti raziskani. Klinična slika preobčutljivostnih reakcij je lahko raznolika, kar včasih otežuje postavitev pravilne diagnoze. Prepoznavanje dodatno zapletajo diagnostične omejitve, saj so kožni testi pogosto slabo občutljivi, testi *in vitro* pa imajo svoje omejitve. Provokacijsko testiranje je časovno zamudno in potencialno ogroža življenje (1).

Vsekakor je ključno razlikovanje med neželenimi učinki zdravil in preobčutljivostjo na zdravila. Neželeni učinki so pogosti in se pojavijo pri 10–20 % hospitaliziranih bolnikov in pri 7 % splošne populacije. Bolniki in zdravniki neželene učinke pogosto napačno pripisujejo preobčutljivosti na zdravila, čeprav gre večinoma (v 80–90 %) za pričakovane neželene učinke zaradi farmakološke toksičnosti, kot so driska, slabost in bruhanje po antibiotikih. Preobčutljivost, ki se večinoma kaže s kožnimi simptomi, predstavlja samo 10 % vseh primerov neželenih reakcij.

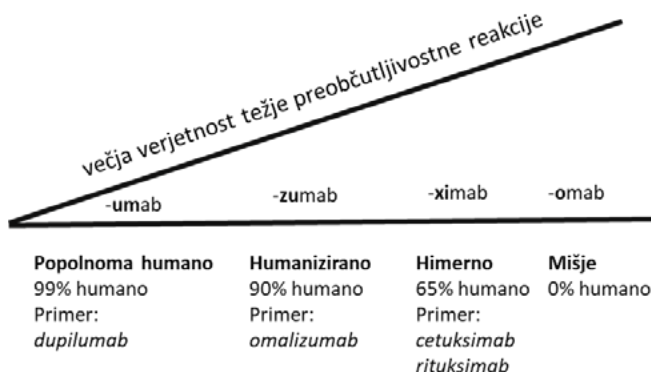
Med najpogostejšimi vzroki preobčutljivostnih reakcij so antibiotiki (penicilini, sulfonamidi), nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), rentgenska kontrastna sredstva in nekatera zdravila za splošno anestezijo. V luči naraščajoče uporabe bioloških zdravil in kemoterapije lahko opazimo tudi povečano pojavnost preobčutljivostnih reakcij na omenjena terapevtska sredstva (2,3).

BIOLOŠKA ZDRAVILA

Odkritje in uporaba bioloških zdravil v medicini je v zadnjem času korenito spremenila potek različnih bolezni. Prva uporaba biološkega zdravila v klinični praksi sega v leto 1986. Biološka zdravila se od običajnih razlikujejo po tem, da niso narejena kemijsko, temveč jih proizvaja biološki sistem – živa celica. V primerjavi z ostalimi zdravili imajo večjo molekulsko maso, njihov namen pa je specifična interakcija s človeškim imunskim sistemom. Z njimi lahko zelo natančno uravnavamo delovanje predvsem imunskega sistema, ga zaviramo, kjer deluje preveč, oziroma nadomeščamo, kjer deluje premalo. Biološka zdravila se razlikujejo v strukturi, deležu človeške strukture in načinu delovanja. Zaradi selektivnosti so ključna terapevtska sredstva pri onkoloških, imunoloških in vnetnih boleznih, njihova uporaba v klinični praksi pa se širi. V medicini jih učinkovito uporabljamo npr. v revmatologiji, onkologiji, gastroenterologiji, pri zdravljenju sladkorne bolezni, v dermatologiji, oftalmologiji in tudi pulmologiji. Biološka zdravila so raznolika skupina zdravil, ki vključujejo rastne dejavnike, imunomodulatorje, monoklonska protitelesa (mAb) in cepiva. Nekateri primeri bioloških zdravil vključujejo citokinske receptorje (npr. etanercept (topni citokinski receptorji) in abatacept (CTLA4-IgG1 topni celični ligandi)), topne mediatorje citokine (npr. GM-CSF) in interferone (INF) ali monoklonska protitelesa proti specifičnim antigenom ali mediatorjem. Z vse večjo uporabo bioloških zdravil se povečuje tudi pojavnost preobčutljivostnih reakcij (4,5,6).

Trenutno so biološka zdravila med zdravili, ki najpogosteje povzročajo preobčutljivostne reakcije. Bolniki lahko razvijejo preobčutljivostne reakcije že ob prvem dajanju biološkega zdravila ali kadar koli kasneje med zdravljenjem. Vsako zdravilo lahko povzroči preobčutljivostno reakcijo, med pogostejšimi so rituksimab, ki povzroči reakcijo v 5–10 % primerov, infliksimab v 3–22 % primerov in transtuzumab v 0,6–5 % primerov. Z razumevanjem sestave bioloških zdravil in imunoloških mehanizmov reakcij se lažje odločamo o nadaljnjih diagnostičnih

in terapevtskih postopkih. Glede na sestavo so biološka zdravila lahko popolnoma humana, humanizirana, himerna (vsebujejo človeški in mišji del) in rekombinantne fuzijske beljakovine. Večji kot je delež tuje (mišje) beljakovine, večja je verjetnost, da bo zdravilo povzročilo preobčutljivostno reakcijo (3,5).



Slika 1. Ocena tveganja preobčutljivostne reakcije glede na sestavo bioloških zdravil (5).

Za lažje razumevanje sestave bioloških zdravil je njihovo poimenovanje standardizirano (Tabela 1).

Tabela 1. Mednarodno sprejeta nomenklatura bioloških zdravil (5,7,8).

Zlog	Razlaga	Zlog	Razlaga
prvi	brez posebnega pomena	—	—
drugi ali tretji	biološka tarča	- cl	srčno-žilni sistem
		- ki	citokin, interlevkin
		- li/lim	imunski sistem
		- tu/ti	tumor
		- vi	virus
		- ba	bakterija
tretji ali četrti	sestava biološkega zdravila	- mo/mu	mišja (0 % humana)
		- xi	himerna (75 % humana)
		- zu	humanizirana (> 90 % humana)
		- u	popolnoma humana (100 % humana)
zadnji	mehanizem delovanja	- mab	monoklonsko protitelo
		- cept	topni receptor
		- inib	blokator receptorja

Prvi zlog nima posebnega pomena, drugi ali tretji zlog določa cilj ali indikacijo zdravila, tretji ali četrti zlog pa imenuje vir biološkega pripravka in delež tujega proteina. Zdravila, ki so proizvedena iz 100 % mišjih genov (-mo/-mu), so potencialno najbolj potencialno alergena (npr. muro-mo-nab, blinatu-mo-mab). Himerna protitelesa (-xi) so v svojem variabilnem

delu le mišja, sestavljena iz približno 30 % mišjih proteinov (npr. infli-xi-mab, cetu-xi-mab). Variabilni deli humaniziranih protiteles (-zu) so večinoma človeški in so sestavljeni iz mišjih proteinov le v svojih območjih, ki določajo komplementarnost (CDR). Ta protitelesa (npr. omali-zu-mab, trastu-zu-mab) vsebujejo približno 5 % nenormalnih proteinov. Popolnoma humana biološka zdravila (-u) vsebujejo zaporedja 100-odstotnih človeških proteinov (npr. golim-u-mab, dupil-u-mab) in so najmanj alergeni. Tveganje alergijskih reakcij se zmanjšuje sorazmerno s povečanjem človeške homologije. Veliko bioloških pripravkov so zaradi resnih preobčutljivostnih reakcij ali majhne učinkovitosti opustili (Slika 1). Zadnji zlog določa mehanizem delovanja. Protitelesa so označena z -mab, zdravila, pridobljena iz receptorjev, so označena s -cept, blokatorji receptorjev pa so označeni z -inib (5).

Tak je na primer oma-li-zu-mab, zdravilo, ki je usmerjeno proti imunskemu sistemu, je humanizirano in deluje kot monoklonsko protitelo.

KLASIFIKACIJA PREOBČUTLJIVOSTNIH REAKCIJ NA BIOLOŠKO ZDRAVLJENJE

Zaradi specifičnega mehanizma delovanja se biološka zdravila razlikujejo od ostalih alergenov in lahko sprožajo preobčutljivostne reakcije po več različnih mehanizmi in z različno klinično sliko. Tako klasična razdelitev preobčutljivostnih reakcij po Gellu in Coombsu ne velja.

Zadnja klasifikacija preobčutljivostnih reakcij po bioloških zdravilih deli reakcije na infuzijske reakcije, citokinske reakcije, reakcije tipa I (IgE/ne-IgE) in mešane reakcije, ki so navadno takojšnje, ter reakcije tipa III in reakcije tipa IV, ki so značilno kasne. Klasifikacijo in značilnosti preobčutljivostnih reakcij po bioloških zdravilih predstavljamo v Tabeli 2.

Tabela 2. Klasifikacija in značilnosti preobčutljivostnih reakcij po bioloških zdravilih (4).

Infuzijska reakcija	ob prvem dajanju
	rdečica, mrzlica, tresavica, hipertenzija, dispneja, slabost, bruhanje, sinkopa
	samoomejejujoča
Reakcije s sproščanjem citokinov	ob prvem dajanju
	rdečica, mrzlica, vročina, glavobol, tahikardija, hipertenzija, slabost, bruhanje, sinkopa
	porast IL-6
Reakcije z degranulacijo mastocitov/bazofilcev	posredovane z IgE ali neposredna stimulacija mastocitov/bazofilcev
	praviloma po nekaj dajanjih
	anafilaksija
	porast triptaze
Mešane reakcije	lastnosti citokinskih in IgE-posredovanih reakcij
Kasne reakcije:	
• serumska bolezen	nekaj dni po dajanju
	kasna urtikarija, angioedem, artritis
	odlaganje imunskih kompleksov
• reakcije tipa IV	nekaj dni do nekaj tednov po dajanju
	različna klinična slika, makulopapulozni izpuščaj, SJS, TEN
	posredovano s celicami T

Legenda: SJS – Stevens-Johnsonov sindrom, TEN – toksična epidermalna nekroliza.

Infuzijsko reakcijo lahko bolniki doživijo pri prvi infuziji. Čeprav patogeneza teh reakcij ni povsem jasna, je povezana z hitrostjo pretoka infuzije, kar kaže na možnost neimunološkega mehanizma in vlogo vnetnih citokinov, kot sta IL-6 in dejavnik tumorske nekroze alfa (TNF- α).

Reakcija s sproščanjem citokinov se lahko zgodi kadar koli med dajanjem. Klinični znaki in simptomi so običajno posledica sproščanja citokinov. Testi lahko pokažejo povišane ravni serumske vrednosti TNF- α in IL-6 med reakcijo v primerjavi z bazalno vrednostjo. Glavna razlika med infuzijsko reakcijo in citokinsko reakcijo je, da je infuzijska reakcija navadno samoo-mejujoča in ob počasnejši infuziji izzveni.

Reakcije, posredovane z IgE-ali z ne-IgE-posredovano degranulacijo mastocitov/bazofilcev, vodijo v sproščanje predhodno oblikovanih mediatorjev. Za razvoj protiteles IgE je tipično potrebna večkratna izpostavitve alergenu, zato se reakcije ne pojavijo ob prvem dajanju. Obstajajo pa izjeme, npr. preobčutljivost za cetuksimab. Bolniki, ki so senzibilizirani z alergenom alfa-gal (senzibilizacija se lahko zgodi ob vodu klopa), lahko ob prvem dajanju cetuksimaba doživijo težko anafilaktično reakcijo, saj cetuksimab na svoji površini vsebuje epitop alfa-gal. Med reakcijo je po navadi povišana vrednost serumske triptaze. Kožni testi so pozitivni, problem pa je standardizacija koncentracij za kožno testiranje z biološkimi zdravili, saj nekatera močno dražijo.

Mešane reakcije so kombinacija reakcij s sproščanjem citokinov in IgE-posredovanih reakcij. Med reakcijo so povišane vrednosti serumske triptaze, IL-1, IL-6 in TNF- α v primerjavi z bazalnimi. Kožni testi in specifična protitelesa IgE so večinoma pozitivni.

Serumska bolezen je reakcija tipa III in je večinoma redka. Čeprav patogeneza ni povsem jasna, se zdi, da je povezana s komplement-fiksirajočimi protitelesi IgM in IgG ter posledično z imunskimi kompleksi, usmerjenimi proti imunogenemu delu bioloških pripravkov.

Reakcije tipa IV se pojavijo kasneje, nekaj dni do nekaj tednov po dajanju zdravila. Klinična slika je lahko blaga (npr. enostaven makulopapulozni izpuščaj) ali izrazito težka (npr. DRESS ali SJS/TEN). Značilnosti težkih kasnih reakcij so poleg kožnih simptomov tudi povišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, povečane bezgavke, boleča in pekoča koža, pojav pustul in bul, spremembe na sluznicah, edem obraza in drugih delov telesa, zlivajoče se spremembe na večji površini telesa, levkocitoza, eozinofilija in hepatopatija (4,9).

KEMOTERAPEVTIKI

Kemoterapevtike uporabljamo pri zdravljenju neoplazem že od leta 1940. Kljub vse širši uporabi monoklonskih protiteles so še vedno zlati standard za zdravljenje večine vrst raka kot monoterapija ali v kombinaciji z biološkimi zdravili ali tarčnimi zdravili. Tudi kemoterapevtiki lahko povzročajo nevarne preobčutljivostne reakcije. V ZDA so kemoterapevtiki celo tretji vodilni vzrok smrtnih primerov anafilaksije, ki jo povzročajo zdravila.

Za razliko od drugih zdravil (npr. antibiotikov), ki jih je v primeru neželenih reakcij mogoče enostavno nadomestiti in jih zamenjati, so kemoterapevtiki pogosto edinstveni in bistveni za zdravljenje bolezni, zato sta ključna pravilno diagnosticiranje in obravnava preobčutljivostnih reakcij na citostatike. Bolniki, ki zaradi preobčutljivostne reakcije na citostatike prvega reda prejmejo zdravljenje drugega reda, imajo slabši izid zdravljenja. Skoraj vsa citostatična zdravila lahko povzročijo preobčutljivostne reakcije, ki se pojavijo pri približno 5 % bolnikov, a nekateri kemoterapevtiki povzročijo reakcijo bistveno pogosteje (10).

Glede na pogostost preobčutljivostne reakcije kemoterapevtike razdelimo v tri skupine, in sicer na zdravila z visoko, zmerno ali nizko verjetnostjo za povzročanje preobčutljivostnih reakcij (Tabela 3).

Tabela 3. Klasifikacija kemoterapevtskih zdravil glede na potencial za povzročanje preobčutljivostnih reakcij (10).

Zdravila z visokim potencialom za preobčutljivostne reakcije	Zdravila z nizkim potencialom za preobčutljivostne reakcije	Redko povzročajo preobčutljivostne reakcije
L-asparaginaza pripravki platine (karboplatin, cisplatin, oksaliplatin) taksani (paklitaksel, docetaksel) epipodofilotoksini (etopozid, tenopozid)	antraciklini (daunorubicin, doksorubicin, epirubicin, mitoksantron, idarubicin, valrubicin) alkilizirajoča zdravila prokarbazin	bleomicin inhibitorji topoizomeraze; antimetaboliti vinka alkaloidi

V prispevku se bomo omejili samo na kemoterapevtike iz skupine, ki najpogosteje povzroča reakcije.

Taksani se uporabljajo pri zdravljenju raka dojke, jajčnikov, trebušne slinavke, pljuč, prostate, želodca ter glave in vratu. Taksani lahko povzročijo preobčutljivostne reakcije pri kar 30 % zdravljenih bolnikov. Paklitaksel in docetaksel povzročata preobčutljivostne reakcije, ki se običajno razvijejo v nekaj minutah že med prvim ali drugim dajanjem. Mehanizem reakcije še ni pojasnjen, a obstajajo potrjeni primeri s protitelesi IgE povzročenih reakcij, medtem ko lahko reakcijo sproži tudi neposredna aktivacija komplementa. Navzkrižna reaktivnost med paklitakselom in docetakselom je velika (11).

Pripravke platine uporabljamo pri zdravljenju raka pljuč, jajčnikov in kolorektalnega raka. V nasprotju s taksani se preobčutljivostne reakcije po pripravkih platine pojavijo po več dajanjih zdravila, najpogosteje med šestim ali sedmim dajanjem. Pojavnost (incidenca) se povečuje s pogostostjo izpostavljenosti in doseže do 46 % bolnikov, ki so prejeli vsaj sedem infuzij zdravila. Oksaliplatin lahko povzroči preobčutljivostne reakcije pri približno 15 % (1–25%) primerov, cisplatin pa pri približno 5 % primerov (12).

Asparaginaza se uporablja pri zdravljenju akutne limfoblastne levkemije. Pojavnost preobčutljivostnih reakcij na asparaginazo je 6–43 % primerov in se povečuje po četrtem dajanju. Reakcija se pojavi hitro med dajanjem. Natančnega mehanizma še ne poznamo, najverjetneje pa gre za kombinacijo z IgE povzročene aktivacije mastocitov in z IgG povzročene aktivacije komplementa.

Etopozid in tenopozid sta antimikotični sredstvi, ki ju uporabljamo predvsem pri zdravljenju pljučnega raka in limfoma. Pojavnost reakcij je 6,5 % in 41 %. Preobčutljivostne reakcije se običajno pojavijo po več dajanjih, čeprav so bile opisane tudi ob prvem dajanju. Tenipozid in intravenski etopozid sta raztopljena v kremoforu in polisorbatu 80. Peroralni etopozid ni povezan s preobčutljivostnimi reakcijami, kar kaže, da je lahko vzrok preobčutljivostnih reakcij topilo.

Klinična slika takojšnih preobčutljivostnih reakcij med dajanjem kemoterapije se razlikuje od klasične anafilaksije. Opisujemo jo v Tabeli 4 (10).

Tabela 4. Klinična slika takojšnjih preobčutljivostnih reakcij med dajanjem kemoterapije (10).

Sistem	Simptomi
koža in sluznice	toplota, rdečica, srbenje, urtikarija, angioedem
glava in vrat	srbenje oči, pordelost, solzenje, otekanje okoli oči, srbenje nosu, izcedek iz nosu, zamašen nos, kihanje srbenje ali žgečkanje ustnic, jezika, ustne sluznice, kovinski okus, angioedem ustnic, angioedem jezika občutek otekanja v grlu, sprememba glasu, hripavost, težave pri požiranju, stridor
dihala	dispneja, občutek stiskanja v prsih, kašelj, piskanje pri dihanju, cianoza
srčno-žilni sistem	omedlevica/omotica, palpitacije, sinkopa/izguba zavesti, zoženo vidno polje, hipotenzija, srčni zastoj
prebavni sistem	slabost, bruhanje, krči/bolečine v trebuhu, driska
ginekološko	srbenje nožnice, krčenje/krvavenje iz maternice, inkontinenca
nevrolško	anksioznost, občutek bližajoče se nesreče, spremenjeno stanje zavesti, epileptični napadi
ostalo	bolečina v prsih, ledvena bolečina

Resnost reakcije je odvisna od števila prizadetih sistemov in jo ocenjujemo po Brownu (Tabela 5) (13).

Tabela 5. Ocena resnosti takojšnjih preobčutljivostnih reakcij po kemoterapevtikah po Brownu (13).

Stopnja	Resnost	Klinična slika
I	blaga	Simptomi so omejeni na kožo (npr. rdečica) ali vključujejo posamezen organ/sistem in so blagi (npr. blag kašelj).
II	srednja	Simptomi vključujejo vsaj dva organa/sistema (npr. slabost/bruhanje in težko dihanje), a brez pomembnega znižanja krvnega tlaka ali saturacije.
III	težka	Težji simptomi običajno vključujejo vsaj dva organa/sistema ter pomembno znižanje krvnega tlaka (sistolčni < 90 mmHg in/ali sinkopa) in/ali znižanje saturacije (< 92 %).

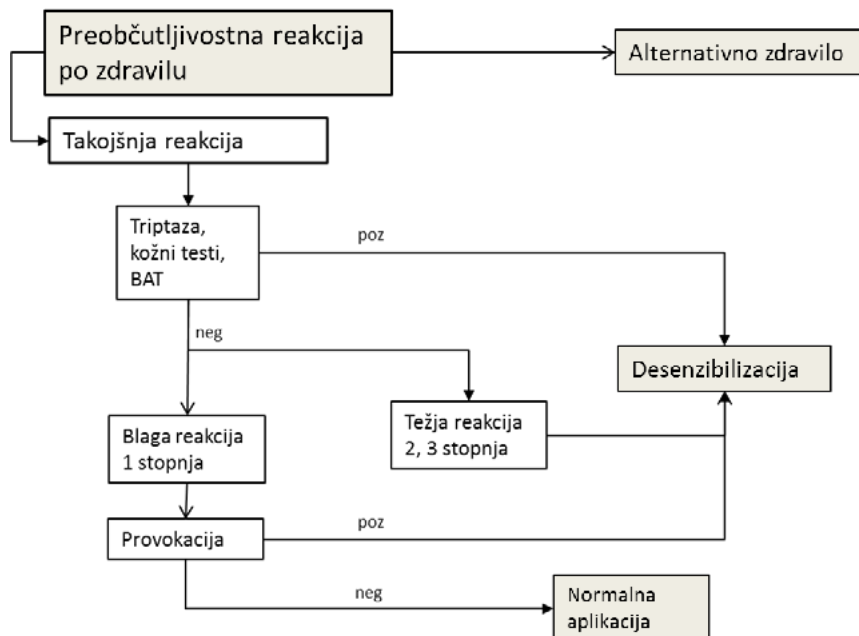
DIAGNOSTICIRANJE

Ob vsakem sumu na preobčutljivost na zdravila moramo bolnika napotiti k alergologu na nadaljnje diagnosticiranje. Pomembni napotni podatki so: osnovna bolezen, potek dose-danega zdravljenja, potek zdravljenja z osumljenim zdravilom, čimbolj natančni klinični podatki o reakciji (z meritvami vitalnih funkcij), zdravila, ki jih je bolnik še prejel dve uri pred dogodkom. Pomemben je tudi načrt nadaljnjega zdravljenja, tj. ali ima bolnik enakovredno možnost alternativnega zdravila. Če je zdravilo druge izbire manj učinkovito ali ima več neželenih učinkov, obstaja možnost desenzibilizacije za zdravila. V tem primeru je pomembno tudi, kolikšen je potreben odmerek zdravila in interval dajanja. V veliko pomoč je določitev ravni triptaze in IL-6 eno uro po reakciji. Te vrednosti moramo primerjati z bazalnimi vrednostmi triptaze in IL-6, kar nam je v veliko pomoč pri določanju mehanizma reakcij.

Pri alergološkem diagnosticiranju preobčutljivosti na biološka zdravila in kemoterapevtike smo omejeni zaradi pomanjkanja standardiziranih testov. Kožno testi so slabo občutljivi, laboratorijski testi *in vitro* pa niso standardizirani in so dostopni le v večjih laboratorijih. Pri blagih reakcijah (stopnja I) so kožni testi pozitivni le pri 44 % reakcij tipa I in 11 % reakcij sproščanja citokinov ter negativni pri infuzijskih reakcijah. Pri težje potekajočih reakcijah (stopnja II in stopnja III) je občutljivost nekoliko boljša, do 70 % pri reakcijah tipa I in do 23 % pri reakcijah sproščanja citokinov, specifičnost testov pa je visoka.

Zaradi nizke občutljivosti testov se ob negativnih testih lahko odločimo za provokacijsko testiranje. S tem želimo dokazati, da bolnik zdravilo prenaša in ga lahko dobiva po ustaljenem protokolu ali v počasnejši infuziji. Pri prepričljivih težjih reakcijah provokacijskega testiranja ne izvajamo.

Če potrdimo preobčutljivost na zdravilo in bolnik nima alternativnega zdravila, se lahko po dogovoru z lečečim zdravnikom (onkologom, revmatologom ipd.) odločimo za desenzibilizacijo na to zdravilo. Algoritem testiranja in odločitve za desenzibilizacijo, ki ga uporabljamo v alergološki enoti klinike Golnik predstavljamo na Sliki 2.



Slika 2. Algoritem testiranja in odločitve za desenzibilizacijo, ki ga uporabljamo v alergološki enoti klinike Golnik, povzeto po (14).

DESENZIBILIZACIJA

Desenzibilizacija za zdravila je poseben postopek dajanja zdravila, s katerim dosežemo začasno toleranco na izbrano zdravilo. Postopek je potencialno nevaren in časovno zahteven ter ga izvajamo samo pri skrbno izbranih bolnikih, pri katerih nimamo enakovrednih alternativ. Uporabljamo jo lahko pri IgE-inducirani preobčutljivosti (npr. anafilaksija po antibiotikih, monoklonskih protitelesih ali kemoterapiji). Desenzibilizacija je možna tudi pri nekaterih blagih zapoznelih reakcijah (npr. makulopapulozni izpuščaj po antibiotikih) (15).

Natančnega mehanizma desenzibilizacije še ne razumemo. V raziskavah *in vitro* so pokazali, da se med desenzibilizacijo tako bazofilci kot mastociti začasno ne odzivajo na desenzibilizirani antigen, a se te celice še vedno odzivajo na drug antigen. Nizki odmerki antigena lahko povzročijo premik specifičnih protiteles IgE, ki so vezana na receptor FcεRI, znotraj celice. Stanje anergije na antigen je začasno, saj celice ponovno odgovarjajo po približno dveh polovičnih razpolovnih dobah zdravila (praviloma do 48 ur). Desenzibilizacijo lahko izvedemo pri

vseh bolnikov s takojšnjo preobčutljivostjo na zdravilo, za katero ni druge izbire, teoretično pa je mogoča za katerokoli zdravilo. Izvajamo jo lahko pri vseh starostnih skupinah (14) .

Relativne kontraindikacije so nestabilnost bolnika, neobvladovana astma, napredovalo srčno popuščanje in nosečnost. V teh primerih moramo nujno oceniti tveganja in koristi. Desenzibilizacije ne priporočamo, če ne moremo zagotoviti pravilnega nadzora in bolnikove varnosti. Desenzibilizacija je absolutno kontraindicirana pri reakcijah tipa II (npr. hemolitična anemija), reakcijah tipa III (serumska bolezen) in pri vseh težkih kasnih reakcijah z sistemskimi znaki, luščenjem kože, vključenostjo sluznic (DRESS, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, AGEP ipd.), hepatitisom in ledvično boleznijo, povzročeno z zdravili. V teh primerih lahko že majhna količina zdravila povzroči težjo reakcijo, ki jo je težko ustaviti.

Pred postopkom desenzibilizacije je pomembno, da bolnika ustrezno pripravimo. Po možnosti vsaj tri dni pred postopkom prekinemo zdravljenje z blokatorji beta. Pri bolnikih z astmo, KOPB in srčnim popuščanjem mora biti bolezen stabilna. Bolnike seznanimo s cilji in potekom desenzibilizacije. Bolniki, ki so že doživeli težko sistemsko preobčutljivostno reakcijo, so ob ponovnem poskusu dajanja lahko anksiozni. Sicer je postopek zapleten in časovno zahteven. Po premedikaciji (antihistaminik, sistemski steroid, antilevkotrien, po potrebi anksiolitik) začnemo s postopnim dajanjem zdravila. Zdravilo lahko dajemo peroralno ali intravensko. Pomembno je, da začnemo z nizkim odmerkom pri nizki koncentraciji. Običajno je prvi odmerek 100-kratna razredčitev ciljnega odmerka. Odmerek nato podvojimo vsakih 15 minut, dokler ne dosežemo ciljnega odmerka. V praksi traja postopek 6–8 ur, lahko tudi dlje. Za številna zdravila obstajajo različni objavljeni protokoli, najbolj razširjen pa je 12-stopenjski intravenski protokol desenzibilizacije, prirejen po dr. Castells, ki ga lahko prilagodimo za katerokoli zdravilo.

Pri ustrezno izbranih bolnikih je desenzibilizacija uspešna v kar 99 %, a se tudi med desenzibilizacijo lahko pojavi preobčutljivostna reakcija tipa I v 32 %, reakcije sproščanja citokinov v 52 % in mešane reakcije v 12 %.

Desenzibilizacija za zdravila je potencialno življenje ogrožajoč postopek zdravljenja najtežjih bolnikov. Preobčutljivostna reakcija se lahko pojavi pri 20–30 % bolnikov. Med postopkom moramo bolnika nenehno nadzorovati. Vsakozi mora biti prisotna izurjena medicinska sestra, ki zna prepoznati prve znake preobčutljivostne reakcije in je vešča ravnanja s kemoterapevtiki, biološkimi zdravili in infuzijskimi sistemi. Reakcije med desenzibilizacijo so podobne kot pri začetni reakciji. Po naših izkušnjah se reakcija navadno začne z izcedkom iz nosu, kašljem in splošnim srbenjem, nato pa se hitro stopnjuje v generalizirano urtikarijo, angioedem, bronhoobstrukcijo in hipotenzijo. Zato moramo ob prvih znakih reakcije takoj prenehati z dajanjem zdravila, anafilaksijo pa zdraviti z vbrižganjem adrenalina v mišico in z intravenskim dajanjem antihistaminikov. Ko je reakcija v večini pod nadzorom, lahko s postopkom desenzibilizacije nadaljujemo. Izjemno pomembno je, da bolniku pojasnimo potek reakcije in postopke za nadaljnje ukrepanje, da se počuti varnega in nas takoj obvesti ob pojavu znakov anafilaksije (zamašen nos, kašelj). Zdravilo moramo po desenzibilizaciji dajati vsakodnevno (npr. antibiotik, aspirin itd.), medtem ko je pri kemoterapiji ali biološkem zdravljenju, ki zahteva naslednje dajanje v nekaj tednih, vedno znova potrebna ponovna desenzibilizacija (11,14).

ZAKLJUČEK

Preobčutljivostne reakcije po zdravilih so iatrogena bolezen. Vse več preobčutljivostnih reakcij po bioloških zdravilih in po kemoterapiji je pomemben izziv v medicini. Zaradi pogo-
ste uporabe teh zdravil pri bolnikih, ki jih nujno potrebujejo, moramo natančno diagnozo
in osnovne mehanizme preobčutljivostnih reakcij. Če diagnozo preobčutljivost potrdimo in
če so hkrati omejene druge možnosti zdravljenja, lahko zdravilo damo po izvedbi postopka
desenzibilizacije. Naše strokovne izkušnje potrjujejo, da je postopek desenzibilizacije v
večini primerov učinkovit. Kljub temu pa se moramo zavedati, da je potencialno tvegan ter
časovno in kadrovsko zahteven.

LITERATURA

1. Košnik M, Zidarn M, Glavnik V, Vesel TA. Dogovor o obravnavi anafilaksije. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, 2015.
2. Aun MV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Drug-Induced Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017;37:629–41.
3. Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy* 2006;61:912–20.
4. Bavbek S, Pagani M, Alvarez-Cuesta E, Castells M, Dursun AB, Hamadi S, et al. Hypersensitivity reactions to biologicals: An EAACI position paper. *Allergy* 2022;77:39–54.
5. Gülsen A, Wedi B, Jappe U. Hypersensitivity reactions to biologics (part II): classifications and current diagnostic and treatment approaches. *Allergo J Int* 2020;29:139–54.
6. Gülsen A, Wedi B, Jappe U. Hypersensitivity reactions to biologics (part I): allergy as an important differential diagnosis in complex immune-derived adverse events. *Allergo J Int* 2020;29:97–125.
7. American Medical Association. Monoclonal antibodies. 2019. <https://www.ama-assn.org/about/united-states-adopted-names/monoclonal-antibodies>. Dosegljivo 17.08.2023 na URL: <https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/inn/inn-bio/inn-bio-inn>.
8. World Health Organization. International Nonproprietary Names (INN) for biological and biotechnological substances. A review. 2019. Dosegljivo 17.08.2023 na URL: <https://www.who.int/medicines/services/inn/BioReview2019.pdf?ua=1>. [Internet].
9. Akarsu A, Soyer O, Sekerel BE. Hypersensitivity Reactions to Biologicals: from Bench to Bedside. *Curr Treat Options Allergy* 2020;7:71–83.
10. Pagani M, Bavbek S, Alvarez-Cuesta E, Berna Dursun A, Bonadonna P, Castells M, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2022;77:388–403.
11. Villarreal-González R V, González-Díaz S, Vidal-Gutiérrez O, Cruz-de la Cruz C de la, Pérez-Ibave DC, Garza-Rodríguez ML. Hypersensitivity reactions to anticancer chemotherapy and monoclonal antibodies: Safety and efficacy of desensitization. *J Oncol Pharm Pract* 2023; Jul 24. Dosegljivo 17.08.2023 na URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37489025/>.
12. Otani IM, Wong J, Banerji A. Platinum Chemotherapy Hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017;37:663–77.
13. Pagani M. The Complex Clinical Picture of Presumably Allergic Side Effects to Cytostatic Drugs: Symptoms, Pathomechanism, Reexposure, and Desensitization. *Med Clin North Am* 2010;94:835–52.
14. Castells M. Drug Hypersensitivity and Anaphylaxis in Cancer and Chronic Inflammatory Diseases: The Role of Desensitizations. *Front Immunol* 2017;8:1–11.
15. Giavina-Bianchi P, Caiado J, Picard M, et al. Rapid desensitization to chemotherapy and monoclonal antibodies is effective and safe. *Allergy* 2013;68:1483–4.

TOLMAČENJE SPIROMETRIJE PRI ASTMI IN KOPB – KDAJ JE BOLEZEN NEUREJENA GLEDE NA PLJUČNO FUNKCIJO

*INTERPRETATION OF SPIROMETRY IN ASTHMA AND COPD - WHEN THE
DISEASE IS NOT WELL MANAGED WITH REGARD TO LUNG FUNCTION
TESTS*

MATJAŽ FLEŽAR

IZVLEČEK

Spirometrija je funkcijska preiskava, ki je nujna za postavitev diagnoze astma in kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB). Z njo testiramo volumne in pretoke ter izračunamo razmerje med izdihanim volumenom in pretokom, t. i. indeks obstrukcije (Tiffeneaujev indeks kot razmerje med FEV1 in VC). Diagnosticiranje KOPB ni mogoče brez dokazane obstrukcije v spirometriji, kar pomeni zmanjšanje Tiffeneaujevega indeksa pod spodnjo mejo normale (angl. lower limit of normal, LLN). Tudi funkcijska diagnoza astma temelji na obstrukciji, ki je popravljiva in variabilna. Pri diagnosticiranju astme si zato pomagamo z bronhodilatatornim testom, bronhialnimi provokacijskimi testi in meritvami vnetja v dihalih. Neurejenost astme je združena s hujšo obstrukcijo in/ali povečano variabilnostjo pretokov ter večjim bronhodilatatornim odgovorom, neurejenost KOPB pa s hujšo obstrukcijo in včasih tudi z nižjimi volumni (FVC) in/ali PEF, kar lahko kaže na utrujenost dihalnih mišic (pri hudem poslabšanju KOPB) ali na ujetje zraka na pljučni periferiji s hiperinflacijo.

Ključne besede: spirometrija, astma, KOPB.

ABSTRACT

Spirometry is pivotal examination in lung function testing in diagnostic procedure of both asthma and COPD. Provides insights on flows and volumes of air that can be exhaled and is sufficient to diagnose airway obstruction (decrease in index Tiffeneau (FEV1/VC ratio) below LLN). For diagnosing COPD it is necessary to measure obstruction. In asthma diagnostic procedure, we also have to determine obstruction; it is variability over time and reversibility. Normal spirometry is not an exclusion criterion for asthma. For diagnosis we use additional tests such as bronchodilator test, methacholine (or other) bronchial provocation test and inflammatory markers such as FENO. Uncontrolled asthma is compatible with worsening of airway obstruction and/or increased variability of expiratory flows over time and incre-

ased bronchodilator reversibility. Unstable COPD can be detected by worsening of airway obstruction and/or decrease in lung volumes (FVC) and/or PEF that can point to respiratory muscle fatigue (during severe COPD exacerbation) or air trapping and hyperinflation.

Keywords: spirometry, asthma, COPD.

PRAVILNA IZVEDBA SPIROMETRIJE IN PARAMETRI KAKOVOSTI IZVEDENEGA TESTA

Spirometrijo lahko izvajamo z različnimi spirometri, dandanes prevsem digitalnimi. Evropska respiratorna zveza (*angl.* European Respiratory Society, ERS) poleg priporočil za izvajanje preiskave že od leta 2012 organizira tečaj za izvajalce spirometrije »European Spirometry Driving Licence«, ki omogoča učenje spirometrije na najvišji ravni (1).

SPIROMETRI

Priporočljivo je, da ima spirometer zaslon, na katerem lahko med manevrom izdiha spremljamo izris krivulje v obliki pretok/volumen in/ali volumen/čas. Na ta način lahko neposredno nadzorujemo napake med testiranjem. Uporabniku prijazna programska oprema mora omogočati izbiro najboljših in sprejemljivih spirometričnih krivulj, preden zaključimo s testiranjem bolnika in opredelimo končni rezultat. Set enačb za izračun normalnih vrednosti spirometrije, ki so odvisne od spola, starosti in telesne višine, je set GLI iz leta 2012 (2) z dobro opredeljenimi spodnjimi še normalnimi vrednostmi izvida preiskave. Spirometer vsak dan pred uporabo obvezno kalibriramo s trilitrsko brizgo. Spirometri z »vgrajenim« kalibriranjem niso povsem zanesljivi. Poleg spirometra k obvezni opremi sodijo ustniki, nosni stiščki in protibakterijski filtri za zaščito pred okužbo.

Spirometri različnih proizvajalcev z oznako »CE« se po kakovosti med seboj bistveno ne razlikujejo. Za kakovostno spirometrijo je precej bolj pomembno znanje izvajalca spirometrije kot popolnost naprave.

PRAVILNA IZVEDBA SPIROMETRIJE

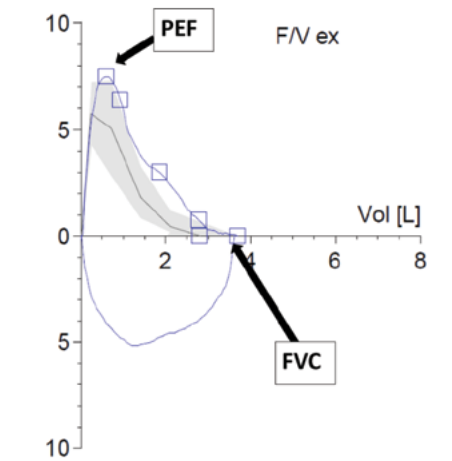
Spirometrijo lahko izvajamo pri bolnikih od tretjega oziroma petega leta starosti do pozne starosti. Ker referenčnih vrednosti za bolnike, starejše od 95 let, žal ni, pri njih uporabljamo referenčne vrednosti za 95-letnike (2).

Bolniku najprej pojasnimo, kaj od njega želimo, saj preiskavo kakovostno opravimo le pri maksimalnem manevru, tj. maksimalnem vdihu (tj. vdihu do konca) in maksimalnem izdihu (tj. izdihu do konca). Če bolnik napotkov ne upošteva, kakovostna merila niso izpolnjena, test pa je slabo ponovljiv.

Preiskavo izvajamo v sedečem položaju. Bolnik naj po možnosti ustnika ne drži sam. Če to ni mogoče, naj ga drži v eni roki in ne v obeh. Izvesti mora najmanj tri sprejemljive forsirane manevre in največ osem. Preiskavo končamo, ko sta dva najboljša sprejemljiva manevra znotraj 150 ml FVC in FEV1. Kot najboljšega izberemo test z največjim seštevkom obeh parametrov (3,4).

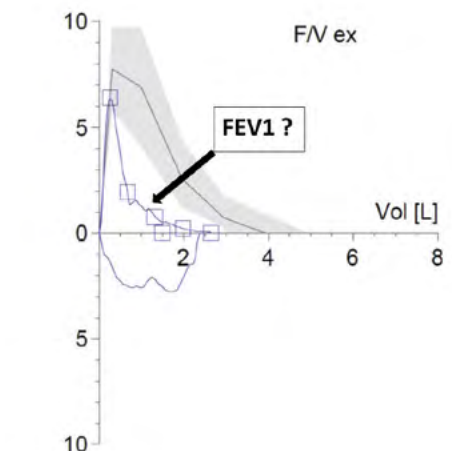
PARAMETRI KAKOVOSTI SPIROMETRIJE

Za analizo rezultata spirometrije moramo zagotoviti ustrezno izvedbo manevra izdiha po predhodnem maksimalnem vdihu (3). Na Sliki 1 predstavljamo manever maksimalnega vdiha in izdiha. Na krivulji neposredno vidimo maksimalni pretok v izdihu (*angl.* peak expiratory flow, PEF) in forsirano vitalno kapaciteto (*angl.* forced vital capacity, FVC). Pri tovrstnem prikazu vrednosti FEV1 žal iz same krivulje ne moremo določiti, a velja, da je konkavna oblika krivulje izdiha z veliko verjetnostjo pomeni zmanjšane vrednosti FEV1 zaradi obstrukcije (Slika 2).



Slika 1. Krivulja pretok/volumen: pod volumsko osjo vdih, nad krivuljo izdih.

Opomba: PEF – maksimalni pretok v izdihu (*angl.* peak expiratory flow), tj. najvišja točka krivulje izdiha, FVC – forsirana vitalna kapaciteta, tj. točka, kjer se krivulja izdiha pripne na volumsko (x) os.



Slika 2. Konkavnost krivulje v izdihu pri obstrukciji z zmanjšanimi vsemi pretoki, razen PEF. FEV1 je nekje v poteku krivulje po nastopu PEF.

Parametri kakovosti krivulje so štirje parametri, ki se izpišejo na končnem izvidu spirometrije, ki prikazuje tudi najboljšo krivuljo (Slika 3).

1. FET100 (sec) (*angl.* forced expiratory time to 100% expiration) – čas izdiha. Pri osebi, starejši od 10 let, je minimalni čas izdiha 6 sekund, pri mlajših pa 3 sekunde.
2. V backextrapolation ex – ekstrapolacijski volumen na začetku forsiranega izdiha. Gre za volumen, ki na začetku izdiha izhaja počasi in ga izračunamo z ekstrapolacijo naklona krivulje izdiha skozi volumsko os. Pri dobrem bolnikovem sodelovanju ne presega 150 ml.
3. FET PEF (*angl.* forced expiratory time to peak expiratory flow) – čas za doseg PEF, ki pove, koliko forsiran je bil maneuver. Vrh krivulje mora biti »špičast« in znotraj 150 milisekund od začetka vdiha.
4. EOTV (*angl.* end of trial volume) – izdihani volumen v zadnji sekundi izdiha. Ker je EOTV najtežje doseči, ni nujen kakovostni parameter za spirometrijo. Pomeni, da bolnik v zadnji sekundi maksimalnega vdiha (ko so pljuča že čisto prazna) ne izdiha več kot 25 ml zraka (0,025 l). Za kakovost je pomemben npr. pri mladostnikih, ki ne zmorejo izdihovati 6 sekund. Če kljub temu izpolnijo merilo EOTV, je maneuver sprejemljiv.

Parametri kakovosti spirometrije:

		Pred	Pre
FET 100	sec	6.00	9.31
V backextrapolation ex	L	0.15	0.11
FET PEF	sec	0.15	0.08
EOTV	L		0.025

Slika 3. Parametri kakovostno izvedenega testa. Stolpec »Pred« označuje normalne vrednosti (*angl.* predicted), stolpec »Pre« pa izmerjeni rezultat krivulje pred (morebitnim) dajanjem bronhodilatatorja.

RAZLIKA SPREJEMLJIVOST – PONOVLJIVOST TESTA

Dobro ponovljivi so smo maksimalno forsirani manevri, saj bolnik, ki manevrov ne izvede na vso moč, ne izpolni meril za ponovljivost testov. Ponovljivost je pri testiranju bistvena, saj pomeni, da bomo pri ponovljeni preiskavi lahko realno ocenili morebitna odstopanja. Na Sliki 4 prikazujemo več manevrov in izbiro najboljše krivulje ter odstopanja dveh najboljših (sprejemljivih) krivulj.

		Pred	Best	✓✓ Tr	✓✓ Tr	✓✓ Tr
Best Ex/In						
VC MAX	L	2.80	3.67	3.57	3.66	3.67
FVC	L	2.80	3.67	3.48	3.66	3.67
FEV1	L	2.16	2.79	2.56	2.79	2.70

Slika 4. Ponovljivost zaporednih krivulj spirometrije. Najboljši maneuver je zadnji maneuver v stolpcu in je prikazan kot »Best« v drugem stolpcu; drugi najboljši maneuver je v predzadnjem stolpcu. Odstopanja FVC in FEV1 so < 150 ml, kar dokazuje dobro ponovljivost.

Ko bolnik izvede dve ponovljivi krivulji, s testiranjem zaključimo. Izvajalec lahko pod test vpiše komentar (npr. kašelj, omotica itd.), kar vpliva na kakovost izvedbe testa.

SPIROMETRIJA PRI KOPB

Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) prizadene več struktur v prsnem košu. Funkcijska okvara je lahko v dihalnih poteh (obstrukcija), pljučnem parenhimu (izguba complianse pljuč; obstrukcija in zapiranje dihalnih poti, tj. ujetje zraka in hiperinflacija), pljučnih žilah (zmanjšanje difuzijske kapacitete za CO) ali strukturah prsnega koša (dihalne mišice, spremenjena oblika prsnega koša). Čeprav spirometrija ne more zajeti vseh sprememb, je vedno del funkcijskega spremljanja bolnikov.

Prognostični dejavnik napredovanja bolezni, pridruženih zapletov in tudi umrljivosti je post-bronhodilatatorna vrednost FEV₁. Ker večina bolnikov prejema bronhodilatatorna zdravila, pri bolniku z opredeljeno diagnozo spirometrijo vedno opravimo po dodatni aplikaciji bronhodilatatorja (npr. štiri vdihne salbutamola). Obe spirometriji, prespirometrija in postspirometrija tako nista potrebni. Kot prognostični dejavnik primerjamo le t. i. postvrednosti. Bronhodilatator bolniku preko podaljška aplicira oseba, ki opravlja spirometrijo. Čeprav bolnik prejme bronhodilatator, ne gre za bronhodilatatorni test, ker slednji zahteva spirometrijo pred dajanjem bronhodilatatorja in po njem. Značilnost obstrukcije pri KOPB je, da je vedno prisotna in je ne znamo odpraviti, lahko pa ob poslabšanjih KOPB ali pridruženih boleznih niha. Zato moramo biti pozorni tudi na absolutno zmanjšanje vrednosti FEV₁ in vrednosti FVC (z ohranjenim obstrukcijskim indeksom FEV₁/FVC), ki se lahko pojavi ob poslabšanju bolezni (5,6,7,8,9).

SPIROMETRIJA PRI ASTMI

Astma je skozi oči pljučne funkcije »bolezen, ki se kaže z obstrukcijo, ki je variabilna in reverzibilna«. Obstrukcija je občasna (le redko stalna) in se spreminja iz dneva v dan, iz meseca v mesec, iz leta v leto. Z izjemo težke astme jo lahko odpravimo z zdravili. Posameznik s sumom na astmo ima pogosto normalen izvid spirometrije, ki pa astme ne izključuje (10, 11, 12, 13). V tem primeru lahko uporabimo naslednje pristope:

1. S prenosnim merilnikom PEF si bolnik doma in/ali na delovnem mestu sam meri pretoke večkrat na dan. Nihanja, ki presegajo 20 % variabilnosti, so ob dobri tehniki napovedna za astmo.
2. Opravimo bronhialni provokacijski test (npr. z metaholinom), s katerim lahko dokažemo bronhialno preodzivnost, ki je del astme. Test je lahko lažno pozitiven tudi pri bolnikih z obstoječo obstrukcijo (npr. KOPB), stanjem po akutnem bronhitisu, ob prisotnosti GERB ipd. Test je najbolj pomemben za izključevanje astme, saj ima kar 95-odstotno negativno napovedno vrednost ob ustrezni predtestni verjetnosti astme (tj. 30–70 %).
3. Izmerimo NO v izdihanem zraku. Povišane vrednosti kažejo na T2 vnetjem v sklopu astme, vendar so lahko vrednosti povišane tudi pri simptomatskem alergijskem vnetju zgornjih dihal.

Bolnika na kontrolnem pregledu zaradi astme prosimo, da vsaj 12 ur pred pregledom ne vzame bronhodilatatornih zdravil, ker je za urejenost bolezni pomembna **predbronhodilatatorna vrednost FEV₁**. Če je glede na predhodne vrednosti znižana in je hkrati prisotna tudi obstrukcija, astma ni povsem urejena. Če predbronhodilatatorna vrednost pokaže obstrukcijo, opravimo še bronhodilatatorni test s salbutamolom (Slika 5).

Spirometrija (referenčne vrednosti so GLI 2012)

	Pred	Pre	%...	Pred LL	Z-Score	Post	%...	%Chg...
FVC	L 6.18	4.56	74	5.01	-2.29	4.74	77	4
FEV1	L 5.19	2.85	55	4.21	-3.83	3.25	63	14

Slika 5. Pozitiven bronhodilatatorni test s povišanjem FEV1 za 14 %.*

Opomba: *Test je pozitiven pri povišanju > 12 % izhodiščne vrednosti po uporabi bronhodilatatorja (razlika Pre-Post).

FUNKCIJSKE ZNAČILNOSTI NEUREJENE KOPB (NESTABILNA BOLEZEN, POSLABŠANJE)

Poleg izvida pljučne funkcije je pri bolnikih z izrazitimi simptomi in pri bolnikih z difuzijsko kapaciteto pljuč < 40 % predvidene nujno potrebna plinska analiza arterijske krvi, s katero odkrijemo morebitno hipoventilacijo (porast CO₂) in hipoksemijo. Pri ostalih (ambulantnih) bolnikih uporabimo naslednji pristop:

1. Opravimo spirometrijo (po aplikaciji BD) in izvid primerjamo s predhodnim. Za bolnike s KOPB je značilno pospešeno zmanjševanje pljučne funkcije (> 50 ml/leto), ki se upočasni, če opustijo kajenje. Ker je variabilnost FEV1 pri posamezniku približno 150 ml, je za opredelitev hitrosti zmanjševanja pljučne funkcije potrebno več let spremljanja.
2. Primerjamo vrednosti Tiffeneaujevega indeksa. Nižje vrednosti kažejo na hujšo obstrukcijo zaradi neurejene bolezni ali poslabšanja.
3. Primerjamo vrednosti FEV1 in FVC. Če sta obe vrednosti manjši kot na zadnjem kontrolnem pregledu, to lahko kaže na povečano ujetje zraka v pljučih in na hiperinflacijo.
4. Primerjamo vrednosti PEF. Če se izmerjena vrednost razlikuje od predhodne za več kot 20 % in ob tem ni hujše obstrukcije kot ob zadnji meritvi, gre lahko za mišično utrujenost, saj je rezultat PEF odvisen od globine vdiha, časa zadrževanja zraka na točki maksimalnega vdiha, moči izdiha in prisotnosti obstrukcije.
5. Poslabšanje KOPB, ki zahteva hospitalizacijo, je povezano z dolgotrajnim zmanjševanjem pljučne funkcije, ki se ob ponavljajočih se poslabšanjih v istem letu nikoli več ne vrne na vrednost pred prvim poslabšanjem.

FUNKCIJSKE ZNAČILNOSTI NEUREJENE ASTME

Neurejena astma se kaže z večjim številom simptomov (tako ponoči kot podnevi), večjo potrebo po olajševalnih zdravilih in večjo verjetnostjo nujne obravnave (10). Če so simptomi dejansko odraz neurejene astme, se vedno odrazijo na pljučni funkciji. Zato lahko v času težav uporabimo merilnik pretoka PEF pretoka na domu ali opravimo spirometrijo. Ker na nujnih oddelkih spirometrija ni dovolj dostopna, je najbolje, če poslabšanje astme potrdimo z napotitvijo bolnika v laboratorij, ki izvaja spirometrijo, s stopnjo nujnosti zelo hitro. Danes številnim bolnikom poleg bronhodilatatornega zdravila predpišemo tudi preprečevalno, tj. protivnetno zdravilo. Bolnike učimo, kako ob neurejeni bolezni ustrezno prilagajajo odmerke zdravil. Potrebo po večjem odmerku zdravila lahko potrdijo s spirometrijo in tudi s funkcijskim odzivom na bronhodilatator.

Pristop. Opravimo spirometrijo. Pri obstrukciji uporabimo bronhodilatator in po 15 minutah spirometrijo ponovimo. Če je odziv na bronhodilatator dober in se izvid spirometrije normalizira (odpravimo obstrukcijo in FEV1 vrnemo v normalno območje), se bolnik lahko z večjimi odmerki zdravil (tako preprečevalca kot olajševalca) zdravi doma. Če odziva na bronhodilatator ni ali je minimalen, so za poslabšanje astme poleg bronhospazma verjetno odgovorni ostali substrati astmatskega vnetja dihal (več sluzi v bronhih, zadebeljeni in otekli bronhi z

vneto sluznico itd.), ki jih ne moremo odpraviti v istem dnevu. V tem primeru moramo razmisliti o zelo pogostem (tj. vsakodnevem) spremljanju stanja ali celo o bolnišničnem zdravljenju. Hudo poslabšanje astme tudi v bolnišnici spremljamo z meritvami PEF večkrat na dan.

LITERATURA

1. Tomalak W, Franczuk M, Kuca P, Czajkowska-Malinowska M. European Spirometry Driving License in Poland--first Polish spirometry training in the framework of ERS HERMES Spirometry project. *Pneumonol Alergol Pol* 2016;84:1–2.
2. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al; ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40:1324–43.
3. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J* 2022;60:2101499.
4. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al; ATS/ERS Task Force. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 2005; 6:153–61.
5. Vestbo J, Lange P. Natural history of COPD: Focusing on change in FEV1. *Respirology* 2016;21:34–43.
6. Calverley PM, Albert P, Walker PP. Bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease: use and limitations. *Lancet Respir Med* 2013;1:564–73.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2023 report. Deer Park, Illinois: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD. Dosegljivo 29. 11. 2022 an URL: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2>.
8. Mishima M. Physiological differences and similarities in asthma and COPD--based on respiratory function testing. *Allergol Int* 2009;58:333–40.
9. Miravittles M, Andreu I, Romero Y, Sitjar S, Altés A, Anton E. Difficulties in differential diagnosis of COPD and asthma in primary care. *Br J Gen Pract* 2012;62:e68–75.
10. Global Initiative for Asthma – GINA. About us. Fontana, Wisconsin: Global Initiative for Asthma – GINA. Dosegljivo 4. 6. 2023 an URL: <https://ginasthma.org/about-us/>.
11. Brigham EP, West NE. Diagnosis of asthma: diagnostic testing. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:Suppl 1:S27–30.
12. McCormack MC, Enright PL. Making the diagnosis of asthma. *Respir Care* 2008;53:583–90; discussion 590–2.
13. Alzahrani YA, Becker EA. Asthma Control Assessment Tools. *Respir Care* 2016;61:106–16.

KAKO POMAGAM SVOJEMU BOLNIKU S KOPB?

HOW DO I HELP MY COPD PATIENT?

IRENA ŠARC

IZVLEČEK

Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) je napredujoča bolezen pljuč, ki zastavlja pomembne izzive v različnih obdobjih bolezni. Pred postavitvijo diagnoze se bolniki pogosto srečujejo s simptomi, kot sta kašelj in težko dihanje, ki ju pogosto pripisujejo kajenju. Ključnega pomena je zgodnja opredelitev bolezni, saj omogoča izvedbo ukrepov za zaustavitev njenega napredovanja. Pri diagnosticiranju je bistven pristop, ki obsega več vidikov. Ključnega pomena je prenehanje kajenja, skupaj s pljučno rehabilitacijo in zdravili za lajšanje simptomov in preprečevanje poslabšanj. Poslabšanja, ki jih zaznamujejo večja izrazitost simptomov in vnetja, zahtevajo zdravljenje z bronhodilatatorji, sistemskimi kortikosteroidi in ob sumu na bakterijsko okužbo z antibiotiki. V napredovalih fazah bolezni je pomembna paliativna oskrba, ki obsega lajšanje simptomov in izboljšanje kakovosti življenja bolnika ter obravnavo težav, kot so huda dispneja, anksioznost in krhkost. Obravnava KOPB se torej prilagaja poteku bolezni, poudarek pa je na zgodnjem diagnosticiranju, izobraževanju bolnika in celostnem pristopu za izboljšanje simptomov in kakovosti življenja.

Ključne besede: kronična obstruktivna pljučna bolezen, poslabšanja KOPB, mejniki bolezni.

ABSTRACT

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a progressive respiratory condition that poses significant challenges across its various stages. Prior to diagnosis, patients often experience symptoms like cough and breathlessness, but these are frequently attributed to smoking. Early diagnosis is crucial as it allows interventions to halt disease progression. Upon diagnosis, a multifaceted approach is essential. Smoking cessation is paramount, along with pulmonary rehabilitation and pharmacotherapy to alleviate symptoms and prevent exacerbations. Exacerbations, characterized by increased symptoms and inflammation, necessitate prompt intervention with bronchodilators, corticosteroids, and antibiotics if bacterial infection is suspected. In advanced stages, palliative care focuses on symptom relief and improving the patient's quality of life, addressing issues like dyspnea, anxiety, and frailty. COPD management thus evolves with the disease, emphasizing early diagnosis, patient education, and a holistic approach to improve symptoms and enhance quality of life.

Keywords: COPD, exacerbation of COPD, disease milestones.

POMEMBNI MEJNIKI V OBRAVNAVI BOLNIKA S KOPB

Ključna obdobja in mejniki v poteku kronične napredujoče bolezni, kot je KOPB, so obdobje pred postavitvijo diagnoze, obdobje ob postavitvi diagnoze, obdobje napredovanja bolezni s simptomi in poslabšanji bolezni ter terminalno obdobje. V obravnavi bolnika s KOPB imamo v različnih obdobjih različne cilje obravnave in dileme, s katerimi se soočamo.

PREDSTOPNJE BOLEZNI IN POSTAVITEV DIAGNOZE

Trenutno KOPB diagnosticiramo v fazi, ko so bolezenske spremembe v pljučih že nepovratne. Relativno pozna postavitve diagnoze je posledica kombinacije različnih dejavnikov, vključno s pomanjkanjem napovednih biomarkerjev, premalo prepoznanih kliničnimi simptomi in dolgim predkliničnim obdobjem bolezni, ki je povezano z minimalnimi simptomi oz. simptomi, ki jih bolnik in njegov zdravnik pripišeta kajenju (1). Pri postavitvi diagnoze je prisotno tudi pretirano zanašanje na spirometrijo, ki je neobčutljivo diagnostično orodje. Izvajanje celovite diagnoze KOPB omogoča odkrivanje zgodnje bolezni, preden se pojavijo nepopravljive bolezenske spremembe. V zadnjih mednarodnih priporočilih za obravnavo KOPB GOLD so na novo opredelili predstopnje KOPB, tj. PRISm (*angl.* preserved ratio, impaired spirometry) in predKOPB, opredeljeno kot $FEV_1/FVC > 70\%$, ter strukturne spremembe, zaznane na slikovnih preiskavah (npr. emfizem pri globinskem slikanju pljuč) (2,3).

Posamezniki s predstopnjo PRISm lahko doživljajo blažje dihalne simptome in so lahko bolj dovzetni za razvoj KOPB, če se dejavniki tveganja, kot je kajenje ali izpostavljenost drugi inhalatornim dražilcem, nadaljujejo. Za preprečevanje ali upočasnitev napredovanja KOPB sta pomembni zgodnje prepoznavanje in ukrepanje v fazi PRISm, ključna pa je predvsem sprememba življenjskega sloga.

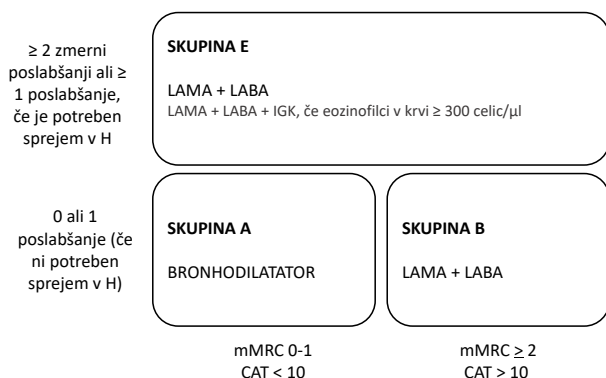
Spirometrija je slab napovednik simptomov, telesne zmogljivosti in splošne kakovosti življenja in ne zajame heterogenosti bolezni (1). Bolniki imajo pred zaznanjem obstrukcije v spirometriji pogosto simptome in poslabšanja bolezni, ki poslabšujejo kakovost življenja in zahtevajo dodatne zdravstvene ukrepe. Poudarek na spirometrični obstrukciji onemogoča odkrivanje zelo zgodnje stopnje bolezni, ko bi jo bilo mogoče lažje prestopiti in zaustaviti njeno napredovanje. Opredelitev bolezni na spirometriji je privedla do razvoja terapij, ki so usmerjene predvsem na zmerno do hudo stopnjo bolezni in učinkujejo predvsem simptomatsko. V vsakdanji klinični praksi to pogosto pomeni, da neupravičeno več pozornosti posvečamo spirometrični oceni kot usmerjeni in daljši obravnavi bolnika, da bi vplivali na njegov spremenjen življenjski slog z nenehnim spodbujanjem k opustitvi kajenja in izogibanju ostalim dejavnikom tveganja bolezni z zmanjšanjem skupne osebne izpostavljenosti prahu, hlapom in plinom ter notranjim in zunanjim onesnaževalcem zraka (3).

Bolnika skušamo pri opuščanju kajenja podpreti z vodenimi programi in mu ponuditi podporno zdravljenje. Najboljši način je opustitev kajenja v enem koraku, manj učinkovito pa je postopno zmanjševanje števila pokajenih cigaret. Ker pri določenih bolnikih popolna opustitev ni možna, je smiselna strategija zmanjševanja škode. Stroški zdravstvenega varstva, povezani s kajenjem, predstavljajo približno 15 % celotnih zdravstvenih izdatkov visoko razvitih držav, opustitev kajenja pa ima pri obravnavi KOPB od vseh ukrepov najvišji učinkovitost in vrednost (2).

V obdobju spirometrično potrjene diagnoze moramo oceniti simptomatsko breme bolezni in nagnjenost k poslabšanju. Ocena tveganja za prihodnja poslabšanja sloni na številu poslabšanj v zadnjem letu.

ZDRAVLJENJE SIMPTOMOV KOPB

Ob spirometrični postavitvi diagnoze moramo bolnika razvrstiti v stopnjo bolezni, ki so i) skupina A (bolniki z malo simptomi, CAT¹ < 10 točk in brez poslabšanj), ii) skupina B (bolniki z več simptomi, CAT > 10 točk), iii) skupina E (bolniki s povečanim tveganjem za poslabšanja), in predpisati ustrezno zdravljenje (Slika 1) (3). Za obvladovanje simptomov pri potrjeni diagnozi KOPB predpišemo inhalacijske dolgodelujoče bronhodilatatorje iz skupine dolgodelujočih agonistov beta2 (*angl.* long-acting beta-agonists, LABA) in dolgodelujočih antiholinergikov (*angl.* long-acting muscarinic antagonists, LAMA). Če je breme simptomov visoko (CAT > 10 točk – skupina B), bolniku predpišemo dvojno bronhodilatacijo (LAMA + LABA) v enem vdihovalniku. Zdravljenje z enim inhalatorjem je namreč bolj priročno in učinkovito kot zdravljenje z več inhalatorji. Enojno bronhodilatacijo (LABA ali LAMA) predpišemo le bolnikom z blagimi simptomi.



Po trenutnih priporočilih pri odločanju o zdravljenju z inhalacijskimi glukokortikoidi (IGK) uporabljamo podatek o vrednosti eozinofilcev v krvi. IGK predpišemo samo pri bolnikih s tveganjem poslabšanj. Priporočila GOLD 2023 odsvetujejo zdravljenje z IGK, če je vrednost eozinofilcev v krvi < 100 celic/ μ l, saj ne moremo pričakovati koristi. Pri vrednosti ≥ 300 celic/ μ l je verjetnost koristi v smislu zmanjšane pojavnosti poslabšanj velika (4). V splošnem velja, da višja kot je vrednost eozinofilcev v krvi, večja je pričakovana korist IGK. V smernicah priporočajo razmislek o trojni kombinaciji (LAMA + LABA + IGK) kot začetnem zdravljenju pri bolnikih z nedavnim poslabšanjem in številom eozinofilcev v krvi ≥ 300 celic/ μ l. Ob pojavu poslabšanj pri bolnikih z eozinofilci v krvi ≥ 300 celic/ μ l, ki prejemajo monoterapijo, ali pri bolnikih z eozinofilci v krvi ≥ 100 celic/ μ l, ki prejemajo dvojno bronhodilatacijo (LABA + LAMA), priporočajo tudi stopnjevanje zdravljenja v trojno kombinacijo. Stopnjevanje v trojno zdravljenje dokazano zmanjša število prihodnjih poslabšanj in smrtnost (2,3).

Pri odločitvi o uporabi IGK pri KOPB moramo skrbno uravnotežiti tveganja in koristi, saj je kronična uporaba IGK pri bolnikih s KOPB povezana s povečanim tveganjem pljučnice, na kar vplivata tako odmerki IGK kot trajanje njihove uporabe. Zdravljenje z IGK tudi poveča tveganje osteoporoze in sladkorne bolezni. Pri odločanju o zdravljenju poleg ocene eozinofilcev v krvi priporočamo celostno oceno tveganja poslabšanja bolezni. Če se pojavi pljučnica ali drugi znatni neželeni učinki, moramo razmisliti o ukinitvi IGK. Če je število eozinofilcev v krvi

¹ CAT – vprašalnik za opredelitev KOPB (*angl.* COPD Assessment Test)

≥ 300 celic/ μ l, je ukinitiv zaradi pojava poslabšanj tvegana (4). Zdravljenje zgolj s kombinacijo z IGK + LABA ni več vključeno v algoritme zdravljenja KOPB, saj je ob indikaciji za IGK manj učinkovito kot trojna kombinacija in ga izolirano več ne predpisujemo. Neodvisno od tega, katere preparate predpišemo bolniku, moramo vedno poskrbeti, da bolnik pršilnik ali dihalnik uporablja na pravilen način z ustrezno inhalacijsko tehniko.

Če je osrednji problem težka sapa med naporom, opredelimo bistvene elemente, ki k temu prispevajo. Pri izraženi težki hiperinflaciji zaradi emfizema optimiziramo bronhodilatatorno zdravljenje, bolnika naučimo tehnik dihanja in preučimo možnost posegov za zmanjšanje pljučnega volumna.

Pri bolnikih s KOPB skušamo vplivati na ustrezno vedenje, saj bistveno pripomore k boljšemu vodenju bolezni. Bolnike poučimo o samooskrbi bolezni ter o pomenu rednega zdravljenja, pravilne inhalacijske tehnike in redne telesne dejavnosti. Pri obvladovanju poslabšanj lahko pomagajo pisni akcijski načrti, ki jih priporočamo predvsem pri bolnikih, zanesljivih pri jemanju zdravil in upoštevanju navodil. Telesna neaktivnost je pri bolnikih s KOPB posledica kombinacije omejitve pri telesni dejavnosti zaradi pljučne bolezni, dekondicije skeletnih mišic, pogosto pa tudi depresije in zmanjšane motivacije. Bolnike zato napotimo na pljučno rehabilitacijo, ki vključuje vadbo, dihalne tehnike in izobraževanje ter prehransko in psihosocialno podporo (2,3).

ZDRAVLJENJE POSLABŠANJ

Pri bolnikih s KOPB prihaja do epizod poslabšanj bolezni, ki so povezana s povečano obolevnostjo in umrljivostjo bolnikov. Poslabšanja pospešujejo napredovanje bolezni, poslabšujejo kakovost življenja ter so povezana s povečanim obsegom zdravstvene oskrbe in precejšnjimi stroški. Ključni cilj zdravljenja KOPB je zmanjšati število in resnost poslabšanj. Opredelitev pojma poslabšanje KOPB je bila letos posodobljena tako, da vključuje simptome in njihovo trajanje ter za opredelitev resnosti poslabšanja uvaja več objektivnih kliničnih spremenljivk.

Pri bolniku s KOPB je poslabšanje dogodek, ki ga zaznamujejo dispneja in/ali kašelj ter izkašljevanje, ki se poslabšajo v ≤ 14 dneh, kar lahko spremljajo tudi tahipneja in/ali tahikardija, pogosto pa so povezani z lokalnim in sistemskim povečanjem vnetja, ki ga povzročita okužba dihal in/ali izpostavljenost onesnaženemu zraku ali drugi dražljivcem v zraku (5).

Diagnostični pristop:

1. Ti dogodki lahko ogrožajo življenje, zato zahtevajo ustrezno oceno in zdravljenje.
2. Opravimo temeljit klinični pregled, da ugotovimo prisotnost KOPB in morebitne pridružene bolezni dihal in drugih organskih sistemov; upoštevamo alternativne vzroke simptomov in znake pri bolniku, predvsem pomislimo na pljučnico, srčno popuščanje in pljučno embolijo.
3. Ocenimo:
 - a. **simptome:** resnost dispneje, opredeljene z vizualno analogno lestvico (VAS), zapis o prisotnosti kašlja;
 - b. **znake:** tahipnejo, tahikardijo, količino in barvo izmečka ter prizadetost dihanja (uporaba pomožnih dihalnih mišic).
4. Ocenimo resnost bolezni z dodatnimi preiskavami, kot so pulzna oksimetrija, laboratorijske preiskave ter določitev vrednosti CRP in/ali arterijskih plinov.
5. Ugotovimo sprožilec poslabšanja (virusni, bakterijski, okoljski, drugi).

Približno 80 % poslabšanj KOPB zdravimo ambulantno s povečanjem odmerka kratkodelujočega bronhodilatatorja, s sistemskimi kortikosteroidi (metilprednizolon v odmerku 32 mg 5 dni) in antibiotiki.

Dolgo je veljalo, da so glavni vzrok poslabšanj KOPB bakterijske okužbe, danes pa vemo, da so vzrok samo približno 30 % poslabšanj, medtem ko gre pri 25 % poslabšanj za hkratno okužbo z bakterijami in virusi. V zadnjih letih se krepi spoznanje o ključni vlogi respiratornih virusov pri povzročanju poslabšanj KOPB, verjetno tudi zaradi dostopnosti molekularnih metod potrjevanja virusnih okužb v klinični praksi. Antibiotike zato predpišemo tistim bolnikom, ki imajo tri ključne simptome: i) povečanje dispneje, ii) povečanje količine izmečka in iii) povečanje gnojnosti izmečka, ter vedno, ko potrebujejo mehansko predihavanje (invazivno ali neinvazivno). V metaanalizi so ugotovili, da ima ≤ 5 dni zdravljenja z antibiotiki enako klinično in bakteriološko učinkovitost kot daljše zdravljenje pri ambulantnih bolnikih s poslabšanji KOPB. Krajša izpostavljenost antibiotikom tudi zmanjša tveganje za razvoj odpornosti (3). Če se bolnik na začetno zdravljenje ne odzove, če se njegovo stanje slabša in če se razvije dihalna odpoved, ga moramo napotiti na bolnišnično zdravljenje. V Sloveniji je vsako leto zaradi poslabšanja KOPB približno 2000 hospitalizacij (6).

OBVLADOVANJE TVEGANJA POSLABŠANJ

Na tveganje poslabšanj lahko vplivamo z zdravili, s cepljenjem in z ustreznim izobraževanjem bolnika za prilagoditev vedenja.

Na zmanjšanje tveganja poslabšanj lahko farmakološko vplivamo z IGK pri povišani vrednosti eozinofilcev v krvi, s kroničnim zdravljenjem z makrolidi (azitromicin 500 mg 3-krat tedensko – predpiše specialist pulmolog), ki je bolj učinkovito pri bolnikih, ki so opustili kajenje, in z roflumilastom, ki ga predpišemo predvsem pri bolnikih s kroničnim bronhitisom (3).

Cepljenje. Aktivno svetujemo sezonsko cepljenje za gripo, aktualno priporočeno cepljenje proti SARS-COV2 ter cepljenje proti pnevmokoku (3). Najprej priporočamo cepljenje s konjugiranim cepivom PCV13 in po najmanj 8-tedenskem presledku še s polisaharidnim cepivom PPV23. Če je oseba predtem dobila enega ali več odmerkov PPV23, jo s PCV13 cepimo najmanj eno leto po zadnjem odmerku PPV23. Ob potrebi po ponovnem cepljenju s PPV23 poživitevnega odmerka ne smemo dati prej kot 8 tednov po cepljenju s PCV13 in ne prej kot 5 let od zadnjega odmerka PPV23 (priporočila NIJZ). Za pnevmokokno cepivo so dokazali, da zmanjša tveganje poslabšanj KOPB in pljučnice. Priporočeno je tudi cepljenje proti herpesu zosteru po 50. letu ter cepivo proti bakteriji *Bordetella pertussis* za bolnike, ki niso bili cepljeni v mladosti, saj imajo bolniki s KOPB večje tveganje, da zbolijo za obema boleznima (3). Hkratno cepljenje z več cepivi je varno in lahko poveča precepljenost, saj je upoštevanje priporočil glede cepljenja v skupini bolnikov s KOPB preslabo. Izsledki raziskav kažejo, da je ob upoštevanju priporočil glede cepljenja za bolnike ključno, da cepljenje priporoči zdravnik, ki poudari koristi cepljenja.

Prilagoditev vedenja. V raziskavah so pokazali, da se z večjim številom otrok, ki so sprejeti v bolnišnico z virusno okužbo dihal, sorazmerno poveča tudi število sprejemov zaradi KOPB pri odraslih. Med bolniki s KOPB s ponavljajočimi se virusnimi okužbami je veliko takšnih, ki varujejo majhne otroke, kar pomeni večje tveganje pogostih poslabšanj bolezni. Bolnikom zato v sezoni virusnih prehladnih bolezni odsvetujemo stik s prehlajenimi posamezniki in prilagoditev vedenja. Prav tako moramo nenehno spodbujati opuščanje kajenja ter izogibanje notranjim in zunanjim onesnaževalcem zraka.

PRIDRUŽENA STANJA

Bolniki s KOPB imajo večje tveganje drugih bolezenskih stanj, vključno s srčno-žilnimi boleznimi, kot so srčno popuščanje, ishemična bolezen srca in miokardni infarkt, ter pljučnice in pljučnega raka. Ta lahko posnemajo nespecifične simptome KOPB in poslabšanja ter so povezana z neugodnimi izidi za bolnike. V obdobju poslabšanja KOPB se poveča tudi tveganje akutnih srčno-žilnih dogodkov, vključno z miokardnim infarktom. Zanimivo je, da so v raziskavah o smrtnosti pri KOPB pokazali, da preprečevanje poslabšanj KOPB pomembno zmanjša tudi srčno-žilno umrljivost (3).

Pri napredovali KOPB pogosto ugotavljamo kombinacijo sarkopenije in osteoporoze ter napredovelega emfizema. Bolniki potrebujejo zdravljenje osteoporoze, prehransko podporo z enteralnimi prehranskimi dodatki, prehranske nasvete in vključitev v pljučno rehabilitacijo.

KAKO Z BOLNIKOM V TERMINALNI FAZI

V končni, napredovali fazi bolezni, ko so izčrpane druge možnosti zdravljenja, je obravnava bolnika usmerjena v lajšanje simptomov, predvsem dušenja, ki se tem obdobju bolezni pojavlja ob najmanjših telesnih naporih. Bolniki so telesno zelo opešani in so v paliativni oskrbi ali blizu konca življenja. Potrebna je celostna, na posameznika osredotočena multidisciplinarna obravnava, ki je usmerjena v obvladovanje simptomov in izboljšanje kakovosti življenja bolnikov s hudo dispnejo, pri kateri sodelujejo osebni zdravnik, pulmolog, specialist, usmerjen v paliativno oskrbo na terenu, ter medicinske sestre in psihologi. Za lajšanje hude dispneje uporabljamo morfinske pripravke, pri nas predvsem v obliki morfinskih kapljic, izjemoma tudi v obliki tablet. V nedavni raziskavi so sicer ugotovili, da dnevni nizki odmerki morfina s podaljšanim sproščanjem niso pomembno zmanjšali intenzivnosti hude dispneje (7). Ugotovitve uporabe odmerkov morfina s podaljšanim sproščanjem za lajšanje dispneje ne podpirajo. Pri bolniku moramo hkrati z morfinskimi kapljicami vedno preventivno preprečevati zaprtje s predpisom odvajal. Pogosto bolniku v napredovali bolezni za obvladovanje tesnobe in vznemirjenosti, ki poslabšujeta dispnejo, predpišemo tudi anksiolitike.

Pomemben cilj obravnave je tudi ustrezna komunikacija z bolnikom in njegovimi svojci, ki mora biti ob spoštovanju njihovih osebnih vrednot in prepričanj jasna glede napovedi izida bolezni, trenutnih ciljev oskrbe in načrtovanja nadaljnje oskrbe. Bolnika in svojce moramo z vključenostjo paliativnega terenskega tima spodbujati, da poslabšanja dušenja obvladujejo v domačem okolju in tako bolniku omogočijo, da preostanek življenja prebije brez akutnih hospitalizacij, ki ga predvsem obremenjujejo (8).

LITERATURA

1. Stolz D, Mkorombindo T, Schumann DM, et al. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet* 2022;400:921–72.
2. Tamondong-Lachica DR, Skolnik N, Hurst JR, et al. GOLD 2023 Update: Implications for Clinical Practice. *Int J COPD* 2023;18:745–54.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report.
4. Chalmers JD, Laska IF, Franssen FME, et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: A european respiratory society guideline. *Eur Respir J* 2020;55(6).
5. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:1251–8.
6. Sarc I, Lotric Dolinar A, Morgan T, et al. Mortality, seasonal variation, and susceptibility to acute exacerbation of COPD in the pandemic year: a nationwide population study. *Ther Adv Respir Dis* 2022;16:17534666221081047.
7. Verberkt CA, van den Beuken-van Everdingen MHJ, Schols JMGA, et al. Effect of Sustained-Release Morphine for Refractory Breathlessness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Health Status: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2020;180:1306–14.
8. Janssen DJA, Bajwah S, Boon MH, et al. European Respiratory Society clinical practice guideline: palliative care for people with COPD or interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2023;62:2202014.



ENDOKRINO- LOGIJA IN BOLEZNI PRESNOVE

1.2

PRIPOROČILA ZA DIAGNOSTICIRANJE IN ZDRAVLJENJE SINDROMA POLICISTIČNIH JAJČNIKOV

RECOMMENDATIONS FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

MOJCA JENSTERLE SEVER

IZVLEČEK

Sindrom policističnih jajčnikov (angl. polycystic ovary syndrome, PCOS) prizadene 5–18 % žensk. Gre za reproduktivno, presnovno in psihološko stanje, ki vpliva na celotno življenjsko obdobje. Vzroki so večplastni in vključujejo genetsko in epigenetsko dovzetnost, moteno delovanje hipotalamusa in jajčnikov, čezmerno izpostavljenost androgenom, odpornost na inzulin in debelost. Diagnostična merila ustvarjajo štiri fenotipe, klinične značilnosti pa so heterogene, pri čemer se manifestacije običajno pojavijo v mladostništvu in se nato polno razvijejo v odraslem obdobju. Zdravljenje vključuje spremembo življenjskega sloga in farmakološko zdravljenje. Optimizacija življenjskega sloga vključuje zdravo uravnoteženo prehrano, redno telesno vadbo in vedenjske strategije, s katerimi preprečujemo pridobivanje čezmerne telesne mase, po potrebi zmanjšamo čezmerno telesno maso in omejimo zaplete PCOS. Zdravljenje z zdravili vključuje metformin za izboljšanje odpornosti na inzulin in presnovnih značilnosti, kombinirane oralne kontracepcijske tablete za uravnavanje menstrualnega cikla in hiperandrogenizma, po potrebi tudi antiandrogene za odporni hiperandrogenizem in agoniste receptorjev za glukagonu podobni peptid-1 (GLP-1) za uravnavanje telesne mase. Predstavljamo posodobljene podatke o patofiziologiji, kliničnih značilnostih in diagnostično-terapevtski obravnavi bolnic s PCOS ter izpostavljamo pomembno vlogo zdravnikov družinske medicine pri vodenju bolnic s PCOS.

Ključne besede: sindrom policističnih jajčnikov, debelost, neplodnost, depresija, metformin, kombinirane oralne kontracepcijske tablete, antiandrogeni, GLP-1 analogi, življenjski slog.

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) affects 5-18% of women and is a reproductive, metabolic and psychological condition that affects the entire lifespan. Causes are multifactorial and include genetic and epigenetic susceptibility, hypothalamic and ovarian dysfunction, androgen overexposure, insulin resistance and obesity. The diagnostic criteria generate four phenotypes and the clinical features are heterogeneous, with manifestations usually occurring in adolescence and then developing in adulthood. Treatment includes lifestyle modi-

fication and pharmacological therapy. Lifestyle optimisation includes a healthy balanced diet, regular exercise and behavioural strategies to prevent weight gain, limit the complications of PCOS and, where appropriate, reduce excess weight. Pharmacological treatments include metformin to improve insulin resistance and metabolic characteristics, combined oral contraceptive pills for menstrual cycle control and hyperandrogenism, antiandrogens for refractory hyperandrogenism if needed, and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for weight management. We present updated data on the pathophysiology, clinical features and diagnostic and therapeutic management of patients with PCOS and highlight the important role of family physicians in the management of patients with PCOS.

Keywords: polycystic ovary syndrome, obesity, infertility, depression, metformin, combined oral contraceptives, antiandrogens, GLP-1 analogues, lifestyle.

OPREDELITEV

Sindrom policističnih jajčnikov (*angl.* polycystic ovary syndrome, PCOS) je najpogostejša hormonska motnja pri ženskah v rodnem obdobju. Gre za kompleksen sindrom, ki lahko prizadene reproduktivno zdravje, povzroči presnovne zaplete in škodljivo vpliva na duševno zdravje ženske (1). Za diagnozo PCOS morata biti izpolnjeni vsaj dve od treh diagnostičnih meril po Rotterdamskih merilih (Tabela 1).

Tabela 1. Rotterdamska merila za diagnosticiranje PCOS.

Merila (izpolnjeni morata biti vsaj dve od treh)*
1. oligoovulacija ali anovulacija
2. klinični in/ali biokemijski znaki hiperandrogenizma
3. ultrazvočna slika policistične morfologije jajčnikov
*izključitev bolezenskih stanj s podobno klinično sliko

Glede na prisotnost ali odsotnost posameznih značilnosti PCOS razlikujemo štiri fenotipe tega sindroma (Tabela 2). Fenotipa A in B sta pogostejše povezana z inzulinsko odpornostjo kot fenotipa C in D (2).

Tabela 2. Štirje fenotipi PCOS (A–D), opredeljeni s prisotnostjo ali odsotnostjo posameznih značilnosti PCOS v skladu z Rotterdamskimi merili (Azziz 2016).

	Fenotip A	Fenotip B	Fenotip C	Fenotip D
Hiperandrogenizem in hirsutizem	+	+	+	–
Motnje ovulacije	+	+	–	+
Morfologija policističnih jajčnikov	+	–	+	+

Ob preverjanju in potrjevanju diagnostičnih meril moramo izključiti druga bolezenska stanja, ki se kažejo s podobno klinično sliko (npr. prirojena adrenalna hiperplazija, Cushingov sindrom, tumorji, ki izločajo androgene, uporaba eksogenih androgenov, hipogonadotropni hipogonadizem, prezgodnja odpoved jajčnikov, hiperprolaktinemija, bolezni ščitnice) (Tabela 3) (1).

Tabela 3. Bolezni, ki jih moramo izključiti pred postavitvijo diagnoze PCOS.

PCOS je diagnoza izključitve			
Vzroki amenoreje/oligomenoreje	Preiskave	Vzroki hiperandrogenizma	Preiskave
nosečnost	β-hCG	prirojena adrenalna hiperplazija	17-OH-progesteron
bolezni ščitnice	TSH	ostale motnje steroidogeneze	
prolaktinom	prolaktin	tumor	slikovne preiskave (če je T ali DHEA-S močno povečan)
primarna odpoved jajčnikov	FSH	Cushingov sindrom	preiskave niso rutinske
hipotalamična amenoreja	FSH, LH anamneza	akromegalija	preiskave niso rutinske
odsotnost maternice, zapora iztoka	vaginalni ultrazvok		

Legenda: 17-OH-progesteron – 17-hidroksiprogesteron; β-hCG – človeški horionski gonadotropin β (angl. β-human chorionic gonadotropin); DHEAS – dehidroepiandrosteron sulfat; FSH – folitropin (angl. follicle stimulating hormone); LH – luteinizirajoči hormon (angl. luteinizing hormone); T – testosteron; TSH – tirotropin (angl. thyroid-stimulating hormone).

V Tabeli 4 prikazujemo priporočen nabor hormonskih preiskav za postavitev diagnoze PCOS ob izključitvi nekaterih drugih bolezni.

Tabela 4. Nabor priporočenih hormonskih preiskav za postavitev diagnoze PCOS ob izključitvi nekaterih drugih bolezni.

Pri vseh ženskah	Pri izbranih ženskah
celokupni testosteron	17-OHP (zmanjšana plodnost, neplodnost)
SHBG	1-miligramski deksametazonski test (klinični sum na Cushingov sindrom)
FAI	IGF-1 (klinični sum na akromegalijo)
izračunan prosti testosteron	AMH (za razlikovanje fenotipa D in hipotalamične amenoreje ter v sklopu obravnave neplodnosti)
androstendion	
DHEAS	
TSH	
PRL	
FSH, LH	

Legenda: DHEAS – dehidroepiandrosteron sulfat; FAI – indeks prostih androgenov (angl. free androgen index); FSH – folitropin; IGF-1 – inzulinu podoben rastni dejavnik 1; LH – luteinizirajoči hormon; PRL – prolaktin; SHBG – spolne hormone vežeči globulin (angl. sex hormone binding globulin); TSH – tirotropin; 17-OHP – 17-hidroksiprogesteron; AMH – anti-Müllerjev hormon.

RAZŠIRJENOST

Podatkov o razširjenosti (prevalenci) PCOS v Sloveniji nimamo. Ob predpostavki, da znaša 10 %, bi bilo v Sloveniji med ženskami v starosti 20–50 let skoraj 40.000 žensk s PCOS (Statistični urad Republike Slovenije, 2022). Leta 2016 so bili v Sloveniji zabeleženi 403 primeri kodiranih diagnoz PCOS na 100.000 žensk, starih 15–49 let, kar kaže, da tudi v Sloveniji številne ženske s PCOS ne dobijo ustrezne diagnoze. Tudi po podatkih iz literature ostane nedagnosticiranih več kot 50 % bolnic.

PATOFIZIOLOGIJA

Patofiziologija PCOS je kompleksna in le delno pojasnjena. V osnovi gre za hormonsko neravnovesje, ki se kaže s povišano ravni androgenov in tudi inzulina. K etiologiji PCOS prispevajo genetski in epigenetski dejavniki, življenjski slog, debelost ter motnje v delovanju jajčnikov, hipotalamusa in hipofize. Raziskave so pokazale, da je ženska izpostavljena 30- do 50-odstotnemu tveganju za razvoj PCOS, če ima motnjo njena mati ali sestra. Deduje se poligensko, saj so odkrili več kandidatnih genov in epigenetskih sprememb, ki bi bili lahko odgovorni za nastanek PCOS. Povišana raven androgenov je prisotna pri 60–80 % žensk s PCOS, inzulinska odpornost, ki je bolj pogosta ob hkratni debelosti, pa pri 50–80 %. Inzulinska odpornost prispeva tako k presnovnim kot tudi reproduktivnim značilnostim sindroma (3).

Zaradi inzulinske odpornosti se pri PCOS pojavi kompenzacijska hiperinzulinemija, ki s spodbujevalnimi učinki na postreceptorsko inzulinsko pot pomembno prispeva k hiperandrogenizmu. Vpletenih je več patogenih poti. Inzulin deluje neposredno kot gonadotropin v teka celicah jajčnikov in tako spodbuja steroidogenezo. V teka celicah jajčnikov prihaja do sinergističnega učinka inzulina z luteinizirajočim hormonom (LH) preko aktivacije citokroma P450 17 α , ključnega encima v biosintezi androgenov v jajčnikih. Biosintezo androgenov v jajčnikih pri PCOS lahko dodatno okrepi spremenjena raven serumskega adiponektina. Inzulin spodbuja steroidogenezo androgenov tudi v skorji nadledvične žleze. Preko znižanja vezavne beljakovine za androgene inzulinska odpornost poveča biorazpoložljivost androgenov. Hiperinzulinemija pri PCOS prispeva k prezgodnji luteinizaciji granuloznih celic. To v kombinaciji s povečano produkcijo androgenov v jajčnikih povzroči zastoj proliferacije celic in rasti foliklov. Poleg tega so majhni antralni folikli pri PCOS bolj občutljivi na LH. Ti kompleksni mehanizmi vodijo v zastoj razvoja foliklov v predantralni fazi, kar se kaže z oligoovulacijo ali anovulacijo, oligomenorejo ali amenorejo in zmanjšano plodnostjo (4).

KLINIČNA SLIKA

Ženske s PCOS najpogosteje poiščejo zdravniško pomoč zaradi debelosti, motenj menstrualnega cikla in kliničnih znakov presežka androgenov ali neplodnosti. Med motnjami menstrualnega cikla so najpogostejše oligomenoreja, amenoreja in podaljšane menstrualne krvavitve. Le 30 % žensk s PCOS ima normalne menstruacije. Več kot 80 % žensk s kliničnimi znaki presežka androgenov ima PCOS. Hirzutizem (poraščenost moškega tipa) je prisoten pri 70 % žensk s PCOS, redkeje se kot klinični znak presežka androgenov pojavljajo akne (pri 15–30 %) in androgena alopecija. Neplodnost prizadene približno 70 % žensk s PCOS (3). Kar 90–95 % žensk brez ovulacije, ki obiščejo centre za zdravljenje neplodnosti, ima PCOS. Oligoovulacija in anovulacija se klinično kažeta kot oligomenoreja ali amenoreja. Ženske s PCOS imajo tudi povečano tveganje spontanega splava, razvoja sladkorne bolezni v nosečnosti in preeklampsije (5).

Klinična slika PCOS je torej zelo pestra in se s starostjo ženske spreminja. V najstniških letih so lahko v ospredju klinični znaki hiperandrogenizma in motnje menstrualnega cikla, pri nekaterih dekletih pa je prvi klinični znak PCOS zgodnja adrenarha (rast sramnih dlak pred osmim letom starosti). Nato se pojavijo hirzutizem, aknavost, supurativni hidradenitis (lat. hidradenitis suppurativa) in androgenetična alopecija. Pozneje se bolnice srečujejo s čezmerno telesno maso, neplodnostjo, spontanimi splavi, sladkorno boleznijo ter drugimi dejavniki za srčno-žilne bolezni in duševne težave (6). Tveganje sladkorne bolezni tipa 2 se pri ženskah s PCOS in debelostjo poveča za 8-krat. V menopavzi se hiperandrogenizem

večinoma zmanjša. Če se pri ženskah po menopavzi hiperandrogenizem, vključno s hirsutizmom, pojavi na novo ali se poslabša, so potrebne nadaljnje preiskave za izključitev tumorjev, ki izločajo androgene, in hipertekozo jajčnikov (1).

Novejši pogled na PCOS vključuje dva klinična fenotipa, ki temeljita na različnih genetskih dejavnikih in na različnih patofizioloških mehanizmi. Pri reproduktivnem fenotipu ima večjo patofiziološko vlogo nevroendokrina os, pri presnovnem fenotipu pa ima ključno vlogo debelost, ki hkrati negativno vpliva na reproduktivno funkcijo (2).

OPREDELITEV S PCOS POVEZANIH HKRATNIH TVEGANJ IN BOLEZNI

Bolnice s PCOS imajo povečano tveganje debelosti, ki je prisotna pri 50–80 % žensk s PCOS, njena razširjenost pa je odvisna od izbire preučevane populacije (7). Debelost, zlasti centralni tip, okrepi inzulinsko odpornost in hiperandrogenizem, zato lahko prispeva k poslabšanju znakov PCOS. Pri ženskah s PCOS tveganje presnovnega sindroma dodatno poveča debelost (1). Pomembno je povečana razširjenost nosečnostne sladkorne bolezni, motene tolerance za glukozo in sladkorne bolezni tipa 2 (v Evropi trikrat), pri čemer je povečano tveganje neodvisno od debelosti, a se z debelostjo dodatno poveča. Znani dejavniki tveganja za povečano presnovno ogroženost žensk s PCOS so fenotip A ali fenotip B, družinska anamneza sladkorne bolezni tipa 2 v prvem kolenu, osebna anamneza nosečnostne sladkorne bolezni in ITM > 25 kg/m². Ženske s PCOS imajo povečano tveganje nealkoholne zamaščenosti jeter (*angl.* non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD). Zaradi večje razširjenosti obstruktivne spalne apneje (*angl.* obstructive sleep apnea, OSA) prihaja v poštev presejanje za odkrivanje OSA, da bi prepoznali in ublažili z OSA povezane simptome, kot so smrčanje, utrujenost po spanju, zaspanost podnevi in motnje razpoloženja, ki so lahko posledica utrujenosti. Zdravstveni delavci in ženske s PCOS se moramo zavedati, da je PCOS povezan z dvakrat do šestkrat večjim tveganjem raka endometrija, ki se običajno pojavi pred menopavzo, vendar absolutno tveganje raka endometrija ostaja relativno majhno. Pri ženskah s PCOS sta v primeru vztrajajoče zadebeljenega endometrija in/ali prisotnosti dodatnih dejavnikov tveganja (dolgotrajna amenoreja, nenormalna krvavitev iz nožnice ali prevelika telesna masa) za odkrivanje raka endometrija priporočeni transvaginalna ultrazvočna preiskava in/ali biopsija endometrija. Duševne težave, kot so depresija, anksioznost, motnje hranjenja in slaba samopodoba, so pri ženskah s PCOS bolj pogoste kot pri ženskah brez te motnje. Ker so ovulatorne motnje vzrok neplodnosti pri 80 % žensk s PCOS, moramo pri ženskah s PCOS, ki želijo zanositi, čimprej začeti z obravnavo zmanjšane plodnosti. Na Sliki 1 prikazujemo algoritem ocenjevanja hkratnih tveganj in zapletov.

ZDRAVLJENJE PCOS

Hkratne bolezni, povezane s PCOS, kot so debelost, SB tipa 2 in ostala stanja, povezana z metabolnim sindromom in duševno stisko, zdravimo v skladu z veljavnimi smernicami ne glede na diagnozo PCOS. Ob tem velja opozoriti, da PCOS poveča tveganje za omenjene bolezni za vsaj 2- do 8-krat in za duševno stisko do 5-krat, pri čemer se zapleti pojavijo nekaj let prej kot pri drugih ženskah (7).

Zdrav življenjski slog

Ker debelost poslabša simptome PCOS, je uravnavanje telesne mase začetna strategija zdravljenja (1). Med ukrepe za spremembo življenjskega sloga sodijo spremembe v prehranjevanju,

telesna vadba in vedenjske strategije, namenjene zmanjšanju telesne mase. Ženske s PCOS in debelostjo napotimo v Centre za krepitev zdravja v okviru pristojnih zdravstvenih ustanov. Pri ženskah s preveliko telesno maso izguba telesne mase za 5–10 % privede do pomembnega kliničnega izboljšanja. Med hujšanjem in vzdrževanjem telesne mase je pomembno stalno spremljanje.

Načela zdravljenja PCOS z zdravili

Pri izbiri zdravljenja z zdravili upoštevamo osebnostne značilnosti ter želje in vrednote posamezne ženske. Pri predpisovanju zdravil opredelimo koristi, neželene učinke in kontraindikacije ter se pred začetkom zdravljenja z žensko o tem izčrpno pogovorimo.

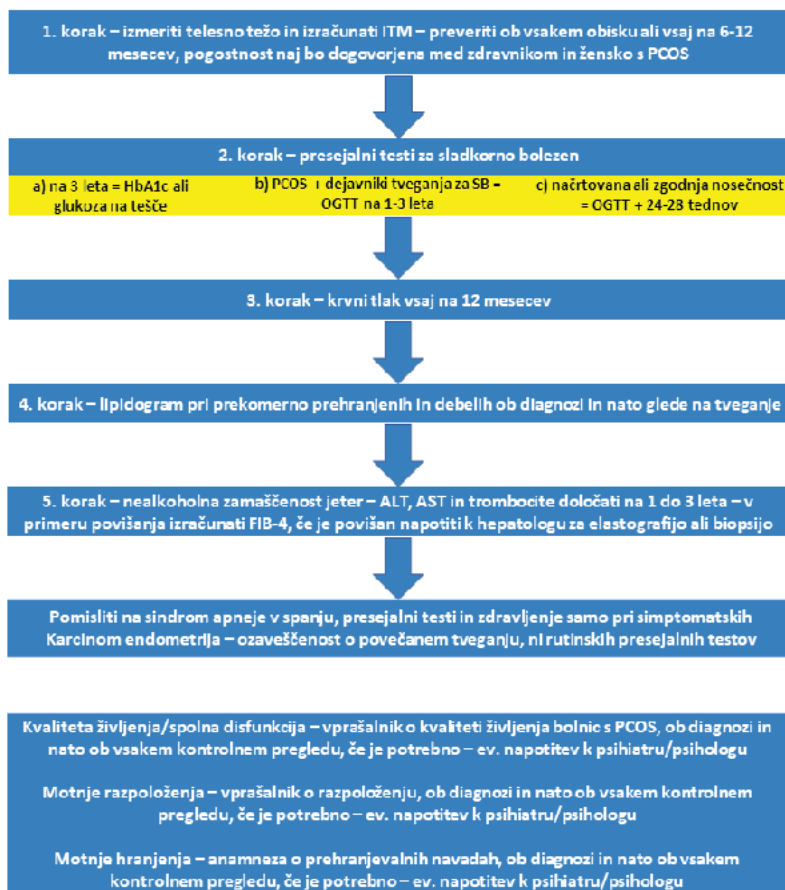
Kombinirani oralni kontraceptivi (KOK)

Kombinirane oralne kontraceptive (KOK) pogosto predpisujemo odraslim ženskam in mladostnicam s PCOS. Z jemanjem KOK lahko pomembno zmanjšamo obsežnost kliničnih znakov in hormonskih motenj v okviru PCOS. Učinek KOK na motnje menstruacijskega cikla, hirsutizem, izgubo telesne mase, raven testosterona, lipidogram in raven krvnega sladkorja je različen in odvisen od vrste KOK, trajanja in rednosti jemanja KOK, fenotipa PCOS in drugih dejavnikov. Ženskam s PCOS ginekologi predpišejo KOK v skladu z navodili v smernicah za predpisovanje kontracepcije v splošni populaciji (8). Poleg upoštevanja relativnih in absolutnih kontraindikacij za uporabo KOK bolnice seznanimo z možnimi tveganji in neželenimi učinki in se o njih pogovorimo. Ženskam pojasnimo tudi vpliv KOK na telesno maso, na pojav vmesnih krvavitev v prvih mesecih jemanja KOK, na pojav napetih dojk in slabosti ter vpliv na spremembe razpoloženja. Bolnice z aknammi seznanimo, da se izboljšanje aken pojavi šele po 3–6 mesecih zdravljenja. Pri predpisovanju KOK moramo upoštevati dejstvo, da imajo bolnice s PCOS pogosto pridružena stanja ali bolezni, ki so relativne ali absolutne kontraindikacije za jemanje KOK (npr. debelost, dislipidemija, arterijska hipertenzija, metabolični sindrom, sladkorna bolezen tipa 2 in druge) (9).

Metformin

Metformin kot dodatek k ustreznemu življenjskemu slogu priporočamo odraslim ženskam s PCOS za obvladovanje telesne mase ter izboljšanje hormonskih in presnovnih izidov zdravljenja. Zdravljenje z metforminom pri ženskah s PCOS in čezmerno telesno maso poveča verjetnost ovulacije, izboljša cikličnost menstruacijskih ciklov in zniža raven serumskih androgenov (1). Učinki so posledica zmanjšanja odpornosti na inzulin in s tem zmanjšanja vpliva prebitka inzulina na celice jajčnika, neposrednega delovanja metformina na celice teke in granulose v jajčnikih, manjše oksidacije prostih maščobnih kislin in manjšega izločanja androgenov tako iz jajčnikov kot iz nadledvičnih žlez. Metformin pride v poštev kot dodatek k ustreznemu življenjskemu slogu pri odraslih ženskah s PCOS in $\text{ITM} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ za obvladovanje telesne mase ter izboljšanje presnovnih izidov zdravljenja. Pred predpisom metformina se z žensko pogovorimo o neželenih učinkih, vključno na prebavilih, ki so običajno odvisni od odmerka zdravila in so kratkotrajni. Neželene učinke lahko omilimo z majhnim začetnim odmerkom in postopnim povečevanjem za 500 mg na 1–2 tedna ter z uporabo pripravkov s podaljšanim sproščanjem. Običajni ciljni odmerek pri ženskah s PCOS in $\text{ITM} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ z normalnim delovanjem ledvic je $2 \times 1000 \text{ mg}$ dnevno. Največji priporočeni dnevni odmerek metformina je 3000 mg v treh deljenih odmerkih, a ga pri ženskah s PCOS praviloma ne uporabljamo. Izmerimo tudi serumsko koncentracijo kreatinina; če je povišana, prilagodimo odmerjanje in poskrbimo za redno sledenje: metformin v odmerku $2 \times 1000 \text{ mg/dan}$ varno uporabljamo do $\text{oGF} > 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$. S previdnostjo in v prilagojenem odmerku do 1000 mg dnevno ga uporabljamo pri $\text{oGF} > 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ in $\text{oGF} > 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ter ob

prisotnosti tveganja za nenadno poslabšanje ledvičnega delovanja, pri katerem pričakujemo znižanje $\text{oGF} < 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Pri $\text{oGF} \leq 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ je metformin kontraindiciran. Zdravljenje z metforminom moramo spremljati. Serumsko koncentracijo kreatinina izmerimo pred začetkom zdravljenja, po uvedbi zdravljenja pa vsaj enkrat na leto pri ženskah z normalnim delovanjem ledvic. Če je serumska koncentracija kreatinina povišana, moramo odmerjanje in sledenje ustrezno prilagoditi (Tabela 5).



Slika 1. Shematski prikaz ocene hkratnih tveganj in zapletov.

Legenda: ALT – alanin aminotransferaza; AST – aspartat aminotransferaza; FIB-4 – indeks za izračun verjetnosti jetrne fibroze (Fibrosis-4); HbA1c – glikirani hemoglobin; ITM – indeks telesne mase; OGTT – oralni glukozni tolerančni test; PCOS – sindrom policističnih jajčnikov; SB – sladkorna bolezen.

Ženska metformin vzame med obrokom ali po njem. Zdravljenje prekinemo v primeru slabosti/bruhanja in akutnih bolezni, če obstaja tveganje hudega poslabšanja ledvične ali jetrne funkcije. Navadno ga prekinemo tudi pred predvidenimi radiološkimi preiskavami s kontrastnimi sredstvi in pred kirurškimi posegi ter med njimi. Ženske prejemajo metformin do potrditve nosečnosti. Ob načrtovanju nosečnosti vsem ženskam s PCOS pred zanositvijo ponudimo OGTT s 75 g glukoze. Če je imela ženska, pri kateri po potrditvi nosečnosti ukijamo metformin, pred zanositvijo mejno bazalno glikemijo ali moteno toleranco za glukozo,

jo moramo zaradi nadaljnjega vodenja. Če je imela v obdobju pred nosečnostjo normalen OGTT, po ukinitvi metformina glukozno homeostazo spremlja po naslednjem protokolu – če OGTT ni bil opravljen pred nosečnostjo, ga nosečnici ponudimo pred 20. tednom nosečnosti, vsem ženskam s PCOS pa v 24. do 28. tednu nosečnosti. Če imajo ženske znano sladkorno bolezen tipa 2, jih moramo voditi pri diabetologu že od načrtovanja nosečnosti dalje. Dolgotrajna uporaba metformina je po trenutno dostopnih znanstvenih dokazih varna.

Tabela 5. Odmerjanje metformina pri PCOS glede na ledvično delovanje in pogostost spremljanja ledvičnega delovanja.

Ocena glomerulne filtracije (oGF) (ml/min/1,73m ²)	Odmerek metformina (mg)*	Kontrola ledvičnega delovanja**
> 90	2 x 1000 mg	enkrat letno
> 60–90	2 x 1000 mg	enkrat letno
> 45–60	2 x 1000 mg	dva- do štirikrat letno
> 30–45	1000 mg dnevno	dva- do štirikrat letno
30 ali manj	ne uporabljamo	

Opomba: *največji odmerek pri ITM ≥ 25 kg/m²; **pred uvedbo.

Antiandrogeni

Če so KOK kontraindicirani ali jih ženske slabo prenašajo ali pri odpornem hirsutizmu lahko za zdravljenje hirsutizma in androgene alopecije ob uporabi drugih učinkovitih metod kontracepcije predpišemo antiandrogene (1). V Sloveniji največ uporabljamo spironolakton (Aldactone), antagonist aldosterona, ki v višjih odmerkih poleg mineralokortikoidnega receptorja blokira tudi androgeni receptor in dodatno zavira delovanje 5-alfa reduktaze, ki je pomembna za pretvorbo testosterona v dihidrotestosteron. Pred menopavzo dajemo spironolakton v odmerku 100 mg zjutraj tri tedne zapored z enotedenskim presledkom, po menopavzi pa vsak dan. Trdnih dokazov, da bi bil odmerek 2 x 100 mg bolj učinkovit, za zdaj ni. Zdravilo ženske večinoma dobro prenašajo, opozorimo pa jih na možnost glavobola, omotice, utrujenosti, zmanjšanja libida, občutljivih dojk, ortostatske hipotenzije in blagega znižanja krvnega tlaka (povprečno za 5/2,6 mmHg). Če spironolaktona ne kombiniramo s KOK, lahko porušimo menstruacijski cikel ali povzročimo vmesne krvavitve, kar odpravimo z dodatkom progestogena od 12.–15. do 25. dneva cikla. Teoretično najbolj nevaren neželeni učinek spironolaktona je hiperglikemija, a pri sicer zdravih mlajših ženskah klinično ni pomembna in ne zahteva spremljanja serumskega kalija med zdravljenjem. Vrednost serumskega kalija določimo pred uvedbo zdravljenja in po štirih tednih zdravljenja pri bolnicah z boleznimi srca in ledvic ter pri starejših od 45 let, predvsem če zaradi spremljajočih bolezni jemljejo dodatna zdravila, ki vplivajo na kalij. Enako velja za ženske, ki uživajo kombinacijo spironolaktona s KOK, ki vsebujejo drospirenon, ker ima blag mineralokortikoidni učinek. Verjetnost hiperkalemije se s slabšanjem ledvičnega delovanja (oGF < 90 ml/min/1,73m²) povečuje, zlasti pri višjih odmerkih, ki jih običajno uporabljamo pri PCOS. V prilagojenem odmerku 25–50 mg, ki je učinkovit le v kombinaciji s KOK, spironolakton uporabljamo pri oGF > 45 ml/min/1,73m² in < 60 ml/min/1,73m² ter vselej, ko obstaja tveganje nenadnega poslabšanja ledvičnega delovanja, pri katerem pričakujemo znižanje oGF < 60 ml/min/1,73m². Pri oGF $\leq$ 45 ml/min/1,73m² je spironolakton v glavnem kontraindiciran (10) (Tabela 6).

Tabela 6. Odmerjanje spironolaktona pri PCOS glede na ledvično delovanje s priporočilom o potrebnosti spremljanja vrednosti kalija v serumu.

Ocena glomerulne filtracije (oGF) (ml/min/1,73m ²)	Odmerek spironolaktona (mg)	Spremljanje vrednosti kalija v serumu*
> 90	100 mg	NE
> 60–90	50–100 mg**	DA
> 45–60	25–50 mg**	DA
45 ali manj	ne uporabljamo	

Opomba: *pred uvedbo in po štirih tednih zdravljenja; **prilagojeni odmerek 25–50 mg je učinkovit le v kombinaciji s kombiniranimi oralnimi kontraceptivi.

Agonisti receptorjev za glukagonu podobni peptid-1 (GLP-1)

V številnih raziskavah so potrdili ugoden učinek agonistov receptorjev za GLP-1 na zmanjšanje telesne mase, presnovne parametre in znižanje ravni androgenov **pri ženskah s PCOS in čezmerno telesno maso ali debelostjo** (11). V pilotni raziskavi so pokazali, da je kratkotrajno zdravljenje z majhnim odmerkom liraglutida v kombinaciji z metforminom v primerjavi s samim metforminom povečalo verjetnost zanositve po zunajtelesni oploditvi pri debelih ženskah s PCOS, čeprav je bilo zmanjšanje telesne mase med skupinama primerljivo (12). Tudi v drugih raziskavah so pokazali večji učinek agonistov receptorjev za GLP-1 v primerjavi z metforminom na zmanjšanje telesne mase in inzulinsko odpornost ter njihov ugoden učinek na pogostost menstruacij in naravnih zanositev (13).

Metabolna kirurgija

Po smernicah za zdravljenje debelosti v splošni populaciji pride **bariatrično kirurško zdravljenje** pri ženskah s PCOS v poštev pri ITM ≥ 35 kg/m², saj v tem primeru PCOS opredelimo kot bolezen, ki je pridružena debelosti (14). Z bariatričnim kirurškim posegom lahko znatno zmanjšamo telesno maso ter izboljšamo simptome in znake PCOS, kot so neredni menstrualni cikli, hirsutizem in neplodnost). Takšno zdravljenje ima lahko tudi neželene učinke, ki vključujejo okrnjeno absorpcijo hranil v črevesu. Po bariatrični operaciji moramo nosečnost odložiti za vsaj 12 mesecev (1).

Inozitol

Zdravljenje s prehranskim dopolnilom inozitol v zdravljenju PCOS glede na raven dokazov trenutno velja za poskusno zdravljenje, a je vse več podatkov o njegovi učinkovitosti in ga bolnice odlično prenašajo. Najpogostejša oblika inozitola je stereoizomera mio-inozitol (MI), druga pomembna stereoizomera pa je D-kiro-inozitol (DCI). MI in DCI imata vlogo sekundarnega obveščevalca inzulinske signalne poti in lahko izboljšata občutljivost celic na inzulin. MI deluje kot sekundarni obveščevalec v procesu prevzema glukoze in vpliva na sintezo inzulina, FSH in TSH, DCI pa deluje kot sekundarni obveščevalec pri sintezi androgenov, ki nastajajo pod vplivom inzulina. Trenutni izsledki o učinkovitosti MI in DCI v zdravljenju PCOS niso enoznačni. Z dokazi podprta priporočila metaanalize raziskav o uživanju mio-inozitola v primerjavi s placebom niso potrdila statistično pomembnega vpliva na indeks telesne mase, serumski testosteron, lipidni profil, glukozo in inzulin na tešče. V novejših raziskavah nakazujejo presnovne, hormonske in ovulatorne koristi inozitola ter vpliv na izboljšanje menstrualnega cikla (15). Nekaj dokazov govori v prid zniževanju tveganja nosečnostine sladkorne bolezni. Uživanje inozitola v nosečnosti je varno, saj je inozitol primarna komponenta celičnih membran, kjer se nahaja v obliki inozitol fosfatidov. Večina prehranskih dopolnil vsebuje tudi folno kislino, ki je v času nosečnosti zaželena. Ker je inozitol široko dostopen, ima dober varnostni profil in izkazuje redke neželene učinke, ga lahko svetujemo kljub dokazom nizke

kakovosti (1). Zaželene so nadaljnje raziskave kakovosti, ki bodo dodatno opredelile njegovo vlogo dopolnilnega zdravljenja PCOS. Ženske, ki jemljejo inozitol in druga komplementarna prehranska dopolnila, naj s tem seznanijo svojega zdravnika ali zdravstvenega delavca.

V klinični praksi pogosto kombiniramo različne omenjene terapevtske sheme. Če se odločimo za večtirno zdravljenje z zdravili, svetujemo vodenje pri endokrinologu. Zdravljenje zmanjšane plodnosti pri PCOS je v domeni ginekologov, potrebna pa je tudi čimprejšnja napotitev na reproduktivno zdravljenje. Bolnice z zmanjšano plodnostjo in debelostjo lahko endokrinologi za krajši čas v prekoncepcijskem obdobju v dogovoru z reproduktivnimi ginekologi prednostno obravnavajo z nekajmesečno intervencijo z agonisti receptorjev za GLP-1. V času zdravljenja z agonisti receptorjev za GLP-1 morajo bolnice poskrbeti za učinkovito metodo kontracepcije. Zdravljenje z zdravili moramo zaključiti 1–2 meseca pred pričetkom reproduktivnih postopkov. Bolnice, ki so primerne za tovrstno intervencijo, vedno izberemo po individualni presoji in z dogovorom obeh specialistov.

V Tabeli 7 povzemamo pristop k zdravljenju bolezenskih stanj, povezanih s PCOS.

Tabela 7. Pristop k zdravljenju bolezenskih stanj, povezanih s PCOS.

Zaščita endometrija/kontracepcija • kombinirani hormonski kontraceptivi (tableta, kožni obliž, vaginalni obroček) • progesteron ciklično mesečno ali na 2 meseca† • intrauterini sistem (IUS) z levonorgestrelom • metformin (pogojno ob nadzoru ovulacij)†	Debelost/povečevanje TM • sprememba prehrane • načrt telesne dejavnosti (ni znano, katera je najbolj učinkovita) • metformin • zdravila za zmanjšanje TM • izogibanje zdravil, ki povišajo TM • bariatrični poseg
Neplodnost • sprememba navad, hujšanje v primeru debelosti • letrozol • spodbujanje s FSH ali LEKO • oploditev »in vitro« • optimizacija presnovnih parametrov, zlasti glikemije v primeru SB	Kožne spremembe • hirsutizem (kombinirani oralni kontraceptivi, spironolakton, lokalno eflornitin, laserska depilacija, elektroliza) • akne (kombinirani oralni kontraceptivi, spironolakton, benzoil peroksid, salicilna kislina, lokalni antibiotik, lokalni retinoid, oralni retinoid) • hidradenitis (klorheksidin glukonat, oralni minociklin/doksiciklin) • akantoza (losjon z mlečno kislino, metformin)
Zdravljenje pridruženih bolezni, kot so SB, nealkoholna zamaščenost jeter, sindrom obstruktivne apneje v spanju, hipertenzija, hiperlipidemija, depresija in anksioznost, naj sledi veljavnim kliničnim smernicam.	

Opombi: *ne zniža testosterona in ne vpliva na kožne spremembe; † ni učinkovito kot kontracepcija.

Legenda: SB – sladkorna bolezen; TM – telesna masa; FSH – folikle stimulirajoči hormon (angl. follicle-stimulating hormone); LEKO – laparoskopska elektrokavtizacija jajčnikov.

OBRAVNAVA ŽENSK S PCOS V DRUŽINSKI MEDICINI

Zdravnik družinske medicine tvorno sodeluje v interdisciplinarni obravnavi odraslih žensk s PCOS. V diagnostični obravnavi sodelujeta ginekolog in/ali endokrinolog. Po postavitvi diagnoze in uvedbi zdravljenja bolnice načeloma vodita zdravnik družinske medicine in ginekolog. Družinski zdravnik se posveti hkratnim telesnim in duševnim težavam. Pozoren je na povečano pojavnost debelosti, OSA, moteno toleranco za glukozo, dislipidemijo ter srčno-žilne in kožne bolezni ter tudi na večje tveganje depresije, anksioznosti, motenj hranjenja in obsesivno-kompulzivne motnje. Ginekolog skrbi za varno zdravljenje z KOK, zaščito endometrija in zdravljenje zmanjšane plodnosti. V endokrinološki oskrbi ostajajo bolnice, ki prejema dvotirno farmakološko zdravljenje, in bolnice, ki se zdravijo z metforminom in/ali GLP-1 RA, vsaj v prvem letu zdravljenja. K endokrinologu sodijo tudi vse bolnice, pri katerih se klinično stanje poslabša.

Prispevek je povzet in prirejen po strokovni monografiji: Jensterle Sever M (ed), Janić M, Kocjan T, Kotnik P, Kovač V, Torar Pavlič D, Rakuša M, Strah DM, Šalamun V, Vrtačnik Bokal E, Janež A (ed). Strokovna priporočila za diagnostiko in zdravljenje sindroma policističnih jajčnikov. Ljubljana: Slovensko osteološko društvo, 2023. p.1-31; ISIS 2023;32 (10). ISBN 978-961-94020-9-2. ISSN 1318-0193.

LITERATURA

1. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108:2447–69.
2. Dapas M, Dunaif A. Deconstructing a Syndrome: Genomic Insights into PCOS Causal Mechanisms and Classification. *Endocr Rev* 2022:bnac001.
3. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16057.
4. Barber TM, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2021;95:531–41.
5. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol* 2013;6:1–13.
6. Kovač V, Geršak K. Sindrom policističnih jajčnikov. In: Takač I, Geršak K, eds. *Ginekologija in perinatologija*. Maribor: Medicinska fakulteta; 2016. p. 42–8.
7. Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:e1071–83.
8. Pinter B, Korošec S, Srnovršnik T, Bizjak Ogrinc U. Slovenske smernice za rabo kombinirane hormonske kontracepcije. *Zdrav Vestn* 2012; 81:277–88.
9. De Mello AS, Reis RMD, Ferriani RA, Vieira CS. Hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome: choices, challenges, and noncontraceptive benefits. *Open Access J Contracept* 2017;8:13–23.
10. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al, Authors/Task Force Members:. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:1953–2041.
11. Elkind-Hirsch KE, Chappell N, Shaler D, Stormont J, Bellanger D. Liraglutide 3 mg on weight, body composition, and hormonal and metabolic parameters in women with obesity and polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled-phase 3 study. *Fertil Steril* 2022;118:371–81.
12. Salamun V, Jensterle M, Janez A, Vrtacnik Bokal E. Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to first-line reproductive treatments: a pilot randomized study. *Eur J Endocrinol* 2018;179:1–11.
13. Siamashvili M, Davis SN. Update on the effects of GLP-1 receptor agonists for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021;14:1081–9.
14. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts* 2019;12:40–66.
15. Pundir J, Psaroudakis D, Savnur P, Bhide P, Sabatini L, Teede H, et al. Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *Bjog* 2018;125:299–308.

OSTEOPOROZA PRI MOŠKIH

OSTEOPOROSIS IN MEN

KRISTINA GROTI ANTONIĆ¹, TOMAŽ KOCJAN^{1,2}

IZVLEČEK

Osteoporoza je sistemska bolezen kosti, za katero sta značilni znižana mineralna kostna gostota in spremenjena mikroarhitektura kostnega tkiva, kar vodi do osteoporotnih zlomov ob majhni poškodbi ali celo ob njeni odsotnosti. Pogostejše prizadene ženske, a imajo moški več z osteoporozo povezanih zapletov in višjo umrljivost po zlomih. Diagnozo osteoporoze pri moških večkrat postavimo šele po zlomu. Najpogostejši osteoporotni zlomi so zlom zapestja, vretenc, kolka in proksimalne nadlahtnice. Osteoporoza pri moških je redkeje primarna, veliko pogostejše pa gre za sekundarno obliko. Najpomembnejše bolezni, ki povzročajo sekundarno osteoporozo, so različne endokrine bolezni, bolezni prebavil ter revmatske in hematološke bolezni. Tudi določena zdravila lahko vplivajo škodljivo na kosti (glukokortikoidi, zdravila za zdravljenje raka prostate z odtegnitvijo androgenov). Med zelo pomembnimi sekundarnimi vzroki moške osteoporoze je hipogonadizem, pogosto podcenjeno, premalo prepoznano ter preredko diagnosticirano in zdravljeno stanje. Zdravljenje osteoporoze pri moških je kompleksno in vključuje nefarmakološke ukrepe in zdravljenje z zdravili. Cilj zdravljenja je preprečevanje zlomov. Bisfosfonati, denosumab in teriparatid izboljšajo mineralno kostno gostoto in zmanjšajo tveganje zlomov vretenc. Učinkoviti so tudi pri moških z osteoporozo in hipogonadizmom. Hipogonadizem pri moških zdravimo v skladu z veljavnimi priporočili.

Ključne besede: osteoporoza, mineralna kostna gostota, hipogonadizem, bisfosfonati, testosteron.

ABSTRACT

Osteoporosis is a systemic bone disease characterized by reduced bone mineral density and disruption of bone microarchitecture, leading to osteoporotic fractures after minimal or absent trauma. Women are affected more often; however, men have more osteoporosis-related complications and higher mortality after fractures. Osteoporosis in men is frequently diagnosed only after a fracture. The most common osteoporotic fractures are fractures of the wrist, vertebrae, hip and proximal humerus. Osteoporosis in men is rarely primary, much more often it is a secondary form. The most important diseases that cause secondary osteoporosis are various endocrine diseases, gastrointestinal diseases, rheumatological and hematological diseases. Certain drugs can also adversely affect bones (glucocorticoids or androgen deprivation drugs for treatment of prostate cancer). Among the very important secondary causes of male osteoporosis is hypogonadism, a condition

that is often underestimated, underrecognized, undiagnosed and untreated. Management of osteoporosis in men is complex with non-pharmacological and pharmacological interventions. The goal of treatment is prevention of fractures. Bisphosphonates, denosumab and teriparatide have been shown to improve bone mineral density and decrease vertebral fracture risk. They are also effective in men with osteoporosis and hypogonadism. Hypogonadism in men is treated in accordance with current recommendations.

Keywords: osteoporosis, bone mineral density, hypogonadism, bisphosphonates, testosterone.

UVOD

Osteoporoza je najpogostejša sistemska bolezen kosti, za katero sta značilni znižana mineralna kostna gostota (MKG) in spremenjena mikroarhitektura kostnega tkiva, kar vodi do povečane lomljivosti kosti. Je glavni vzrok zlomov pri starejših od 50 let z vsemi škodljivimi posledicami, kot je višja umrljivost (1).

V Sloveniji ima osteoporozo približno 125.000 oseb (5,4 % celotne populacije), kar 80 % med njimi je žensk. Vsako leto se zgodi skoraj 17.000 osteoporoznih zlomov, kar nas stane približno 96 milijonov evrov. Zaradi staranja prebivalstva pričakujemo do leta 2034 povečanje števila zlomov na skoraj 22.000 letno (2).

OSTEOPOROZA PRI MOŠKIH

Ker osteoporoza pogosteje prizadene ženske, je pri moških večinoma ne prepoznamo in je ne zdravimo (3). V Sloveniji ima osteoporozo približno 25.000 moških oziroma 6 % moške populacije, starejše od 50 let (4). Eden od petih moških v tej starostni skupini bo do konca življenja utrpel vsaj en osteoporozni zlom (2). Kostna gostota se pri moških znatneje zmanjša kasneje kot pri ženskah, šele okrog 70. leta starosti (5). V povprečju moški s staranjem izgubijo 5–15 % kortikalne kosti in 15–40 % trabekularne kosti. Imajo več z osteoporozo povezanih zapletov in višjo umrljivost zaradi zlomov, osteoporoza pa je pogosteje sekundarna. Le 30–35 % bolnikov ima namreč primarno osteoporozo, ki je pri mlajših in pri moških srednjih let idiopatska, po 60. letu pa senilna. Iskanje sekundarnih vzrokov mora biti zato posebej temeljito, saj je ključno za učinkovito zdravljenje (3). Vzroke in dejavnike tveganja za sekundarno osteoporozo pri moških prikazujemo v Tabeli 1.

PATOFIZIOLOŠKE OSNOVE

Spolni hormoni, tako androgeni kot estrogeni, vplivajo na kostno tkivo in uravnavajo kostno homeostazo (7). Testosteron in še potentnejši dihidrotestosteron (DHT) delujeta tudi anabolično s spodbujanjem proliferacije in diferenciacije osteoblastov in osteocitov (8). Testosteron zavira apoptozo osteoblastov (9). Lokalno nastali DHT ima neposreden učinek na kost (10). Androgeni na kostne celice delujejo tudi posredno preko citokinov. Testosteron nadzoruje lokalno nastajanje rastnega hormona in inzulinu podobnega rastnega dejavnika 1 (*angl.* insulin-like growth factor 1; IGF-1) (11). Androgeni pomagajo vzdrževati kostno maso in trdnost z upočasnitvijo kostne preнове ter z vzdrževanjem ravnovesja med razgradnjo in gradnjo preko sistema RANKL–RANK–OPG. Vplivajo tudi na življenjsko dobo osteoklastov (12).

Pri moških estrogeni, najpomembnejši je estradiol, nastajajo s pretvorbo iz androgenov z encimom aromataza, ki je prisoten v številnih tkivih, med drugim v kosteh v fibroblastih,

osteoblastih in osteoklastih, kot tudi v maščevju in kostnem mozgu (13). Delujejo preko vezave na estrogenske receptorje na osteoblastih, osteoklastih in osteocitih (12). Preko osi RANKL–RANK–OPG spodbujajo apoptozo osteoklastov, zavirajo njihovo diferenciacijo in tako zmanjšajo razgradnjo kosti (14).

Pomanjkanje testosterona zaradi staranja privede do zmanjšane aromatizacije in relativnega pomanjkanja estrogenov, kar pospeši fiziološki proces izgube kosti (15). Hkrati lahko zaradi zmanjšanja mišične mase pride do razvoja sarkopenije, kar poveča tveganje padcev in osteoporozičnih zlomov (16).

Tabela 1. Vzroki in dejavniki tveganja za sekundarno osteoporozo pri moških (prirejeno po (6)).

Endokrine bolezni	Življenjski slog	Zdravila	Druge bolezni
hipogonadizem ^a	pretiran vnos alkohola (> 14 enot tedensko) ^a	glukokortikoidi ^a	malabsorpcijski sindrom (celiakija, kronična vnetna črevesna bolezen, bariatrična operacija)
Cushingov sindrom	sedeč način življenja	zdravljenje z odtegnitvijo androgenov	revmatoidni artritis
akromegalija	kajenje	antiepileptiki	ankilozirajoči spondilitis
hiperparatiroidizem	podhranjenost	imunosupresivi	kronična bolezen jeter ali ledvic
hipertiroza	nezadosten vnos kalcija	kemoterapevtiki	okužba z virusom HIV
sladkorna bolezen	nizek ITM (ITM < 20 kg/m ²)	zdravila proti virusu HIV	kronična obstruktivna pljučna bolezen
zpoznela puberteta			neoplastične bolezni
pomanjkanje ravnega hormona			idiopatska hiperkalciurija
pomanjkanje vitamina D			plazmocitom
			mastocitoza
			osteogenesis imperfecta
			živčno-mišične bolezni
			Ehlers-Danlosov sindrom

Legenda: ^apogosti vzroki, ITM – indeks telesne mase, HIV – virus humane imunske pomanjkljivosti.

DIAGNOSTICIRANJE

Nizka MKG je najpomembnejši posamični dejavnik tveganja zlomov, pomembni pa so tudi od MKG neodvisni klinični dejavniki, ki posredno kažejo na slabo kakovost kosti, kot so starost (> 60 let), nizek indeks telesne mase (ITM) < 24 kg/m², predhodni osteoporozični zlomi, zlom kolka pri starših, pogosti padci in pospešena razgradnja kosti (17). Bolniki, ki so že utrpeli zlom, imajo do 10-krat večje tveganje novih zlomov (18).

Anamneza in klinični pregled

Povprašamo o boleznih prebavil, ledvic in jeter. Pozorni smo na pojavnost ledvičnih kamnov, število predhodnih zlomov ter uporabo zdravil, kot so glukokortikoidi, antikonvulzivi, ščitnični in spolni hormoni ter zdravljenje z odtegnitvijo androgenov (*angl.* androgen deprivation therapy, ADT). Zanimajo nas motnje spolne funkcije (libido, erektilna disfunkcija, odsotnost jutranje erekcije). Preverimo uživanje alkohola in kajenje ter prehranske navade. Okvirno ocenimo povprečen dnevni vnos kalcija in obseg telesne dejavnosti. Pomemben je tudi zlom kolka pri starših, zlasti pred 80. letom, ter drugi osteoporozični zlomi in pojav

osteoporoze v ožji družini (17,19). Klinični pregled poleg tehtanja vključuje merjenje telesne višine. Zmanjšanje telesne višine za več kot 4 cm od mladosti ali poudarjena torakalna kifoza sta lahko posledici klinično nemih osteoporoznih zlomov vretenc (19). Posebno pozornost namenimo okvirni oceni mišične moči. Za oceno prisotnosti sarkopenije uporabimo vprašalnik SARC-F (20).

Laboratorijske preiskave

V skladu s smernicami opravimo osnovne preiskave, tj. hemogram, kalcij, fosfat, kreatinin, alkalno fosfatazo, transaminazi in tirotropni hormon (TSH), po zlomu vretenca še proteino-gram (21). Z določitvijo 25-hidroksivitamina D3 in paratiroidnega hormona (PTH) v serumu ter kalcija s kreatininom v urinu natančneje opredelimo kalciotropno os. V pomoč so tudi označevalci kostne preнове, predvsem C-terminalni telopeptid kolagena tipa I (*angl.* C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen, CTX) za oceno razgradnje kosti in N-propeptid prokolagena tipa I (*angl.* procollagen type I N propeptide, PINP) za oceno gradnje kosti (19).

Če ima moški značilne klinične simptome in znake hipogonadizma (Tabela 2) in je kandidat za nadomeščanje testosterona, določimo še vrednost celokupnega testosterona v serumu (22). Pri znižanih vrednostih testosterona opravimo dodatno hormonsko diagnosticiranje za opredelitev hipogonadizma in dodatne preiskave za ugotovitev vzroka, kot so določitev gonadotropinov, določitev prolaktina, magnetnoresonančno slikanje (MRI) hipofize, kariotip in ultrazvočna preiskava (UZ) testisov.

Tabela 2. Simptomi in znaki hipogonadizma (prirejeno po (22)).

Specifični simptomi	Manj specifični simptomi	Manj specifični znaki
zmanjšan libido	zmanjšana energija	zmanjšana poraščenost
manj spontanah erekcij	zmanjšana fizična moč	zmanjšan volumen testisov
erektilna disfunkcija	zmanjšana motivacija	povečana telesna maščoba/ zmanjšana mišična masa
	depresivno razpoloženje	ginekomastija
	zmanjšana koncentracija	osteoporoza/znižana mineralna kostna gostota
	navali vročine/potenje	centralna debelost
	neploidnost	
	anemija	
	nespečnost	

Slikovne preiskave

Merjenje MKG z dvoenergijsko rentgensko absorpciometrijo (*angl.* dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) je zlati standard za diagnosticiranje osteoporoze pred prvim zlomom, služi pa lahko tudi za spremljanje zdravljenja (19). Z DXA izmerimo MKG v področju najpogostejših zlomov (na ledveni hrbtenici, kolku, včasih tudi na podlakti) (23). Diagnozo osteoporoze z DXA lahko postavimo, če pri preiskovancu izmerimo MKG, ki je za 2,5 standardnega odklona (SD) ali več nižja od povprečne maksimalne vrednosti MKG pri mladih belkah. Pri odklonu MKG navzdol med 1 SD in 2,5 SD gre za osteopenijo (1).

Meritev MKG z DXA priporočajo pri moških, starih 70 let ali več, pri mlajših moških v starosti 50–69 let pa le, če imajo dodatne klinične dejavnike tveganja za zlom (24). Na DXA moramo napotiti tudi moške s potrjenim hipogonadizmom in kandidate za zdravljenje z ADT (19).

Ker osteoporozni zlomi vretenc približno v dveh tretjinah ne povzročajo simptomov, svetujemo rentgensko slikanje prsne in ledvene hrbtenice (19) ali, še bolje, oceno vretenčnih zlomov (*angl.* vertebral fracture assessment, VFA) z DXA zaradi manjše obremenitve s sevanjem (25), če se je bolnik od mladosti zmanjšal za več kot 4 cm.

OCENA TVEGANJA ZA ZLOM

Pri moških, starejših od 50 let, lahko tveganje zloma ocenimo z orodjem FRAX (26). Rezultat je absolutno tveganje za štiri glavne osteoporozne zlome (klinični zlom vretenca, zlom kolka, zlom zapestja in zlom proksimalne nadlahtnice) in za zlom kolka v naslednjih desetih letih. Ocenimo tveganje izboljšamo, če v FRAX vstavimo podatek o MKG stegneničnega vratu (27), zlasti če ga dopolnimo z rezultatom meritve mikroarhitekture trabekularne kosti (*angl.* trabecular bone score, TBS) z DXA (28). Gre za nov, od MKG in kliničnih dejavnikov tveganja neodvisen parameter, ki je koristen zlasti pri obravnavi bolnikov s sekundarno osteoporozo (29).

ZDRAVLJENJE OSTEOPOROZE PRI MOŠKIH

Osnovni nefarmakološki ukrepi: telesna dejavnost, preprečevanje padcev

Ključni je zdrav življenjski slog. Odsvetujemo kajenje in čezmerno uživanje alkohola (> 14 enot/teden). Z redno telesno dejavnostjo, tudi z vajami za ravnotežje, izboljšamo ali vsaj ohranjamo mišično maso in moč ter zmanjšamo tveganje padcev. Čeprav ni trdnih dokazov, da s telesno dejavnostjo preprečimo zlome, lahko pri starejših moških zvišamo MKG za približno 2 % (30). Pri starejših tveganje padcev in zlomov zmanjšamo z ustrezno prilagoditvijo domačega okolja. Ženske padejo sicer pogostejše kot moški, a je pri moških nekoliko večja verjetnost, da umrejo zaradi s padcem povezanih poškodb (31).

Dodatni ukrepi: beljakovine, kalcij, vitamin D

Za vzdrževanje delovanja kostno-mišičnega sistema in zmanjšanje zapletov po zlomu je pomemben zadosten vnos beljakovin. Svetujemo vsaj 1 g/kg telesne teže beljakovin dnevno. Potrebe po kalciju skušamo pokriti predvsem s prehrano. Ob neustreznem vnosu kalcija s hrano predpišemo dodatek kalcija. Moškim, starejšim od 70 let, priporočamo 1200 mg kalcija dnevno, mlajšim pa 1000 mg. Vitamin D moramo večinoma dodajati, saj ga z običajno prehrano vnesemo le približno 100 enot (E) dnevno. V prvem mesecu zapolnimo zaloge vitamina D s holekalciferolom v odmerku 2.000 E dnevno (ali 14.000 E tedensko), nato pa nadaljujemo z vzdrževalnim odmerkom 1.000 E dnevno (ali 7.000 E tedensko) (21). Bolniki z ITM > 30 kg/m² in bolniki, ki jemljejo antiepileptike, glukokortikoide ali zdravila proti HIV, potrebujejo dvakrat do trikrat večje vzdrževalne dnevne odmerke (32).

Zdravila za osteoporozo

Zdravljenje z zdravili lahko po izključitvi sekundarnih vzrokov predpišemo moškim po osteoporoznem zlomu kolka in/ali vretenca ter moškim z visokim tveganjem za zlome glede na rezultat orodja FRAX (vsaj 20 % za glavne osteoporozne zlome in/ali vsaj 5 % za zlom kolka). Zdravila lahko predpišemo tudi na podlagi meritve MKG z DXA, a moramo pri odločitvi za zdravljenje poleg T-vrednosti upoštevati bolnikovo starost (26). Pri moških, ki se zdravijo z glukokortikoidi, upoštevamo ustrezna priporočila (33). Za zdravljenje osteoporoze pri moških lahko uporabimo bisfosfonate, denosumab in teriparatid (34–37). Učinke zdravil in testosterona na MKG in zlome prikazujemo v Tabeli 3.

Tabela 3. Povzetek dokazov o zdravljenju osteoporoze pri moških na podlagi randomiziranih, s placebom kontroliranih raziskav (prirejeno po (6,38)).

Zdravilo	Raziskava	Primarni opazovani dogodek	Vpliv na MKG	Vpliv na ZV	Vpliv na NVZ
alendronat	Orwoll et al. (35)	učinek na MKG po 2 letih	+	+/-	ns
	Ringe et al. (36)	učinek na MKG po 3 letih	+	+/-	ns
risedronat	Boonen et al. (38)	učinek na MKG hrbtenice po 2 letih	+	ns	ns
	Ringe et al. (39)	učinek na MKG po 2 letih	+	+/-	ns
zoledronska kislina	Boonen et al. (34)	učinek na morfolometrične zlome vretenc po 2 letih	+	+	ns
denosumab	Orwoll et al. (37)	učinek na MKG hrbtenice po 1 letu in po 2 letih	+	+/-	np
	Langdahl et al. (40)				
teriparatid	Orwoll et al. (41)	učinek na MKG po 11 mesecih zdravljenja ^a	+	+ ^b	np
	Kaufman et al. (42)				
testosteron	Snyder et al. (43)	učinek na MKG po 1 letu	+	np	np
	Laitinen et al. (44)	učinek na MKG po 1 letu	+	np	np
	Tracz et al. (45)	učinek na MKG po 1 letu	+	np	np
	Shigehara et al. (46)	učinek na MKG po 1 letu	+	np	np

Legenda: MKG – mineralna kostna gostota; ZV – zlomi vretenc; NVZ – nevretenčni zlomi; + – statistično značilno izboljšanje primarnega opazovanega dogodka v primerjavi s placebom; +/- – statistično značilno ali skoraj značilno izboljšanje sekundarnega opazovanega dogodka ali na podlagi nadaljnje metaanalize; ns – brez statistično značilne razlike med skupinami; np – ni podatkov.

Opombe: ^aRaziskava je bila ustavljena po 11 mesecih zaradi odkritja osteosarkomov pri podganah v toksikoloških raziskavah. ^bPodatki iz opazovalne raziskave po 30-mesečnem spremljanju po zdravljenju.

Bisfosfonati so zdravila prve izbire in delujejo kot zaviralci kostne razgradnje. Dvojno slepe, s placebom kontrolirane raziskave pri moških z osteoporozo so opravili z alendronatom, risedronatom in zoledronska kislino (34–36,38,39). Alendronat in risedronat zmanjšata tveganje zlomov vretenc. Bisfosfonati morda zmanjšajo tudi tveganje za nevretenčne zlome (47). Zoledronska kislina poveča MKG ter zmanjša tveganje zmernih in hudih kliničnih in morfolometričnih zlomov vretenc in nevretenčnih zlomov (34).

Denosumab je monoklonsko protitelo proti RANKL in je najmočnejši znani zaviralec kostne razgradnje. Pri moških z osteoporozo je denosumab po letu dni zdravljenja zvišal MKG ledvene hrbtenice in kolka (37,40). Pri moških na ADT zaradi raka prostate so poleg zvišanja MKG ugotovili tudi manjše tveganje zlomov vretenc za kar 62 % (48). Za razliko od bisfosfonatov učinek denosumaba na kosti hitro izzveni, saj se po prekinitvi zdravljenja poveča osteoklastogeneza (37). Z denosumabom zdravimo 5–10 let, po individualni presoji tudi dlje. V vsakem primeru pa po koncu zdravljenja še leto ali dve nadaljujemo zdravljenje z močnim bisfosfonatom, s čimer preprečimo hitro zmanjšanje MKG in porast pojavnosti zlomov vretenc, do česar pride že sedem mesecev po zadnjem dajanju zdravila (49).

Teriparatid na kosti deluje anabolno (41). Pri moških je po 11 mesecih zdravljenja zvišal MKG in zmanjšal tveganje zlomov vretenc (42). Kot prvo zdravilo ga lahko predpišemo pri moških, ki utrpijo zlom vretenca, in sicer po individualni obravnavi na ustreznem strokovnem kolegiju UKC Ljubljana ali UKC Maribor. Zdravljenje s teriparatidom je zaenkrat omejeno na dve leti in samo enkrat v življenju, nato nadaljujemo z bisfosfonati ali z denosumabom (50,51).

NADOMESTNO ZDRAVLJENJE S TESTOSTERONOM

Če potrdimo hipogonadizem, ukrepamo po smernicah Evropskega združenja endokrinologov (22). Pri mladih moških s hipogonadizmom zdravljenje s testosteronom preprečuje nadaljnjo izgubo kostnine in zagotavlja doseganje genetsko določene maksimalne kostne mase (44). Pri starejših moških z osteopenijo ali osteoporozo in hipogonadizmom zdravljenje s testosteronom sicer zviša MKG ledvene hrbtenice v primerjavi s kontrolami, a ob višjem tveganju zapletov zdravljenja kot pri mlajših moških (43,45,46).

Zdravljenje s testosteronom pri moških s funkcionalnim hipogonadizmom in osteoporozo zviša MKG manj kot zdravila za osteoporozo (52). Dokazov, da bi zdravljenje s testosteronom zmanjšalo tveganje osteoporoznih zlomov, ni. Če ima moški s hipogonadizmom hudo osteoporozo ali zelo visoko tveganje zlomov, moramo testosteron kombinirati z zdravilom za osteoporozo, ki dokazano zmanjša tveganje zlomov tudi pri tej populaciji (19). Pri zelo starih moških in pri moških s kontraindikacijami, osteoporozo zdravimo le z diferentnim zdravljenjem za kosti.

ZAKLJUČEK

Zaradi staranja moške populacije se povečuje tudi pojavnost osteoporoze, a je pogosto ne prepoznamo in ne zdravimo. Izjema so primeri, ko je moški že utrpel osteoporozni zlom ali se dolgotrajno zdravi z glukokortikoidi.

Zdravljenje osteoporoze pri moških je kompleksno in vključuje tako nefarmakološke kot farmakološke ukrepe. Če potrdimo hipogonadizem, pride v poštev tudi zdravljenje s testosteronom. Testosteron nima dokazanih protizlomnih učinkov, zato moramo pri moških z visokim tveganjem zlomov uporabiti tudi zdravila za osteoporozo, ki učinkovito preprečujejo zlome tudi pri moških s hipogonadizmom.

V prihodnosti moramo več pozornosti posvetiti zdravju kosti pri moških, bolje prepoznati tiste s povečanim tveganjem in pravočasno pričeti z zdravljenjem. Na ta način bomo preprečili več osteoporoznih zlomov in nekaterim moškim dodatno izboljšali kakovost življenja.

LITERATURA

1. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltav N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 1994;9:1137–41.
2. Willers C, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, et al. Osteoporosis in Europe: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos* 2022;17:23.
3. Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 2008;29:441–64.
4. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos* 2021;16:82.
5. Rochira V, Balestrieri A, Madeo B, Zirilli L, Granata ARM, Carani C. Osteoporosis and male age-related hypogonadism: role of sex steroids on bone (patho)physiology. *Eur J Endocrinol* 2006;154:175–85.
6. Porcelli T, Maffezzoni F, Pezzaioli LC, Delbarba A, Cappelli C, Ferlin A. Management of endocrine disease: Male osteoporosis: diagnosis and management - should the treatment and the target be the same as for female osteoporosis? *Eur J Endocrinol* 2020;183:R75–93.
7. Vanderschueren D, Laurent MR, Claessens F, Gielen E, Lagerquist MK, Vandenput L, et al. Sex steroid actions in male bone. *Endocr Rev* 2014;35:906–60.
8. Kasperk CH, Wakley GK, Hierl T, Ziegler R. Gonadal and adrenal androgens are potent regulators of human bone cell metabolism in vitro. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 1997;12:464–71.
9. Wiren KM, Toombs AR, Semirale AA, Zhang X. Osteoblast and osteocyte apoptosis associated with androgen action in bone: requirement of increased Bax/Bcl-2 ratio. *Bone* 2006;38:637–51.
10. Yarrow JF, Wronski TJ, Borst SE. Testosterone and Adult Male Bone: Actions Independent of 5 α -Reductase and Aromatase. *Exerc Sport Sci Rev* 2015;43:222–30.
11. Vanderschueren D, Vandenput L, Boonen S, Lindberg MK, Bouillon R, Ohlsson C. Androgens and bone. *Endocr Rev* 2004;25:389–425.
12. Almeida M, Laurent MR, Dubois V, Claessens F, O'Brien CA, Bouillon R, et al. Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev* 2017;97:135–87.
13. Cooke PS, Nanjappa MK, Ko C, Prins GS, Hess RA. Estrogens in Male Physiology. *Physiol Rev* 2017;97:995–1043.
14. Khalid AB, Krum SA. Estrogen receptors alpha and beta in bone. *Bone* 2016;87:130–5.
15. Rochira V, Kara E, Carani C. The endocrine role of estrogens on human male skeleton. *Int J Endocrinol* 2015;2015:165215.
16. Larsson L, Degens H, Li M, Salvati L, Lee YI, Thompson W, et al. Sarcopenia: aging-related loss of muscle mass and function. *Physiol Rev* 2019;99:427–511.

17. Kocjan T. Epidemiologija in diagnostika osteoporoze. *Farm Vestn* 2019;2:99–104.
18. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2005;16:581–9.
19. Rochira V, Antonio L, Vanderschueren D. EAA clinical guideline on management of bone health in the andrological outpatient clinic. *Andrology* 2018;6:272–85.
20. Rotovnik Kozjek N. Zakaj je potrebno prehrano prilagoditi staranju. In: Crnojević A, ed. *Vitalna dolgoživost % priložnosti in izzivi za Mestno občino Ljubljana : zbornik prispevkov z znanstvenega posveta*. Ljubljana: Gerontološko društvo Slovenije; 2022. p. 37–43.
21. Kocjan T. Smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze. *Zdr Vestn* 2013;82:207–17.
22. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1715–44.
23. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 1997;7:390–406.
24. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1802–22.
25. Lewiecki EM. Bone densitometry and vertebral fracture assessment. *Curr Osteoporos Rep* 2010;8:123–30.
26. Kocjan T, Preželj J, Pfeifer M, Jensterle-Sever M, Čokolič M, Zavratnik A. Smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze. *Zdrav Vestn* 2013;82: 207–17.
27. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2011;22:2395–411.
28. Olivieri FM, Silva BC, Sardanelli F, Hans D, Bilezikian JP, Caudarella R. Utility of the trabecular bone score (TBS) in secondary osteoporosis. *Endocrine* 2014;47:435–48.
29. Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, McCloskey EV, Brandi ML, Cooper C, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone* 2015;78:216–24.
30. Kukuljan S, Nowson CA, Sanders KM, Nicholson GC, Seibel MJ, Salmon J, et al. Independent and combined effects of calcium-vitamin D3 and exercise on bone structure and strength in older men: an 18-month factorial design randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:955–63.
31. Peel NM, Kassulke DJ, McClure RJ. Population based study of hospitalised fall related injuries in older people. *Inj Prev J Int Soc Child Adolesc Inj Prev* 2002;8:280–3.
32. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911–30.
33. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care Res* 2017;69:1095–110.
34. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, Lippuner K, Zanchetta J, Langdahl B, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2012;367:1714–23.
35. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343:604–10.
36. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: 3-year results of a prospective, comparative, two-arm study. *Rheumatol Int* 2004;24:110–3.

37. Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3161–9.
38. Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D, Stoner KJ, Eusebio R, Delmas PD. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2009;24:719–25.
39. Ringe JD, Farahmand P, Faber H, Dorst A. Sustained efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 2-year study. *Rheumatol Int* 2009;29:311–5.
40. Langdahl BL, Teglbjærg CS, Ho PR, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, et al. A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1335–42.
41. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adams S, Syversen U, Diez-Perez A, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2003;18:9–17.
42. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, San Martin J, Hossain A, Dalsky GP, et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2005;16:510–6.
43. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Holmes JH, et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1966–72.
44. Laitinen EM, Hero M, Vaaralahti K, Tommiska J, Raivio T. Bone mineral density, body composition and bone turnover in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Int J Androl* 2012;35:534–40.
45. Tracz MJ, Sideras K, Boloña ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uraga MV, et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2011–6.
46. Shigehara K, Konaka H, Koh E, Nakashima K, Iijima M, Nohara T, et al. Effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with osteopenia or osteoporosis: a subanalysis of a prospective randomized controlled study in Japan (EARTH study). *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male* 2017;20:139–45.
47. Nayak S, Greenspan SL. Osteoporosis treatment efficacy for men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:490–5.
48. Smith MR, Egerdie B, Toriz NH, Feldman R, Tammela TLJ, Saad F, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745–55.
49. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JEB, McClung M, et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2018;33:190–8.
50. Burkard D, Beckett T, Kourtjian E, Messingschlager C, Sipahi R, Padley M, et al. Effects of bone remodeling agents following teriparatide treatment. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2018;29:1351–7.
51. McClung MR, Wagman RB, Miller PD, Wang A, Lewiecki EM. Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2017;28:1723–32.
52. Welch BJ, Denke MA, Kermani A, Adams-Huet B, Gazmen NM, Gruntmanis U. Comparison of testosterone, alendronate, and a combination of both therapies in men with low bone mineral density. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res* 2007;55:168–73.

OBRAVNAVA BOLNIKA S KARCINOMOM NADLEDVIČNE ŽLEZE

TREATMENT OF THE PATIENT WITH ADRENAL CARCINOMA

MATEJ RAKUŠA

IZVLEČEK

Adrenokortikalni karcinom je redek maligni tumor, za katerega so značilni hitro napredovanje bolezni, pogosti recidivi in kratko preživetje. Pojavnost je 0,5–2 primera na milijon prebivalcev letno. Najpomembnejši dejavniki, ki opredeljujejo preživetje, so stadij bolezni, kirurška odstranitev celotnega tumorja, proliferacijski indeks Ki67 in prisotnost simptomov zaradi čezmernega izločanja hormonov. Diagnosticiranje obsega anamnezo, klinični pregled, določitev hormonov in slikovne preiskave. Bolnike s potrjenim karcinomom nadledvične žleze obravnava multidisciplinarni konzilij, vsaj v času diagnoze, še pred kirurškim posegom in ob napredovanju bolezni. Popolna odstranitev tumorja je najpomembnejši del zdravljenja, ki zmanjša pogostost recidiva in podaljša preživetje. Adjuvantna radioterapija zmanjša tveganje lokalnega recidiva. Pri napredovali bolezni in ob visokem tveganju ponovitve (stadij III in stadij IV, Ki67 > 10 %) ob popolni ali nepopolni odstranitvi adrenokortikalnega karcinoma za dodatno zdravljenje uporabljamo mitotan – samostojno, s kemoterapijo ali z drugimi postopki zdravljenja. Obravnava in zdravljenje teh bolnikov sta zahtevna in morata potekati v terciarnem centru v sklopu multidisciplinarne skupine specialistov.

Ključne besede: karcinom nadledvične žleze, mitotan, kemoterapija.

ABSTRACT

Adrenocortical carcinoma is rare malignant tumour of adrenal gland with rapid disease progression, common recurrences and shorth survival. Incidence is 0,5 – 2 patient per million people a year. Most important risk factors are stage, complete operative tumour resection, proliferation index Ki67, symptoms of overt hormonal secretion. Diagnosis consists of patient's history, clinical status, endocrine assessment, and imaging. All patients with suspected and proven adrenocortical carcinoma must be discussed in a multidisciplinary expert team meeting, at least in the time of initial diagnostic before operation and at the disease progression. Complete tumour removal is the most important part of treatment, which reduces recurrences and prolongs survival. Adjuvant radiotherapy reduces risk of local recurrence. Adjuvant mitotane, with or without chemotherapy is indicated for treatment of advanced disease and at high risk of recurrence (stage III

and IV, Ki67 > 10%) in complete or not complete tumour resection. Treatment of this patients is laborious and must be in tertiary centre in multidisciplinary team of specialists.

Keywords: adrenocortical carcinoma, mitotane, chemotherapy.

UVOD

Adrenokortikalni karcinom (ACC) je redek malignen tumor nadledvične žleze, za katerega so značilni hitro napredovanje bolezni, pogosti recidivi in kratko preživetje. Daljše preživetje imajo bolniki z zgodnjim stadijem bolezni. Vse bolnike s potrjenim ACC mora obravnavati multidisciplinarni konzilij, vsaj v času diagnosticiranja, še pred kirurškim posegom in ob napredovanju bolezni. Potrebna sta hitro diagnosticiranje in intenzivno multimodalno zdravljenje.

EPIDEMIOLOGIJA IN NAPOVED IZIDA

ACC je redek malignen tumor skorje nadledvične žleze. Pojavnost je 0,5–2 primera na milijon prebivalcev letno. Povprečno preživetje je 17 mesecev. Kljub napredku v diagnosticiranju in zdravljenju se preživetje ni izboljšalo (1), saj se bolezen kljub zdravljenju pogosto ponovi ali napreduje. V polovici primerov je recidiv lokalni, v 10–15 % so prisotni zasevki v jetrih, v 10–20 % v pljučih in v 5–15 % na več mestih (2). ACC se lahko pojavlja v sklopu sindromov, kot so Li-Fraumenijev sindrom, Beckwith-Weidemannov sindrom, Lynchev sindrom in Wernerjev sindrom ter pri prirojeni adrenalni hiperplaziji (3).

Stadij po klasifikaciji evropske mreže ENSAT (*angl.* European Network for the Study of Adrenal Tumors) v največji meri opredeljuje napoved izida bolnikov in določa zdravljenje (Tabela 1) (4). Bolniki z zgodnjim stadijem imajo boljšo enoletno preživetje (stadij I–II 90 %, stadij III 68 % in stadij IV 29 %) in 5-letno preživetje (stadij I–II 62 %, stadij III 34 %) (1). Ob uspešnosti kirurškega posega s popolno odstranitvijo tumorja (R0) ima pomembno vlogo tudi proliferacijski indeks tumorja Ki67. Preživetje brez napredovanja je bilo pomembno višje pri Ki67 < 10 % (53,2 meseca) kot pri Ki67 10–19 % (31,6 meseca) in Ki67 ≥ 20 % (9,4 meseca) (5). Na napoved izida vplivajo tudi čezmerno izločanje kortizola ter splošno stanje in starost bolnika (4). Potencialno izboljšanje napovedi izida bolezni in načrtovanje zdravljenja, ki je bolj prilagojeno individualnemu bolniku, omogoča točkovnik S-GRAS, ki upošteva vpliv stadija, gradusa, popolnosti odstranitve tumorja, starosti in prisotnosti simptomov (6).

Tabela 1. Klasifikacija stadijev ENSAT (4).

Stadij ENSAT	Opredelitev
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T1–T2, N1, M0 T3–T4, N0–N1, M0
IV	T1–T4, N0–N1, M1

Legenda: T1 – tumor < 5 cm; T2 – tumor > 5 cm; T3 – vraščanje v tkivo ob tumorju; T4 – vraščanje v sosednje organe ali venska tromboza v votlo veno ali ledvično veno; N0 – brez prizadetosti bezgavk; N1 – prizadetost bezgavk; M0 – brez zasevkov; M1 – prisotnost zasevkov.

KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOSTICIRANJE

Anamneza in hormonske preiskave

Ob sumu na ACC moramo čimprej potrditi diagnozo. Pri vsakem bolniku opravimo anamnezo, klinični pregled ter laboratorijske in slikovne preiskave. Lahko so prisotni simptomi in znaki velike mase v trebuhu. Pozorni smo na simptome in znake androgenizacije in virilizacije pri ženskah ter ginekomastije pri moških. Posebej smo pozorni na znake hitro nastajajočega Cushingovega sindroma. Zaradi hitrega poteka so običajno v ospredju mišična slabost, hipokalemija in hujšanje. Primarni aldosteronizem je pri ACC redek. Hipokalemija je običajno prisotna zaradi čezmernega izločanja kortizola in učinka na mineralokortikoidne receptorje zaradi prevlade nad encimom 11- β -hidroksisteroidno dehidrogenazo tipa 2. Pri vsakem bolniku opravimo tudi obsežno hormonsko diagnosticiranje. Preiskave prikazujemo v Tabeli 2. V 30 % primerov ACC ne moremo dokazati hormonske aktivnosti, če ugotovimo izločanje več vrst hormonov, pa je ACC zelo verjeten. Pomembno je, da opredelimo avtonomno izločanje kortizola, saj imajo ti bolniki slabšo napoved izida, po kirurškem posegu pa se lahko razvije življenje ogrožajoča adrenalna insuficienca (4).

Tabela 2. Laboratorijske preiskave za opredelitev hormonske aktivnosti ACC (4).

Kortizol	1 mg deksametazonski test
	ACTH
Spolni hormoni in prekurzorji	DHEA-S
	17-OH-progesteron
	androstendion
	testosteron (pri ženskah)
	estradiol (pri moških)
Mineralokortikoidi	kalij
	razmerje aldosteron/renin (pri arterijski hipertenziji ali hipokalemiji)
Kateholamini	plazemski metanefrin in normetanefrin ali adrenalin, noradrenalin, metanefrin in normetanefrin v 24-urnem urinu

Legenda: 17-OH-progesteron – 17-hidroksiprogesteron; ACTH – adrenokortikotropin; DHEA-S – dehidroepiandrosteron sulfat.

Slikovne preiskave

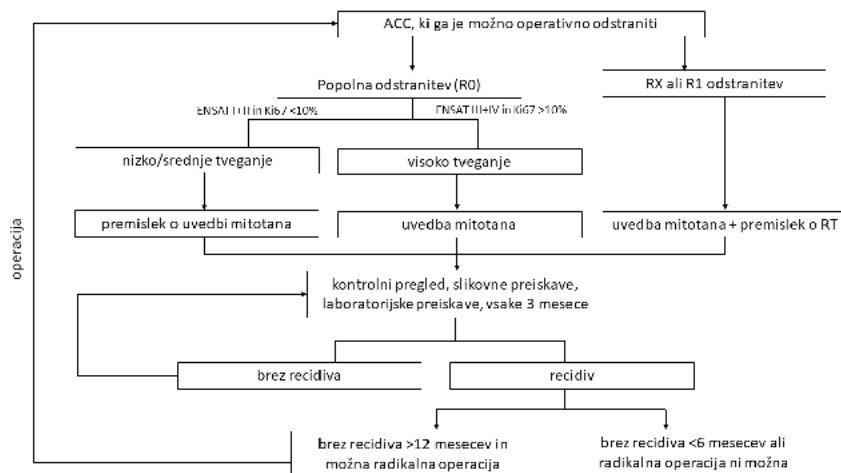
Slikovne preiskave so sestavni del diagnosticiranja. Preiskava izbire za prikaz nadledvičnih žlez je računalniška tomografija (CT). ACC so običajno večji, nehomogeni, vsebujejo malo maščevja in imajo zato višjo gostoto (> 10 HE). Možne slikovne preiskave so še magnetno-resonančno slikanje (MRI) ali 18-F FDG PET/CT z nižjo specifičnostjo in pozitivno napovedno vrednostjo. Zaradi pogostih zasevkov in zamejitev bolezni vedno opravimo še CT pljuč ali 18-F FDG PET/CT. Zasevki v kosti in možgane so redki, zato opravimo usmerjene slikovne preiskave samo ob prisotnosti simptomov ali znakov (4).

ZDRAVLJENJE

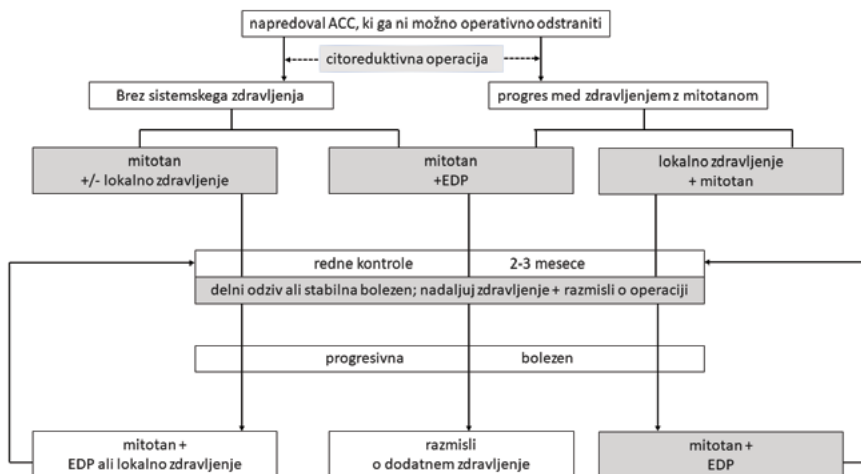
Kirurški poseg, lokalni načini zdravljenja in radioterapija

Popolna odstranitev tumorja (R0) je najpomembnejši del zdravljenja, saj zmanjša pogostost recidiva in podaljša preživetje (7). Priporočena je odstranitev celotnega tumorja *en bloc* skupaj z maščevjem ob tumorju in nadledvični žlezi ter delov notranjih organov, če tumor vrašča vanje. Vedno moramo odstraniti povečane področne bezgavke ter bezgavke ob nadledvični

žlezi in hilusu ledvice. Praviloma je kirurški poseg klasičen, če je tumor manjši od 6 cm, ne vrašča v okolico in ni prizadetosti bezgavk, pa je poseg lahko laparoskopski. Ob lokalnem recidivu tumorja je indiciran ponovni kirurški poseg, če je recidiv > 12 mesecev po posegu in je mogoče doseči R0 (Slika 1) (8).



Slika 1. Algoritem zdravljenja adrenokortikalnega karcinoma, ki ga ni mogoče zdraviti kirurško (4).
 Legenda: ACC – adrenokortikalni karcinom; Ki67 – proliferacijski indeks; R0 – popolna odstranitev; R1 – mikroskopsko nepopolna odstranitev; RX – neznan status odstranitve; RT – radioterapija.



Slika 2. Algoritem zdravljenja adrenokortikalnega karcinoma, ki ga ni mogoče zdraviti kirurško (4).
 Legenda: ACC – adrenokortikalni karcinom; EDP – kemoterapija etopozid, doksorubicin in cisplatin.

Dodatne nekirurške metode zdravljenja, npr. radioablacija, krioblacija in kemoembolizacija, so lahko učinkovite pri napredovalem ACC. V poštev pridejo: i) če zaradi zasevkov tumorja ni mogoče odstraniti z enim kirurškim posegom, ii) pri slabše zmogljivih bolnikih s hormonsko aktivnim ACC in pomembnim lokaliziranim metastatskim bremenom, iii) če s sistemskim zdravljenjem dosežemo delno izboljšanje ali dolgotrajno stabilnost (neoadjuvantno

zdravljenje), iv) če je kemoterapija zaradi neželenih učinkov ali pridruženih kroničnih bolezni kontraindicirana (4).

Z adjuvantno radioterapijo zmanjšamo tveganje lokalnega recidiva brez vpliva na celokupno preživetje. RT lahko kombiniramo z mitotanom, ki pride v poštev pri bolnikih s stadijem III, ki niso operirani v zdravo (R1) ali ni znana radikalnost operacije (RX) (9).

Mitotan

Mitotan (2,4'-diklordifenildikloretan)-2,2-dikloretan (o,p'-DDD)) je zdravilo, ki je registrirano za zdravljenje ACC. Zaradi lipofilnosti se kopiči v nadledvični žlezi in maščobnem tkivu. Deluje citotoksično na nadledvične žleze in zavira steroidogenezo. Vseh mehanizmov delovanja še ne poznamo. Na celični ravni se vpleta v delovanje mitohondrijev z zaviranjem procesov celičnega dihanja, kar vodi v okvaro mitohondrijev in celic. Vpliv steroidnih hormonov zmanjša z zaviranjem transkripcije genov za steroidogene encime in s stimuliranjem aktivnosti encima CYP3A4, ki inaktivira glukokortikoide. Mitotan tudi inhibira encim sterol-O-acil-transferaza 1 (SOAT1), kar poveča kopičenje holesterola v celicah. Holesterol je citotoksičen in dodatno zavre sintezo steroidnih hormonov (10).

Mitotan uporabljamo za dodatno zdravljenje ACC, ki ima visoko tveganje ponovitve (stadij III in stadij IV, Ki67 > 10 %) ob popolni resekciji ACC (R0) ali nepopolni resekciji ACC (R1) in za zdravljenje napredovalega ACC samostojno, v kombinaciji s kemoterapijo ali z drugimi postopki zdravljenja (4). Glavni rezultati izvirajo iz retrospektivne raziskave, ki je vključevala 177 bolnikov iz Italije in Nemčije, zdravljenih v letih 1985–2005, po uspešni popolni resekciji ACC. V primerjavi z italijanskimi bolniki, ki so prejeli mitotan, so imeli italijanski in nemški bolniki, ki niso prejeli mitotana, krajše preživetje brez recidiva (42 mesecev oz. 10 mesecev in 25 mesecev) kljub zgodnejšemu stadiju nemških bolnikov. Bolniki, zdravljeni z mitotanom, so imeli tudi pomembno daljše preživetje kot italijanska kontrolna skupina (11). V analizi iste kohorte po devetih letih so ugotovili skoraj trikrat višje tveganje recidiva v obeh skupinah, ki nista prejeli mitotana, in dvakrat višjo smrtnost v italijanski skupini, v kateri so recidive manj pogosto zdravili kirurško (2). V metaanalizi retrospektivnih raziskav, v katere je bilo zajetih 1248 bolnikov brez zasevkov, so dokazali, da zdravljenje z mitotanom po kirurškem posegu s popolno ali nepopolno odstranitvijo tumorja zmanjša pojavnost recidiva za 38 % (razmerje obetov (RO) = 0,62; 95-odstotni interval zaupanja (IZ) 0,42–0,94; p=0,02) in smrtnost za 31 % (RO = 0,69; 95-odstotni IZ 0,55–0,88; p < 0,01) (12).

Avgusta 2023 so bili objavljeni rezultati raziskave ADIUVO (*angl.* Adjuvant mitotane versus surveillance in low-grade, localised adrenocortical carcinoma) (13). Raziskava je bila načrtovana za oceno učinkovitosti in varnosti dodatnega zdravljenja z mitotanom po popolni odstranitvi tumorja (R0) pri bolnikih z nizkim ali srednjim tveganjem ponovitve (stadij I–III, Ki67 ≤ 10 %). Z raziskavo niso uspeli dokazati prednosti zdravljenja z mitotanom. Med bolniki, zdravljenimi z mitotanom, in bolniki, ki niso prejeli mitotana, ni bilo statistično pomembnih razlik v predvidenem petletnem preživetju brez recidiva ACC (79 % oz. 75 %) in v petletnem preživetju (95 % oz. 86 %). Na končni izid sta vplivala premajhno število vključenih bolnikov in boljša napoved izida, kot so predvideli ob načrtovanju raziskave. Zaradi redkosti bolezni, specifičnih meril za vključitev in nesoglasja preiskovancev za randomizacijo je bilo vključenih manj preiskovancev, kot je bilo predvideno. Bolniki, ki so zavrnil randomizacijo, so bili vključeni v opazovalni del raziskave in so sami izbrali zdravljenje. Tudi v tem delu med skupinama ni bilo pomembnih razlik. Ob načrtovanju so predvidevali 60-odstotno petletno preživetje brez ponovitev ACC, zaradi boljše napovedi izida pa bi bilo dejansko potrebno

vključiti več preiskovancev, kot je bilo načrtovano. Pri bolnikih, zdravljenih z mitotanom, so z vprašalniki dokazali tudi slabšo kakovost življenja (13). Čeprav glede na rezultate raziskave ADIUVO zdravljenja z mitotanom pri bolnikih z nizkim tveganjem ne moremo priporočati, rezultatov ne smemo posplošiti na bolnike z ACC z visokim tveganjem ponovitve.

Zdravljenje z mitotanom je zahtevno. Zaradi neželenih učinkov skoraj 20 % bolnikov preneha z zdravljenjem. Za zmanjšanje tveganja neželenih učinkov in zagotovitev učinkovitosti zdravljenja so potrebni pogosti kontrolni pregledi in vzdrževanje koncentracije zdravila v ozkem terapevtskem območju 14–20 mg/l. Od neželenih učinkov so prisotni gastrointestinalni (50–74 %) in živčno-mišični (38–60 %) ter v manjši meri povišane vrednosti jetrnih encimov in pancitopenija. Nastanejo tudi hormonske in presnovne motnje, kot so adrenalna insuficienca, primarna hipotiroza in hiperlipidemija. Mitotan poviša koncentracijo vezavne beljakovine za kortizol in s tem dodatno zniža biološko aktivni kortizol. Ob zdravljenju z mitotanom vedno uvedemo tudi zdravljenje z dvojnimi običajnim odmerkom hidrokortizona, ki ga dajemo pri primarni adrenalni insuficienci.

Kemoterapija

Zdravljenje s kemoterapijo je indicirano pri bolnikih z napredovalim ACC, če ni možen radikalni kirurški poseg, in pri bolnikih, pri katerih je napredovanje bolezni nastopilo prej kot 6 mesecev od zadnjega posega ali lokalnega zdravljenja (Slika 2). Kemoterapevtsko zdravljenje prve izbire je kombinacija etopozid, doksorubicin in cisplatin, v drugi liniji pa kemoterapija s streptozocinom (4).

V skupini bolnikov, v kateri je 37,5 % imelo napredovali stadij ACC (stadij III in stadij IV), je streptozocin v kombinaciji z mitotanom po radikalnem kirurškem posegu pomembno podaljšal preživetje brez napredovanja v primerjavi z bolniki, ki kemoterapije niso prejeli (66 mesecev oz. 22 mesecev). Pomembno daljše je bilo tudi celokupno preživetje. Objektivni učinek na tumor je bil prisoten pri 36,4 % bolnikov (14). Večji, kar 53,5-odstotni objektivni učinek na tumor so dosegli s kemoterapijo etopozid, doksorubicin in cisplatin v kombinaciji z mitotanom. Zdravljeni bolniki so imeli v 93 % napredovali stadij ACC (stadij III in stadij IV) in v 75 % zasevke (15). Primerjava učinkovitosti različnih kemoterapij v kombinaciji z mitotanom v stadiju III in stadiju IV so proučevali v randomizirani, prospektivni raziskavi FIRM-ACT (*angl.* First International Randomised Trial in Locally Advanced and Metastatic Adrenocortical Carcinoma Treatment) (16). Zdravljenje s streptozocinom (S-M) so primerjali z kombinacijo etopozida, doksorubicina in cisplatina (EDP-M). Bolniki z napredovalo boleznijo so v drugi liniji zdravljenja prejeli alternativno kemoterapijo. Zdravljenje s kemoterapijo EDP-M je imelo večji objektivni učinek na tumor (23,2 % oz. 9,2 %), podaljšalo preživetje brez napredovanja (5,3 meseca oz. 2 meseca) in povečalo delež bolnikov brez napredovanja bolezni po 12 mesecih (26,1 % oz. 7,2 %), kot kemoterapija S-M. Kljub daljšemu celokupnemu preživetju zdravljenih z EDP-M razlike niso bile statistično pomembne (14,8 meseca oz. 12 mesecev; $p = 0,07$). Na boljše preživetje bolnikov, zdravljenih s S-M, in manjše razlike med skupinama je najverjetneje vplivalo učinkovito zdravljenje z EDP-M, ki so ga prejeli ob napredovanju bolezni. Ob napredovanju bolezni in menjavi kemoterapije je bilo namreč zdravljenje z EDP-M v primerjavi s S-M bolj učinkovito z daljšim preživetjem brez nadaljnega napredovanja (5,6 meseca oz. 2,2 meseca) in celokupnim preživetjem ob spremembi kemoterapije (10,3 meseca oz. 7,4 meseca). Na preživetje je verjetno vplivalo tudi zdravljenje z mitotanom. Samo 20 % bolnikov je doseglo koncentracijo > 14 mg/l. Pri skupini z zadostno koncentracijo zdravila v krvi je bil prisoten trend boljšega celokupnega preživetja. Med obema protokoloma v neželenih učinkih ni bilo razlik (16).

ZAKLJUČEK

Preživetje bolnikov z ACC je odvisno od več dejavnikov, tj. stadija bolezni, kirurške odstranitve celotnega tumorja, proliferacijskega indeksa Ki67 in prisotnosti simptomov zaradi čezmernega izločanja hormonov. Večino bolnikov odkrijemo v stadiju III in stadiju IV, pri katerih je kirurška odstranitev celotnega tumorja, ki je ključni del zdravljenja, zelo zahtevna. Zdravljenje z mitotanom in kemoterapija bolnikom z napredovalo boleznijo podaljšata preživetje. V prihodnje bo potrebno pripraviti nove strategije diagnosticiranja, ki bodo omogočale odkrivanje bolnikov v začetni stadijih. Razvoj novih zdravil, ki bi omogočil bolj uspešno zdravljenje, omejuje tudi redkost bolezni. Obravnava in zdravljenje teh bolnikov sta zahtevna in morata potekati v terciarnem centru z vključenostjo multidisciplinarne skupine specialistov.

LITERATURA

1. Kerkhofs TMA, Verhoeven RHA, Van der Zwan JM, Dieleman J, Kerstens MN, Links TP, et al. Adrenocortical carcinoma: A population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. *Eur J Cancer* 2013;49:2579–86.
2. Berruti A, Grisanti S, Pulzer A, Claps M, Daffara F, Loli P, et al. Long-Term Outcomes of Adjuvant Mitotane Therapy in Patients With Radically Resected Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:1358–65.
3. Sedlack AJH, Hatfield SJ, Kumar S, Arakawa Y, Roper N, Sun NY, et al. Preclinical Models of Adrenocortical Cancer. *Cancers (Basel)* 2023;15:2873.
4. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger R, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2018;179:G1–G46.
5. Beuschlein F, Weigel J, Saeger W, Kroiss M, Wild V, Daffara F, et al. Major prognostic role of Ki67 in localized adrenocortical carcinoma after complete resection. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:841–9.
6. Elhassan YS, Altieri B, Berhane S, Cosentini D, Calabrese A, Haissaguerre M, et al. S-GRAS score for prognostic classification of adrenocortical carcinoma: an international, multicenter ENSAT study. *Eur J Endocrinol* 2022;186:25–36.
7. Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, Bentrem DJ, Winchester DJ, Kebebew E, et al. Adrenocortical carcinoma in the United States. *Cancer* 2008;113:3130–6.
8. Gaujoux S, Mihai R, Carnaille B, joint working group of ESES and ENSAT (2017). European Society of Endocrine Surgeons (ESES) and European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENSAT) recommendations for the surgical management of adrenocortical carcinoma. *Br J Surg* 2017;104:358–76.
9. Fassnacht M, Assie G, Baudin E, Eisenhofer G, de la Fouchardiere C, Haak HR, et al. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31:1476–90.
10. Puglisi S, Calabrese A, Basile V, Pia A, Reimondo G, Perotti P, et al. New perspectives for mitotane treatment of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020;34:101415.
11. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, et al. Adjuvant Mitotane Treatment for Adrenocortical Carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2372–80.
12. Tang Y, Liu Z, Zou Z, Liang J, Lu Y, Zhu Y. Benefits of Adjuvant Mitotane after Resection of Adrenocortical Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2018;2018:1–8.
13. Terzolo M, Fassnacht M, Perotti P, Libé R, Kastelan D, Lacroix A, et al. Adjuvant mitotane versus surveillance in low-grade, localised adrenocortical carcinoma (ADIUVO): an international, multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial and observational study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;8587:1–11.
14. Khan TS, Imam H, Juhlin C, Skogseid B, Gröndal S, Tibblin S, et al. Streptozocin and o,p'DDD in the treatment of adrenocortical cancer patients: Long-term survival in its adjuvant use. *Ann Oncol* 2000;11:1281–8.
15. Berruti A, Terzolo M, Pia A, Angeli A, Dogliotti L. Mitotane associated with etoposide, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma. *Cancer* 1998;83:2194–200.
16. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A, et al. Combination Chemotherapy in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *N Engl J Med* 2012;366:2189–97.

SLADKORNA BOLEZEN V POSLABŠANJU: KLINIČNI NAMIGI ZA VSAKEGA ZDRAVNIKA

DETERIORATION OF GLYCEMIC CONTROL: CLINICAL TIPS FOR EVERY PHYSICIAN

DRAŽENKA PONGRAC BARLOVIČ

IZVLEČEK

Ker je sladkorna bolezen zelo razširjena in vpliva na številne telesne procese in bolezni, je ključno, da je vsak zdravnik opremljen z osnovnim paketom znanja, s katerim lahko osebi s sladkorno boleznijo pomaga do optimalnega izida. Škodljive reakcije, ki jih proži hiperglikemija, učinkovito ustavljamo in preprečujemo s pravočasnim odkrivanjem sladkorne bolezni in njenim učinkovitim zdravljenjem. Čeprav sladkorna bolezen običajno nastaja postopno, skozi leta, je pomembno, da ob njenem odkritju čim prej vzpostavimo normoglikemijo. Najpomembnejše korake zdravljenja lahko strnemo v štiri točke: 1. pozorno in zgodnje odkrivanje sladkorne bolezni; 2. intenziviranje zdravljenja; 3. prilagajanje in poenostavljanje sheme zdravljenja glede na pridružene bolezni, življenjski slog in druge značilnosti; 4. spremljanje učinkovitosti ukrepov. Antihiperglikemično zdravljenje posebej skrbno prilagodimo v primeru akutnih dogodkov, ko uporabljamo t. i. pravila bolniškega dne (angl. sick day rules), po katerih naj bolnik poskrbi za ustrezno hidracijo in na 2–4 ure koncentracijo krvnega sladkorja. Če oseba ni veščica samokontrole, naj bo pozorna na simptome izrazitejše hiperglikemije in v tem primeru obišče zdravnika. V nekaterih primerih moramo z zdravljenjem začasno prekiniti oziroma ga nadomestiti z drugim, npr. metforminom, sulfonilsečninami, zaviralci kanalčkov SGLT-2 in GLP-1-receptorskih agonistov. Zdravila lahko ponovno uvedemo 24–48 ur po uvedbi normalnega uživanja tekočin in hranjenja.

Ključne besede: sladkorna bolezen tipa 2, hiperglikemija, posebne okoliščine, akutna poslabšanja, intenziviranje zdravljenja.

ABSTRACT

Given the high diabetes prevalence and the widespread effects of hyperglycemia on human physiology, it is crucial that every physician is equipped with a basic knowledge package to help a person with diabetes achieve the most favorable outcomes. Harmful reactions triggered by hyperglycemia can be effectively stopped and prevented by timely detection of diabetes and its effective treatment. Although diabetes usually develops gradually over years, it is important to establish normoglycemia as soon as diabetes is diagnosed. The most important treatment steps can be summarized in four points: 1. timely diabetes detection; 2. treatment

intensification; 3. adaptation and simplification of the treatment scheme according to concomitant diseases, lifestyle and other characteristics; 4. monitoring the effectiveness of measures. Antihyperglycemic therapy is especially carefully adapted in case of acute events, in which case we use the so-called "sick day rules". The general rule then is to ensure adequate hydration and check the blood glucose concentration every 2-4 hours (for those who are equipped for glucose self-monitoring). If a person is not adept at self-control, they should pay attention to the symptoms of more pronounced hyperglycemia and in this case visit a doctor. In some cases, certain therapy must be temporarily interrupted or replaced by another, e.g. metformin, sulphonylureas, SGLT-2 channel blockers and GLP-1 receptor agonists. These medications can be reintroduced 24-48 hours after normal fluid intake and feeding are resumed.

Keywords: type 2 diabetes; hyperglycemia; sick day rules; acute complications; treatment intensification.

UVOD

V zadnjih letih imamo na voljo vse več zdravil za zdravljenje hiperglikemije in njihovih kombinacij. Po eni strani to zdravniku in bolniku ponuja več možnosti za individualizirano obravnavo, po drugi strani pa od zdravnika zahteva bistveno več znanja. Danes tako ne zadošča le poznavanje indikacij, kontraindikacij in neželenih učinkov zdravil, ampak je potrebno tudi razumevanje interakcij med zdravili. Vse skupaj postane še bolj kompleksno ob prisotnosti pridruženih bolezni, predvsem pa ob akutnih dogodkih.

Ker je sladkorna bolezen zelo razširjena in vpliva na številne telesne procese in bolezni, je ključno, da je vsak zdravnik opremljen z osnovnim paketom znanja, s katerim lahko osebi s sladkorno boleznijo pomaga do optimalnega izida. Najpomembnejše korake lahko strnemo v naslednje točke:

1. pozorno in zgodnje odkrivanje sladkorne bolezni;
2. intenziviranje zdravljenja;
3. prilagajanje in poenostavljanje sheme zdravljenja glede na pridružene bolezni, življenjski slog in druge značilnosti;
4. spremljanje učinkovitosti ukrepov.

POZORNO IN ZGODNJE ODKRIVANJE SLADKORNE BOLEZNI

Hiperglikemija kot osrednji znak sladkorne bolezni oseb s sladkorno boleznijo ne ogroža neposredno, zato jo lahko spregledamo ali ne naslovimo na pravi način. To, kar ogroža, so akutni, predvsem pa kronični zapleti sladkorne bolezni. Ni nujno, da oseba s sladkorno boleznijo prejema zdravljenje z inzulinom, da sodi med bolj ogrožene za zaplete. Bolj kot način zdravljenja hiperglikemije ogroženost za zaplete določajo drugi dejavniki, kot so visceralna debelost, dislipidemija, arterijska hipertenzija, kajenje, premalo gibanja in neustrezne prehranske izbire. Zato je poleg odkrivanja in zdravljenja hiperglikemije pomembno, da naslovimo vse spremljajoče dejavnike (1).

Tudi sama hiperglikemija je za telo zelo neugodna, saj v celicah in tkivih sproža številne procese, ki okvarjajo celice in povzročajo njihovo smrt, ali prilagoditvene mehanizme, ki vodijo do vse slabšega delovanja organov in na koncu celo do njihove odpovedi. Te mehanizme lepo povzema Brownleejeva teorija, objavljena v reviji Nature pred več kot 20 leti (2). Hiperglikemija

sproža pospešeno nastajanje napreduvalih produktov glikacije (*angl.* advanced glycation end products, AGEs), zaradi katerih so beljakovine, maščobe in nukleinske kisline manj topne in bolj odporne na encimsko razgradnjo. Pomembna je tudi interakcija AGE z receptorjem RAGE, preko česar spodbujajo nastanek zelo reaktivnih prostih kisikovih radikalov in se vpletajo v reakcije vnetja in imunskih odzivov, endotelne disfunkcije in mikroangiopatij. Znotrajcelična hiperglikemija sproža neprimerno aktivacijo protein kinaze C, ki prav tako poslabša funkcijo endotela. Aktivacija poliolne poti ob hiperglikemiji poveča znotrajcelično nastajanje sorbitola in s tem spremenjen oksidacijsko-redukcijski potencial ter nabrekanje in propad celic. Pospešeno se aktivira tudi heksozaminska pot, kar vodi do čezmerne glikozilacije nekaterih beljakovin, predvsem encimov, in s tem spremenjeno funkcijo (2).

Škodljive reakcije, ki jih proži hiperglikemija, uspešno ustavljamo in jih preprečujemo s pravočasnim odkrivanjem sladkorne bolezni in njenim učinkovitim zdravljenjem. Čeprav sladkorna bolezen običajno nastaja postopno, skozi leta, je pomembno, da ob njenem odkritju čim prej vzpostavimo normoglikemijo. Če namreč normoglikemije ne dosežemo v prvih mesecih po odkritju sladkorne bolezni, je verjetnost, da jo bomo dosegli kadar koli, majhna. V številnih raziskavah so potrdili t. i. spominski učinek glukoze (*angl.* legacy effect), kar pomeni, da so ugodni učinki zgodnje ureditve glikemije prisotni še vrsto let za tem, ko se je glikemična urejenost zaradi različnih vzrokov morda poslabšala (3).

INTENZIVIRANJE ZDRAVLJENJA

Počasno stopnjevanje zdravljenja, ki je v preteklih letih temeljilo na poskusu zniževanja hiperglikemije z nefarmakološkimi ukrepi, ne sodi več v strokovna priporočila. Spoznanja novih raziskav in izkušnje namreč govorijo v prid hkratni uvedbi zdravljenja z zdravili in nefarmakološkega zdravljenja, če je vrednost glikiranega hemoglobina (HbA1c) nad ciljno vrednostjo za posameznika (torej za večino oseb > 7,0 %). Če se izkaže, da smo ciljno vrednost HbA1c dosegli kmalu, lahko zdravila tudi ukinemo in še naprej spremljamo dolgoročno glikemično urejenost. Zdravljenje prve izbire je običajno metformin, a ni nujno. Če je v ospredju drugo bolezensko stanje, npr. srčno popuščanje, izberemo zdravilo iz skupine zaviralcev SGLT-2 kanalčkov. V primeru kronične ledvične bolezni prav tako izberemo zdravilo iz skupine zaviralcev SGLT-2 kanalčkov. Pri aterosklerotični srčni bolezni ali debelosti izberemo zdravilo iz skupine zaviralcev SGLT-2 kanalčkov ali agonist GLP-1 receptorjev. Pri izbiri zdravila upoštevamo tudi kontraindikacije in neželene učinke zdravil ter bolnikove želje.

Pogosto se premalo zavedamo, da je pomembno tudi, da začnemo zdravljenje z učinkovito terapijo. Zdi se nam, da je dovolj, da terapijo uvedemo, in ne tudi, da poskrbimo za najbolj učinkovito strategijo. V eni prebojnih multicentričnih raziskav, nedavno objavljeni v reviji Lancet, so pokazali, da je hkratna uvedba metformina v fiksni kombinaciji z zaviralcem DPP-4 kanalčkov pri novoodkriti sladkorni bolezni tipa 2 privedla do nižje glikemije kot klasična strategija, tj. postopno uvajanje najprej metformina i nato DPP-4 zaviralca (4).

Pomemben dejavnik, ki omogoča bolj učinkovito doseganje glikemičnih ciljev, je med drugim tudi primerna pogostost obiskov v ambulantni. Mlajše bolnike, pri katerih je ključno doseganje normoglikemije, naročamo pogosteje, tudi v razmiku nekaj dni do nekaj tednov, dokler ne dosežemo ciljev zdravljenja. Kasneje lahko pogostost obiskov zmanjšamo (1). Nasprotno pa pri starejših bolnikih s številnimi boleznimi in kratko pričakovano življenjsko dobo, pri katerih glikemični cilji niso tako strogo postavljeni, pogostost obiskov zmanjšamo, zdravljenje pa prilagodimo tako, da je čim bolj varno (5).

PRILAGAJANJE IN POENOSTAVLJANJE SCHEME ZDRAVLJENJA GLEDE NA PRIDRUŽENE BOLEZNI, ŽIVLJENJSKI SLOG IN DRUGE ZNAČILNOSTI

Vsakič, ko ocenjujemo doseganje glikemičnih ciljev, preverimo tudi, ali lahko shemo zdravljenja poenostavimo ali shema še zadošča bolnikovim potrebam in njegovemu splošnemu telesnemu in mentalnemu stanju ter ali je varna. Pri starejših osebah se izogibamo zdravljenju z večjim tveganjem hipoglikemije (6). Pomaga tudi, če zdravil ni treba titrirati in če je njihovo jemanje preprosto.

Pri izbiri zdravil upoštevamo prisotnost pridruženih bolezni (1). V zadnjem času so v Sloveniji zaradi sproščenih omejitev predpisovanja s strani zavarovalnice za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 postala bolj dostopna zdravila iz skupine zaviralcev encima dipeptidilpeptidaza-4 (DPP-4). Gre za zdravila, ki upočasnijo encimsko inaktivacijo receptorskih agonistov GLP-1 in na ta način zvišajo raven GLP-1 v telesu. Jemljemo jih per os, enkrat dnevno, odmerka pa ni potrebno titrirati. S tem zdravilom imamo sicer manj izkušenj, glede na preprosto uporabo, ugoden varnostni profil in malo neželenih učinkov pa jih je smiselno uporabiti pogosteje. Nekatere navajamo v nadaljevanju (1,6,7):

- a. Če oseba nima znane srčno-žilne aterosklerotične bolezni, srčnega popuščanja in kronične ledvične bolezni:
 - začetno kombinacijsko zdravljenje z metforminom za učinkovito in dolgotrajno doseganje glikemičnih ciljev brez tveganja hipoglikemije ali potrebe po titriranju;
 - začetno zdravljenje v monoterapiji, če oseba ne prenaša metformina;
 - namesto sulfonilsečnin za zmanjšanje tveganja hipoglikemije (predvsem pomembno pri starejših) in ker niso potrebni titriranje in z njim povezani dodatni obiski v ambulantni, ali skupaj s sulfonilsečninami, če je potrebno povečati glikemično učinkovitost.
- b. Ob znani srčno-žilni aterosklerotični bolezni, srčnem popuščanju ali kronični ledvični bolezni:
 - kot dodatek zaviralcu SGLT-2 kanalčkov in metforminu, ko je potrebno povečati glikemično učinkovitost;
 - lahko ob zdravljenju z inzulinom, sulfonilsečninami, metforminom, zaviralci SGLT-2 kanalčkov – če želimo povečati glikemično učinkovitost ali poenostaviti shemo zdravljenja. Ne kombiniramo ga z GLP-1-receptorskimi agonisti, saj gre za enak način delovanja;
 - v primeru neprenašanja ali neželenih učinkov zaviralcev SGLT-2 kanalčkov ali agonistov GLP-1- receptorjev.

Previdnost pri predpisu zdravila velja pri tveganju akutnega pankreatitisa, a ne povzroča prebavnih motenj. Lahko ga uporabljamo pri vseh stopnjah ledvične okvare, saj ohranja antihiperglikemično učinkovitost, pri čemer odmerek prilagodimo na 50 mg dnevno (oGF 30–45 ml/min) oziroma 25 mg dnevno (oGF < 30 ml/min, vključno pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo ali peritonealno dializo).

Antihiperglikemično zdravljenje posebej skrbno prilagodimo v primeru akutnih dogodkov; govorimo o »pravilnih bolniške odsotnosti« (angl. sick day rules) (8). Takrat velja splošno pravilo, da oseba poskrbi za ohranjanje zadostne hidracije (npr. 100 ml/uro) in preverja koncentracijo glukoze v krvi na 2–4 ure (za tiste, ki so vešči samokontrole). Če oseba ni vešča samokontrole, naj bo pozorna na simptome izrazite hiperglikemije (polidipsija, utrujenost,

poliurija) in v tem primeru obišče zdravnika. V nekaterih primerih je potrebno zdravljenje začasno prekiniti oziroma ga nadomestiti z drugim (Tabela 1). Zdravila, ki jih začasno opustimo, ponovno uvedemo 24–48 ur po začetku normalnega uživanja tekočin in hranjenja.

Tabela 1. Zdravila, ki jih začasno opustimo pri znakih akutne bolezni (bruhanje, driska, povišana telesna temperatura, inapetenca).

Metformin	Ob hujši dehidraciji lahko pride do poslabšanja ledvične funkcije in laktacidoze.
Sulfonilsečnine	Ob odsotnosti običajnega vnosa ogljikovih hidratov lahko pride do hipoglikemije; v primeru visoke koncentracije glukoze lahko z zdravljenjem nadaljujemo.
Zaviralci SGLT-2	Dehidracija in zmanjšan vnos ogljikovih hidratov lahko povečata tveganje evglikemične ketoacidoze.
GLP-1 RA	Ob dehidraciji lahko pride do hujših neželenih učinkov.

Osebe, ki prejemajo zdravljenje z inzulinom, bolj pogosto izvajajo samokontrolo (na 2–4 ure) in v primeru hipoglikemije zaužijejo ogljikove hidrate (sok, glukozne tablete, v vodi raztopljen sladkor). Z dajanjem insulina praviloma ne prenehamo, če se koncentracija glukoze zadržuje v nizkem območju, pa odmerek insulina znižamo. Če je vrednost glukoze ob meritvah 4–13 mmol/l, sprememba odmerka insulina ni potrebna, če je vrednost glukoze > od 13 mmol/l, pa odmerek insulina povečamo (Tabela 2).

Tabela 2. Sprememba odmerkov insulina pri izraziti hiperglikemiji.

Glukoza v krvi	Odmerek insulina
4–13 mmol/l	ni sprememb
13–17 mmol/l	povečanje odmerka insulina za 2E
17–22 mmol/l	povečanje odmerka insulina za 4E
> 22 mmol/l	povečanje odmerka insulina za 6E

SPREMLJANJE UČINKOVITOSTI UKREPOV

Poskrbimo, da so cilji zdravljenja sladkorne bolezni jasno opredeljeni in postavljeni v dogovor z osebo s sladkorno boleznijo. Osnovni cilj je preprečevanje zapletov sladkorne bolezni in optimizacija kakovosti življenja (5). Sproti tudi preverjamo redno jemanje zdravil in pojav morebitnih neželenih učinkov.

ZAKLJUČEK

Zdravljenje sladkorne bolezni je vse bolj razvejano in vse bolj ukrojeno potrebam posameznika ter njegovim telesnim in psihosocialnim značilnostim. Pomembno je, da zdravstveni strokovnjaki posredujemo usklajene informacije o pomembnosti zdravljenja hiperglikemije in da se sproti seznanjamo z novimi možnostmi zdravljenja. Na ta način lahko poskrbimo za optimalno izbiro antihiperglikemičnih zdravil in s tem za najboljši možni izid zdravljenja sladkorne bolezni.

LITERATURA

1. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 2022;46:Suppl 1:S140–S57.
2. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414(6865):813–20.
3. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care* 2018;42:416–26.
4. Matthews DR, Paldánus PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2019;394:1519–29.
5. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 2022;46:Suppl 1:s49–s67.2.
6. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 2022;46:Suppl 1:S216–S29.
7. Janež A. Zdravljenje hiperglikemije z zdravili. In: Pongrac Barlovič D, ed. *Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2*. Ljubljana: Diabetološko združenje Slovenije; 2022. p. 44–55.
8. London N. Sick day rules: how to manage Type 2 diabetes if you become unwell with coronavirus and what to do with your medication 2020. Dosegljivo 03.10.2023 na URL: <https://www.england.nhs.uk/london/wp-content/uploads/sites/8/2020/04/3.-Covid-19-Type-2-Sick-Day-Rules-Crib-Sheet-06042020.pdf>.

SUBAKUTNI TIROIDITIS

SUBACUTE THYROIDITIS

KATICA BAJUK STUDEN

IZVLEČEK

Subakutni tiroiditis (virusni tiroiditis, de Quervainov tiroiditis) je vnetna bolezen ščitnice, ki je povezana z virusnimi okužbami in se pogosto pojavlja sezonsko. V obdobju epidemije covid-19, ki jo je povzročil virus SARS-CoV-2, so bili opisani številni primeri subakutnega tiroiditisa v neposredni povezavi z okužbo s SARS-CoV-2. Za subakutni tiroiditis je značilna bolečina v ščitnici zaradi raztezanja ščitnične ovojnice ob vnetni infiltraciji, ki so ji pridruženi simptomi in znaki splošnega sistemskega vnetja in hipertiroze. Bolezen običajno traja od nekaj tednov do nekaj mesecev. Za ustrezno napotitev bolnika sta ključnega pomena značilna anamneza in pravilen klinični pregled ščitnice (inspekcija in palpacija). Subakutnega tiroiditisa v začetnem obdobju pogosto ne prepoznamo, zato bolniki večkrat neustrezno prejemajo antibiotike. Diagnozo postavimo na podlagi anamneze, ugotovitev kliničnega pregleda, laboratorijskih izvidov in značilnega ultrazvočnega izvida ščitnice, diagnostični postopek pa v nekaterih primerih dopolnimo s scintigrafijo ščitnice in z ultrazvočno vodeno tankoigelnno biopsijo ščitnice. Lažje oblike subakutnega tiroiditisa zdravimo z analgetiki ali nesteroidnimi antirevmatiki, težje poteka-joče pa z glukokortikoidi. V fazi okrevanja po prebolelem subakutnem tiroiditisu se pogosto razvije hipotiroza, ki je običajno prehodna, zato zdravljenje z levotiroksinom ni potrebno.

Ključne besede: subakutni tiroiditis, hipertiroza, glukokortikoidi.

ABSTRACT

Subacute thyroiditis (de Quervain's thyroiditis) is a transient inflammatory thyroid disease which is associated with viral infections. Its incidence often has a seasonal course. During the covid-19 epidemic caused by SARS-CoV-2 virus, many cases of subacute thyroiditis in direct correlation with SARS-CoV-2 infection have been described. In the clinical picture, pain in the thyroid is the most typical presenting symptom, associated with symptoms and signs of systemic inflammation and hyperthyroidism. The disease usually lasts from several weeks to several months. Typical medical history and clinical examination including inspection and palpation of the thyroid gland are crucial for the correct referral of the patient. The diagnosis of subacute thyroiditis is often delayed and patients are unnecessarily treated with antibiotics. The diagnosis is based on medical history, clinical examination, laboratory results and typical thyroid ultrasound; in selected cases, thyroid scintigraphy or fine-needle aspiration biopsy of the thyroid are perfor-

med. Patients with mild symptomatic subacute thyroiditis are usually treated with analgetics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs; for more severe cases, glucocorticoid treatment is recommended. In the recovery phase after subacute thyroiditis, hypothyroidism may develop but is usually transient and levothyroxine treatment is not needed.

Keywords: subacute thyroiditis, hyperthyroidism, glucocorticoids.

DEFINICIJA

Subakutni tiroiditis (virusni tiroiditis, de Quervainov tiroiditis) je vnetna bolezen ščitnice, ki je povezana z virusnimi okužbami (1). Je najpogostejši vzrok bolečine v ščitnici s pridruženimi simptomi in znaki splošnega sistemskega vnetja in hipertiroze. Bolezen običajno traja od nekaj tednov do nekaj mesecev.

EPIDEMIOLOGIJA IN ETIOPATOGENEZA

Pojavnost bolezni je po podatkih iz tuje literature 9–10 primerov/100.000 prebivalcev. Pogostejše se pojavlja pri ženskah in v starosti 30–50 let (2). Zelo redko se pojavi v nosečnosti in pri otrocih, čeprav so nedavno opisali primer subakutnega tiroiditisa pri 5-letnem dečku, ki je potekal z dihalno stisko (3).

Etiopatogeneza subakutnega tiroiditisa še ni dokončno pojasnjena. Ker se pogosto pojavi po virusnem vnetju zgornjih dihal, menijo, da ga morda povzroča virusna okužba. Pojavlja se sezonsko – najpogostejše v poletnih mesecih, kar sovпада z vrhom okužb z enterovirusi, pojavljanje subakutnega tiroiditisa pa so opisali tudi v povezavi z okužbo s številnimi drugimi virusi (virusi coxsackie, ehovirusi, adenovirusi, parvovirus B19, HIV, virus Epstein-Barr, ortomiksovirus ter virusi, ki povzročajo gripo, mumps, rdečke, hepatitis E in ošpice) (4). Značilno nižje ravni 25-OH-vitamina D pri bolnikih s subakutnim tiroiditisom v primerjavi s kontrolno skupino so pripisali morebitni večji dovzetnosti bolnikov s pomanjkanjem vitamina D za okužbe zgornjih dihal (5). Opisali so tudi primere subakutnega tiroiditisa v povezavi z dengo (6). V obdobju epidemije covid-19, ki jo je povzročil SARS-CoV-2, so bili opisani številni primeri subakutnega tiroiditisa v neposredni povezavi z okužbo s SARS-CoV-2 (7), saj tiroцитi močno izražajo encim angiotenzinska konvertaza 2, preko katere SARS-CoV-2 vstopa v celice. Opisani so bili tudi primeri subakutnega tiroiditisa, ki so se pojavili po cepljenju proti tej bolezni (8). V vseh etničnih skupinah imajo večjo nagnjenost k razvoju subakutnega tiroiditisa posamezniki z gensko nagnjenostjo HLA-B35, ki predstavljajo dve tretjini bolnikov (4). Večjo dovzetnost za bolezen pomenijo še dodatne različice lokusov HLA, in sicer B*18:01, DRB1*01 in C*04:01 (4).

KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOSTICIRANJE

Bolezen lahko poteka od skoraj brezsimptomne oblike do izrazito simptomatske z bolečino v ščitnici, splošnim slabim počutjem, mialgijami in artalgijami ter zvišano telesno temperaturo (2). Bolniki pogosto navajajo, da jih boli »grlo«, a z usmerjeno anamnezo hitro postane jasno, da je bolečina lokalizirana nižje na vratu in ne v grlu ali žrelu. Če palpacije ščitnice ne izvedemo ustrezno, to povzroči zamik v postavitvi diagnoze. V eni od nedavno objavljenih tujih raziskav so poročali, da je bil mediani čas od pojava simptomov do postavitve diagnoze 23 dni (razpon 6–70 dni) (9), izsledki druge raziskave pa so pokazali, da sta od začetka simptomov do postavitve diagnoze pri 73 % bolnikov pretekla vsaj dva tedna (10).

Ščitnica je v celoti ali delno povečana, trše konsistence in palpatorno boleča, zato moramo biti pri palpaciji zelo obzirni. Bolečina se iz ščitnice lahko širi v spodnjo čeljust, uho ali zatilje, pogosto poslabša ob požiranju, kihanju, kašljanju ali obračanju glave. Lahko se seli iz enega v drugi ščitnični reženj. Bolniki imajo lahko tudi simptome in znake pridružene hipertiroze (2). Čeprav se pri subakutnem tiroiditisu hkrati pojavljata tako hipertiroza kot sistemsko vnetno dogajanje, kar bi lahko vodilo v večje tveganje srčno-žilnih zapletov, tega z raziskavo pri naših bolnikih nismo potrdili (11).

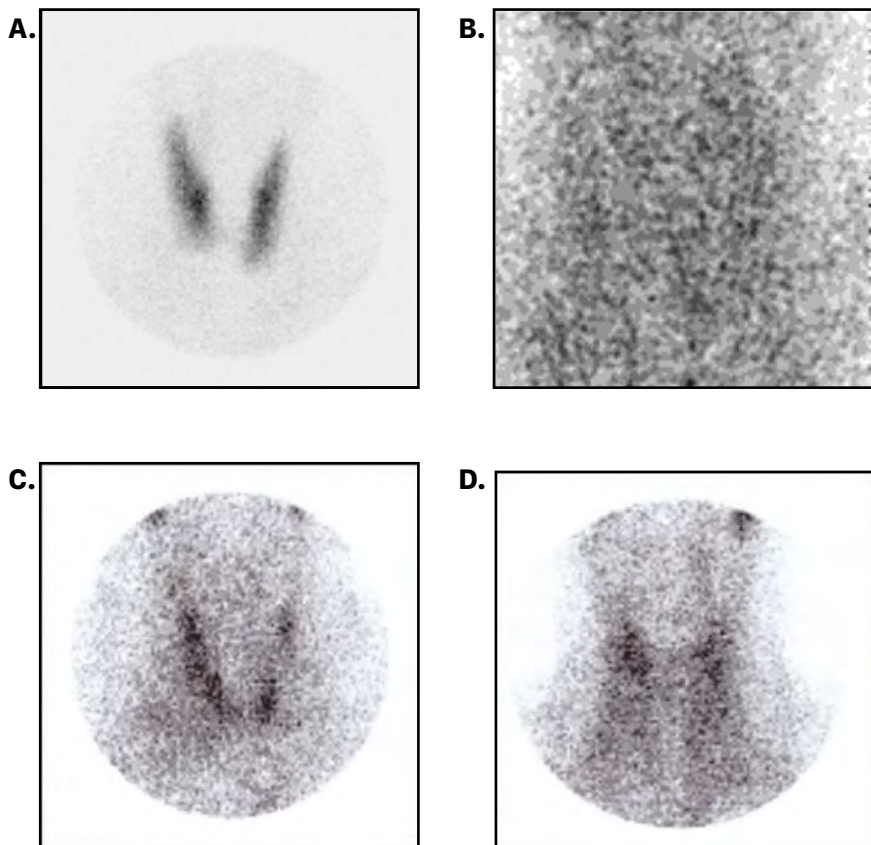
Diagnozo postavimo na podlagi značilne klinične slike, laboratorijskih izvidov in značilnega ultrazvočnega izvida ščitnice. V laboratorijskih izvidih izstopa močno pospešena sedimentacija eritrocitov ob normalnih ali mejno zvišanih levkocitih, diferencialna krvna slika pa je normalna. S podatkom o normalni hitrosti sedimentacije eritrocitov subakutni tiroiditis v diferencialni diagnozi praktično izključimo. Vedeti moramo, da je določanje CRP pri diagnosticiranju subakutnega tiroiditisa manj uporabno, saj se vrednosti pri posameznih bolnikih gibajo od mejno zvišanih do ekstremno visokih, kar je lahko vzrok neutemeljenega predpisovanja antibiotikov (12). Ščitnična hormona sta v akutni fazi zvišana, vrednost TSH pa znižana. Razmerje T_4/T_3 je običajno značilno zvišano, glede na izsledke raziskave, opravljene v našem centru, $3,3 \pm 0,5$ (13). O podobnem razmerju ($3,5 \pm 0,8$) so poročali v nedavno objavljeni tuji raziskavi (14). Nekateri bolniki s subakutnim tiroiditisom imajo tudi zvišane vrednosti ščitničnih protiteles (4,15). Ni povsem jasno, ali gre pri teh bolnikih za prekrivanje dveh bolezni – avtoimunske bolezni ščitnice in subakutnega tiroiditisa, ali gre le za odraz sproščanja ščitničnih antigenov v kri med vnetnim procesom destrukcijskega tipa, ki poteka v ščitnici.

Ultrazvočno je ščitnica povečana, s hipoehogenimi področji, ki neostro prehajajo v zdravo tkivo. Opozoriti moramo, da lahko ultrazvočno preiskavo ustrezno opravi le zdravnik, ki se usmerjeno ukvarja z boleznimi ščitnice, saj sicer lahko zaradi heterogenega videza parenhima ščitnice pri subakutnem tiroiditisu neutemeljeno postavimo sum na nodus v ščitnici s sumljivimi značilnostmi in sprožimo diagnostične postopke, ki jih bolnik ne potrebuje (16). Ob postavitvi diagnoze so tipične spremembe v ščitnici lahko prisotne v enem ali obeh ščitničnih režnjih. Ugotovili so, da velikost in obseg lezij (enostransko/dvostransko) in raven parametrov vnetja niso v povezavi s kliničnim potekom ali tveganjem za ponovitev bolezni ali kasnejšo hipertirozo, saj se vnetni proces pogosto seli iz enega v drug ščitnični reženj (17).

Včasih moramo v diagnostičnem postopku opraviti tudi scintigrafijo ščitnice, ki pokaže značilno znižano kopičenje radioindikatorja (Slika 1). Velja, da s podatkom o normalnem kopičenju izotopa v ščitnici praktično izključimo možnost te bolezni. Redko je potrebna tudi ultrazvočno vodena tankoigelnna biopsija, s katero dokončno opredelimo bolezen (1).

Na tem mestu velja ponovno opozoriti na pomen ustrezno in pravočasno postavljene diagnoze. V tuji raziskavi so poročali, da je 73,6 % bolnikov do postavitve diagnoze subakutnega tiroiditisa obiskalo dva zdravnika ali več zdravnikov različnih specialnosti (najpogostejše specialiste interne medicine, otorinolaringologije ter urgentne in družinske medicine) (9). V 58,7 % so bili bolniki pred postavitvijo diagnoze neustrezno zdravljeni z antibiotikom, najpogostejše z amoksicilinom s klavulansko kislino, kar lahko prispeva k naraščajoči odpornosti bakterij na antibiotike (9).

V diferencialni diagnozi moramo upoštevati možnost drugih bolezni, ki lahko povzročajo bodisi hipertirozo bodisi bolečino v ščitnici (tiroiditisi avtoimunske etiologije, krvavitve v ščitnico, hitro rastoči karcinom ščitnice ali limfom, radiacijski tiroiditis, akutni bakterijski tiroiditis).



Slika 1. Planarna scintigrafija ščitnice z izotopom ^{99m}Tc -pertehnetat v diagnosticiranju subakutnega tiroiditisa. A – normalen izvid pri zdravem preiskovancu; B, C, D – scintigrafska slika pri bolnikih s subakutnim tiroiditisom.

ZDRAVLJENJE

Bolezen je samoomejujoča. Lažje oblike bolezní zdravimo z blažjimi analgetiki (npr. paracetamol) ali nesteroidnimi antirevmatiki, težje potekajoče pa z glukokortikoidi *per os* (18). Uporabljamo metilprednizolon (ali ekvivalentne pripravke), pri čemer običajno že v 24–48 urah pride do izrazitega zmanjšanja bolečine in otekline v ščitnici. V nedavno objavljeni raziskavi smo potrdili, da je shema z začetnim odmerkom metilprednizolona 24 mg, ki ga nato na 5 dni znižujemo za 4 mg do končne ukinitve, učinkovita pri več kot 80 % bolnikov (12). S takšno shemo bolnik zaključi zdravljenje z metilprednizolonom v 30 dneh, kar močno zmanjša tveganje dolgoročnih neželenih učinkov zdravljenja z glukokortikoidi (12,19). Po večini shem zdravljenja z glukokortikoidi, objavljenih v tuji literaturi, zdravljenje traja dlje (20–23). Pri nekatereh bolnikih se bolezen po znižanju odmerka ali ukinitvi glukokortikoidov poslabša – takrat odmerek zdravila prehodno zvišamo. V primeru dolgotrajnega zdravljenja z glukokortikoidi moramo biti pozorni tudi na tveganje razvoja iatrogene insuficience nadledvičnih žlez (12).

Če so ščitnični hormoni v začetku bolezní izrazito zvišani, lahko hipertirozo zdravimo simptomatsko z zaviralci receptorjev beta, medtem ko zdravljenje s tirostatiki ni indicirano, saj gre za destruktivno obliko tiroiditisa.

V obdobju okrevanja po prebolelem subakutnem tiroiditisu se lahko razvije hipotiroza, ki je navadno prehodna in traja od nekaj tednov do nekaj mesecev. Zdravljenje z levotiroksinom običajno ni potrebno.

ZAKLJUČEK

Subakutni tiroiditis je oblika vnetja ščitnice, ki se najpogosteje izraža z bolečino v ščitnici ter s simptomi in znaki splošnega vnetja in hipertiroze. Zlasti v začetnih fazah je pogosto ne prepoznamo, kar lahko izrazito poslabša kakovost življenja bolnikov, ki so sicer v aktivni fazi življenja, in vpliva na njihovo delazmožnost. Za ustrezno napotitev sta ključnega pomena značilna anamneza in pravilen klinični pregled ščitnice.

LITERATURA

1. Farwell A. Sporadic Painless, Painful Subacute and Acute Infectious Thyroiditis. In: Braverman L, Cooper D, ur. Werner & Ingbar's The Thyroid. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 414–28.
2. Bajuk Studen K. Tiroiditisi. In: Košnik M, Štajer D, ur. Interna medicina. 5 izd. Ljubljana: Medicinska fakulteta Ljubljana; Slovensko zdravniško društvo; Knjigotštvo Buča; 2018. p. 753–5.
3. Ramineni P, Kamath SP, Joshi J, Rao S. Subacute thyroiditis with airway compromise in a 5-year-old boy. *BMJ Case Rep* 2020; 13: (11). Dosegljivo 08.10.2023 na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33257372/>
4. Stasiak M, Lewiński A. New aspects in the pathogenesis and management of subacute thyroiditis. *Rev Endocr Metab Disord* 2021;22:1027–39.
5. Calapkulu MM, Sencar ME, Sakiz D, Unsal IO, Ozbek M, Cakal E. The Importance of Vitamin D Level in Subacute Thyroiditis Disease and the Effect of Vitamin D on Disease Prognosis. *Endocr Pract* 2020;26:1062–9.

6. Mangaraj S. Subacute thyroiditis complicating dengue fever - Case report and brief review of literature. *Trop Doct* 2021;51:254–6.
7. Bostan H, Sencar ME, Calapkulu M, Kayihan S, Hepsen S, Cimsir A, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence, seasonal distribution, and characteristics of subacute thyroiditis. *Endocrine* 2023;79:323–30.
8. Bostan H, Unsal IO, Kizilgul M, Gul U, Sencar ME, Ucan B, et al. Two cases of subacute thyroiditis after different types of SARS-CoV-2 vaccination. *Arch Endocrinol Metab* 2022;66: 97.
9. Bostan H, Sencar ME, Calapkulu M, Hepsen S, Duger H, Unsal IO, et al. Two Important Issues in Subacute Thyroiditis Management: Delayed Diagnosis and Inappropriate Use of Antibiotics. *Eur Thyroid J* 2021;10:323–9.
10. Stasiak M, Michalak R, Stasiak B, Lewiński A. Time-Lag Between Symptom Onset and Diagnosis of Subacute Thyroiditis - How to Avoid the Delay of Diagnosis and Unnecessary Overuse of Antibiotics. *Horm Metab Res* 2020;52: 32–8.
11. Šešek A. Pojavljanje srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih s hipertirozo zaradi subakutnega tiroiditisa ali baze-dovke. Prešernova naloga. Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, 2022.
12. Bajuk Studen K, Gaberscek S, Pirnat E, Bedernjak Bajuk N, Vendramin A, Majcen V, et al. Efficacy and safety of a 30-day methylprednisolone treatment protocol for subacute thyroiditis: a prospective study. *Endocr Connect* 2023; Dosegljivo 08.10.2023 na URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37675840/>.
13. Grmek J, Gaberšček S, Biček A, Zaletel K. Uporabnost razmerja med prostim tiroksinom in prostim trijodtironinom v diagnostiki različnih oblik hipertiroze. *Zdravn Vest* 2015;84:366–72.
14. Hu Y, Zhou D, Chen J, Shan P. Eosinophil/Monocyte Ratio Combined With Serum Thyroid Hormone for Distinguishing Graves' Disease and Subacute Thyroiditis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11. Dosegljivo 08.10.2023 na URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32457697/>.
15. Nishihara E, Amino N, Kudo T, Kohsaka K, Ito M, Fukata S, et al. Moderate Frequency of Anti-Thyroglobulin Antibodies in the Early Phase of Subacute Thyroiditis. *Eur Thyroid J* 2019;8: 268–72.
16. Hepsen S, Bostan H, Akhanli P, Sencar ME, Kizilgul M, Ucan B, et al. Subacute thyroiditis paranchime heterogeneity may mask thyroid nodules and higher EU-TIRADS scores. *Endocrine* 2022;77:291–6.
17. Sencar ME, Calapkulu M, Sakiz D, Akhanli P, Hepsen S, Duger H, et al. The contribution of ultrasonographic findings to the prognosis of subacute thyroiditis. *Arch Endocrinol Metab* 2020;64:306–11.
18. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26:1343–421.
19. Kocjan T, Jensterle Sever M, Preželj J. Strokovna stališča Združenja endokrinologov Slovenije o obravnavi glukokortikoidne osteoporoze. *Zdrav Vestn* 2018;87:453–60.
20. Kubota S, Nishihara E, Kudo T, Ito M, Amino N, Miyauchi A. Initial Treatment with 15 mg of Prednisolone Daily Is Sufficient for Most Patients with Subacute Thyroiditis in Japan. *Thyroid* 2013;23:269–72.
21. Mizukoshi T, Noguchi S, Murakami T, Futata T, Yamashita H. Evaluation of recurrence in 36 subacute thyroiditis patients managed with prednisolone. *Intern Med* 2001;40:292–5.
22. Zhang J, Ding G, Li J, Li X, Ding L, Li X, et al. Risk Factors for Subacute Thyroiditis Recurrence: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12. Dosegljivo 08.10.2023 na URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35002966/>.
23. Sencar ME, Calapkulu M, Sakiz D, Hepsen S, Kus A, Akhanli P, et al. An Evaluation of the Results of the Steroid and Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Treatments in Subacute Thyroiditis in relation to Persistent Hypothyroidism and Recurrence. *Sci Rep* 2019;9. Dosegljivo 08.10.2023 na URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31729433/>.



HEMATOLOGIJA

I.3

KATERE MORFOLOŠKE SPREMEMBE V KRVNEM RAZMAZU ZAHTEVAJO PREGLED PRI SPECIALISTU HEMATOLOGU?

WHICH MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE BLOOD SMEAR REQUIRE AN EXAMINATION BY A HEMATOLOGIST?

HELENA PODGORNIK

IZVLEČEK

Morfološke spremembe v krvnem razmazu zanesljivo prepoznamo le z mikroskopskim pregledom, ki ga navadno opravimo zaradi sumljivih opozoril, ki jih izda hematološki analizator. Ob diferenciaciji levkocitov prepoznavamo tudi prisotnost nezrelih in morfološko spremenjenih celic, pri čemer opazujemo spremembe jedra in citoplazme. Poleg sprememb v levkocitni vrsti moramo vselej ocenjevati tudi morfološka odstopanja v eritrocitni in trombocitni vrsti. V levkocitni vrsti je zaradi nadaljnje hematološke obravnave najpomembnejše prepoznavanje nezrelih ter maligno spremenjenih celic, ki vselej zahtevajo napotitev k hematologu. Razlikovanje med maligno in reaktivno spremenjenimi limfociti je zahtevno predvsem za manj izkušene posameznike in lahko vodi v nepotrebno diagnosticiranje. Do zamenjav lahko prihaja tudi med blasti in atipičnimi limfociti, a je v obeh primerih nujno nadaljnje diagnosticiranje. Tudi med morfološkimi spremembami v eritrocitni vrsti nekatere opozarjajo na življenje ogrožajoče dogajanje. Ni nujno, da narekujejo nadaljnjo hematološko obravnavo, zanesljivo pa je potrebno klinično ukrepanje. Med njimi izpostavljamo najdbo shizocitov in parazitov. Laboratoriji imajo glede poročanja o morfoloških spremembah v opombah k izvidu mikroskopske diferencialne krvne slike precej natančno opredeljena merila in navodila. V veliko pomoč niso le pri sumu na krvno bolezen, ampak tudi za širši vpogled v bolezensko dogajanje pri posamezniku.

Ključne besede: pregled krvnega razmaza, morfološke spremembe, diferencialna krvna slika.

ABSTRACT

Morphological changes in the blood smear can be reliably detected only by microscopic examination. This is usually done on the basis of suspicious flags issued by the hematology analyzer. When differentiating leukocytes, we also detect the presence of immature and morphologically unusual cells, observing changes in the nucleus and cytoplasm. In addition to the changes in the leukocyte subgroup, it is always necessary to evaluate morphological abnormalities in erythrocytes and platelets. In leukocytes, identification

of immature and malignant cells is the most important for further treatment. The appearance of these cells in the patient's blood always requires referral to a hematologist. Differentiating between malignant and reactively altered lymphocytes is difficult, especially for less experienced individuals, and may lead to unnecessary diagnostic testing. Interchange may also occur between blasts and atypical lymphocytes, but in both cases further diagnosis is required. Even among the morphologic changes in erythrocytes, there are some that warn of a life-threatening event. They do not necessarily need to be examined by a hematologist, but clinical measures are required in any case. Of note is the detection of schizocytes and parasites. Laboratories have well-defined criteria and instructions for reporting morphologic changes in the notes to the differential microscopic blood count report. They can be of great use not only when a specific blood disorder is suspected, but also for a more comprehensive view of the disease process in an individual.

Keywords: blood smear examination, morphologic changes, differential blood count.

UVOD

Mikroskopski pregled krvnega razmaza je edini način, s katerim nedvomno prepoznamo morfološka odstopanja pri krvnih celicah. Z njim potrdimo prisotnost nezrelih ali morfološko spremenjenih celic oziroma ovržemo sum nanje. Preiskava je z laboratorijskega stališča delovno zahtevna in zamudna, predvsem pa zahteva specifična znanja in dolgoletne izkušnje. Zaradi precejšnje vloge subjektivne presoje je zlasti za laboratorije z majhnim številom zaposlenih in majhnim deležem patoloških krvnih slik precejšen izziv. Že v uvodu moramo izpostaviti, da podatke o tem, kaj, kdaj in kako poročamo o morfoloških spremembah v krvni sliki, predpisujejo mednarodna priporočila (1–3), na osnovi katerih smo pripravili tudi usklajena priporočila za slovenske laboratorije (4,5). Ker se ob pregledu krvnega razmaza v izvidih pojavljajo komentarji oziroma opombe, ki jih zdravnik težko poveže s kliničnimi znaki ali ne zna oceniti njihovega pomena, v prispevku skušamo odgovoriti, kdaj morfološka odstopanja zahtevajo takojšnje ukrepanje in kdaj so zgolj v pomoč pri širšem vpogledu v bolezensko dogajanje. To nikakor ne pomeni, da so nekatere opombe nepotrebne, ker ne doprinesejo k boljši obravnavi ali celo povzročajo zmedo. Pomembno je, da zdravniki razumejo, kakšna je naloga laboratorija pri prepoznavi morfoloških odstopanj, in da znajo presoditi, kdaj zahtevajo nadaljnjo specialistično obravnavo v smeri prepoznavanja krvne bolezni.

KAKO ZAZNAMO MORFOLOŠKA ODSTOPANJA V KRVNI SLIKI?

Na osnovi česa pravzaprav pridemo do mikroskopskega pregleda krvnega razmaza? Klinični znaki lahko zdravniku narekujejo, da mikroskopski pregled krvnega razmaza naroči vnaprej. V večini pa nadaljnji mikroskopski pregled narekujejo odstopanja v krvni sliki analizatorja in bi ga v takšnih primerih morali vselej opraviti v laboratoriju.

Če naredimo samo osnovno krvno sliko z določitvijo parametrov eritrocitne in trombocitne krvne slike ter levkocitov, potem morebitnih morfoloških odstopanj analizator sploh ne zazna. Zato je zelo pomembno, da z analizatorjem določimo tudi diferencialno krvno sliko, ker je verjetnost, da odstopanja spregledamo, zelo majhna. Hematološki analizatorji namreč le izjemoma ne zaznajo klinično pomembnih sprememb. Če pride do odstopanj v bolnikovi

krvni sliki, na odstopanja opozori programska oprema z dvema vrstama opozoril (*angl.* flag). Prva skupina so t. i. definitivna opozorila (npr. anemija, levkocitoza, trombocitopenija itd.), ki so neposredno vezana na številčna odstopanja v merjenih parametrih krvne slike. Pri teh opozorilih imamo običajno tudi možnost, da kot uporabniki določimo, pri katerih vrednostih parametrov krvne slike naj se opozorila pojavijo. Za zaznavo morfoloških odstopanj pa je pomembna druga vrsta opozoril, t. i. sumljiva opozorila. Ta opozorila hematološki analizatorji generirajo takrat, ko pride do kvalitativnih odstopanj v analiziranih populacijah krvnih celic oziroma do neskladij v merjenih parametrih. Sumljiva so zato, ker niso neposredno vezana na merjene količine, ampak temeljijo na odstopanjih od pričakovanih značilnosti populacij krvnih celic oziroma od njihovih značilnih parametrov. Sumljiva opozorila imajo praviloma zelo veliko občutljivost, medtem ko je njihova specifičnost v splošnem precej nižja. Zato večino teh opozoril uvrščamo v t. i. odločitvena merila, ki laboratoriju narekujejo, da z mikroskopskim pregledom krvnega razmaza preveri dejansko prisotnost morfoloških odstopanj, na katera opozarja analizator (6–8).

POMEMBNA MORFOLOŠKA ODSSTOPANJA V KRVNI SLIKI

Najprej moramo izpostaviti, da je mikroskopski pregled krvnega razmaza preiskava, ki jo napačno razumemo zgolj kot razvrščanje levkocitov v posamezne podskupine celic, in jo na kratko imenujemo kar DKS (diferencialna krvna slika). Njen obvezni del sta tudi ocena in ovrednotenje morfoloških odstopanj celic levkocitne, eritrocitne in trombocitne vrste (2,8). Celice levkocitne vrste razvrščamo glede na njihovo zrelost ter sistematično pregledamo in vrednotimo odstopanja v značilnostih jedra in citoplazme. Pri eritrocitni vrsti opazujemo spremembe oblike, velikosti in obarvanosti ter morebitne vključke in porazdelitev, pri trombocitih pa spremembe velikosti in granuliranost. Pomembna morfološka odstopanja, ki zahtevajo nadaljnjo hematološko obravnavo, večinoma najdemo v levkocitni vrsti, medtem ko gre pri spremembah v eritrocitni vrsti lahko tudi za odraz drugih bolezenskih dogajanj in ne nujno krvne bolezni. Raznolikost in pomen morfoloških sprememb sta najmanjša v trombocitni vrsti. Izpostaviti moramo, da oseba, ki ocenjuje krvni razmaz, poroča o vseh opaženih morfoloških odstopanjih. Ker vsaj na primarni zdravstveni ravni praviloma nima vpogleda v širši klinični kontekst, je pogled skozi okular in objektiv mikroskopa tisti, ki v celoti določa izvid.

Morfološke spremembe kot kritične najdbe

Pri pregledu morfološki sprememb v krvnem razmazu moramo začeti s tistimi, ki zahtevajo takojšnje klinično ukrepanje, saj je v okoliščinah, ko jih opazimo, neposredno ogroženo bolnikovo življenje (5,9,10). Teh najdb ni veliko in jih imenujemo kritične najdbe. Pri kritičnih najdbah ima laboratorij predpisano ravnanje, ki zahteva čim hitrejše obveščanje naročnika o najdbi in dokumentiranje postopka, da informacije zanesljivo ne spregledamo.

Blasti so lahko morfološko precej različni. Ne glede na to, ali ustrezajo opisom značilnih blastov ali jih označujejo dodatna morfološka odstopanja, jih v krvi zdravega posameznika ne najdemo. Ko jih je v krvi 20 % ali več, to zadošča za postavitev diagnoze akutne levkemije. Opozoriti moramo, da posamezne blaste v določenih fizioloških pogojih lahko najdemo tudi v krvi sicer zdravega človeka, a veliko večja verjetnost krvne bolezni v ozadju odtehta morebitno odvečno diagnosticiranje v izjemno redkih primerih. Zato laboratorijem priporočamo, da vsako najdbo blastov v krvni sliki obravnavajo kot kritično (4). Najdba blastov brez t. i. pomika v levo, ko med zreliimi celicami in blasti nastane levkemična vrzel (hiatus), je posebej opozorilna, ker gre najverjetneje za akutno levkemijo, a tudi ob hkratnem pojavljanju z drugimi

celicami mlajših zrelostnih stopenj (promielociti, mielociti, metamielociti) opozarjajo na resno krvno bolezen, ki zahteva nadaljnjo obravnavo. Prav tako so pri nadaljnji prepoznavi bolezni v pomoč dodatne morfološke spremembe (Auerjeve paličice, vključki, vakuole, spremembe oblike jedra). Na tovrstne morfološke najdbe vselej opozarjamo v opombah k izvidu.

Promielociti so za blastom druga predniška celica mieloične vrste in je v krvi zdravega človeka prav tako ni. Brez sklenjenega pomika v levo se skupaj z blasti ali brez njih pojavlja v krvni sliki bolnikov z akutno promielocitno levkemijo (APL), ki zaradi visoke smrtnosti ob časovnem zamiku zdravljenja zahteva nujno ukrepanje. Promielocitov je pri teh bolnikih včasih le malo, zato je vsaka najdba, predvsem v povezavi s pancitopenijo, zelo opozorilna. Promielociti, v katerih opazimo jedra v obliki peščenih ur ali številne granulacije, ki se zlivajo v Sultanina telesca, so specifična morfološka najdba pri APL. Zato so takšni opisi v komentarjih dodatno opozorilo, da gre za APL.

Plazmatke so najdba, ki jo pogosto prepoznamo v krvnem razmazu ob okužbah. Če jih je več kot 20 %, gre za plazmacelično levkemijo. Zaradi agresivnega poteka je potrebno hitro nadaljnje ukrepanje. Za maligno spremenjene plazmatke so značilne tudi morfološke spremembe citoplazme, kot so vključki, kristali in vakuole, na katere opozarjajo v opombah.

Shizociti so zaradi različnih razlogov mehansko poškodovani eritrociti. Če jih ob anemiji in trombocitopeniji najdemo več kot 1 %, zelo specifično opozarjajo na trombotično trombocitopenično purpuro. Glede na kritičnost stanja opozorila na shizocite ne vodijo nujno k hematologu, so pa v veliko pomoč pri pravilnem ukrepanju na urgenci oziroma pri obravnavi kritično prizadetih bolnikov.

Parazite, ki so bodisi znotrajcelični (npr. malarija v eritrocitih, erlihija v levkocitih) ali zunajcelični (bakterije v krvnem razmazu), vselej omenimo v opombah k izvidu krvne slike. Tudi to so najdbe, ki praviloma ne usmerjajo k hematologu.

Druge pomembne morfološke spremembe v levkocitni krvni sliki

Atipični limfociti so vsi limfociti, ki so morfološko spremenjeni, torej neznačilni. V Sloveniji smo se odločili, da bomo izraz atipični zadržali za limfocite, ki so maligno spremenjeni (4), medtem ko limfocite, ki so spremenjeni zaradi (predvsem virusnih) okužb, imenujemo reaktivni limfociti. Za laboratorijske delavce, ki ocenjujejo krvne razmaze, je razlikovanje med atipičnimi in reaktivno spremenjenimi limfociti ena težjih nalog. Tudi zato, ker je v ozadju pojava atipičnih limfocitov precej različnih novotvorb limfatične vrste B, T in NK, ki se kaže tudi kot izjemna raznovrstnost morfoloških odstopanj tako v velikosti kot tudi v strukturi jedra in citoplazme. Prav tako je velika raznovrstnost morfoloških oblik značilna za reaktivne limfocite. Na ravni osnovnega znanja citologije zadošča prepoznavanje značilnosti limfomskih celic in njihovo razvrščanje med atipične limfocite, izrazite morfološke posebnosti pa so navedene v opombah (npr. celice z dolgimi izrastki citoplazme). Bolje usposobljeni in izkušeni laboratorijski delavci lahko glede na morfološke posebnosti atipične limfocite natančneje razvrščajo (dlakaste celice, vilusni limfociti, prolimfociti itd.). Takšno natančno razvrščanje limfomskih celic glede na morfološke posebnosti zelo dobro usmeri diagnostično obravnavo bolnika. Za zdravnika je vsekakor pomembno, da poveže najdbo atipičnih limfocitov z morebitnimi kliničnimi značilnostmi limfoproliferativnih bolezni (npr. povečane bezgavke, vranica, nočno potenje itd.), kar narekuje nadaljnjo specialistično obravnavo.

Pri izobraževanju posameznikov za pregled krvnega razmaza je pri določenih morfoloških posebnostih izziv tudi razlikovanje med atipičnimi limfociti in blasti. Pride namreč lahko

do zamenjave, a jo z nadaljnjimi preiskavami lahko hitro razjasnimo. Ne glede na to, ali ima posameznik v krvnem razmazu blaste ali atipične limfocite, nedvomno sodi na nadaljnjo obravnavo k hematologu.

Ob številnih spremembah citoplazme in jedra levkocitov bi izpostavili hiposegmentacijo jedra in hipogranulacijo citoplazme nevtrofilcev. Ob sovpadanju tovrstnih morfoloških sprememb z vztrajanjem citopenij(e) v krvni sliki, je velika verjetnost, da gre pri bolniku za mielodisplastični sindrom.

Spremembe v eritrocitni in trombocitni krvni sliki

Raznovrstnost morfoloških sprememb v eritrocitni krvni sliki je velika, kvantifikacija sprememb pa je bolj zahtevna kot pri levkocitni vrsti. Zato so nekdaj uporabljali semikvantitativno, tristopenjsko ocenjevanje izrazitosti (blaga, zmerna, izrazita) ali številčnosti (posamezni, maloštevilni, številni) sprememb. Harmonizacija poročanja morfoloških sprememb v eritrocitni in trombocitni krvni sliki je vnesla nekaj pomembnih sprememb v njihovo poročanje v izvide (11). Predvsem se je dvignil prag za kakršnokoli poročanje, saj o večini morfoloških sprememb v eritrocitni populaciji in o najnižjih stopnjah (npr. posamezni akantociti, blaga hipokromija) praviloma ne poročamo več. Izkazalo se je namreč, da je prihajalo do pretiranega poročanja klinično povsem nepomembnih najdb. Tak primer so anemije zaradi pomanjkanja železa, pri katerih pogosto opazimo tudi morfološke spremembe eritrocitov. Številčne vrednosti za deleže posameznih morfoloških sprememb opredeljujejo posamezno semikvantitativno stopnjo. Da jih poročamo v izvidu, moramo na primer v razmazu opaziti vsaj 5 % akantocitov in kar 20 % akantocitov, da jih opredelimo kot številne. Tako visoke vrednosti so dokaj zanesljivo povezane z bolezenskim dogajanjem in so klinično pomembne. Omenjeno bo nedvomno pripomoglo k manjšemu številu opomb, povezanih z morfološkimi spremembami eritrocitne vrste, saj smo z mednarodnimi priporočili usklajena priporočila pripravili tudi za slovenske laboratorije (3). Razen že omenjenih shizocitov namreč pri nas v večini ne gre za najdbe, ki bi neposredno narekovala napotitev k specialistu hematologu.

ZAKLJUČEK

Prepoznavanje morfoloških sprememb krvnih celic je v veliki meri odvisno od znanja in subjektivne presoje posameznika, ki ocenjuje krvni razmaz. Strokovnjaki s področja laboratorijske hematologije so v zadnjem desetletju pripravili dobre podlage za objektivno vrednotenje najdb in harmonizacijo njihovega poročanja. Med poročanimi morfološkimi odstopanji nekatera narekujejo hitro ukrepanje, ker je neposredno ogroženo bolnikovo življenje, druge pa nadaljnje diagnosticiranje v smeri prepoznavanja krvne bolezni. Ker so opombe lahko v pomoč pri prepoznavanju drugih bolezenskih dogajanj, so morfološke najdbe, o katerih laboratoriji poročajo v opombah k izvidom diferencialne krvne slike, pomemben dodatek številčnim vrednostim diferencialne krvne slike in jih nikakor ne gre zanemariti ali prezreti.

LITERATURA

1. Buoro S, Da Rin G, Fanelli A, Lippi G. Harmonization of interpretative comments in laboratory hematology reporting: the recommendations of the Working Group on Diagnostic Hematology of the Italian Society of Clinical Chemistry and Clinical Molecular Biology (WGDH-SIBioC). *Clin Chem Lab Med* 2019;57: 66–77.
2. Palmer L, Briggs C, McFadden S, Zini G, Burthem J, Rozenberg G, et al. S.J. ICSH recommendations for the standardization of nomenclature and grading of peripheral blood cell morphological features. *Int J Lab Hematol* 2015;37:287–303.
3. Trimoreau F, Galois AC, Genevieve F, Bardet V, Cornet E, Hurst JP et al. Harmonisation of full blood count reports, recommendations of the French-speaking cellular haematology group (GFHC). *J Clin Pathol* 2017;70:395–402.
4. Berce K, Božnar Alič E, Podgornik H, Trampuš Bakija A, Žontar D. Priporočeni postopki za pregled krvnega razmaza. Ljubljana: SZKK, 2012.
5. Kritične vrednosti. Dosegljivo 19.9.2023 na URL: <https://www.szkkim.si/si/vsebinske/projekti-zdruzenja/delovne-skupine>.
6. Genevieve F, Galois AC, Mercier-Bataille D, Wagner-Ballon O, Trimoreau F, Fenneteau O et al. Smear microscopy revision: propositions by the GFHC. *Feuillets de Biologie* 2014;317:1–9.
7. Barens PW, S L McFadden, S J Machin, E Simson. The International Consensus Group for Hematology Review: Suggested Criteria for Action Following Automated CBC and WBC Differential Analysis. *Lab Hematol* 2005;11:83–90.
8. Gulati G, Song J, Florea AD, Gong J. Purpose and Criteria for Blood Smear Scan, Blood Smear Examination, and Blood Smear Review. *Ann Lab Med* 2013;33:1–7.
9. Keng TB, De La Salle B, Bourner G, Merino A, Han J-Y, Kawai Y, et al. Standardization of haematology critical results management in adults: an International Council for Standardization in Haematology, ICSH, survey and recommendations. *Int J Lab Hematol* 2016;38:457–71.
10. McFarlane A, Aslan B, Raby A, Bourner G, Padmore R. Critical values in hematology. *Int J Lab Hematol* 2015;37:36–43.
11. Constatino BT. Reporting and grading of abnormal red blood cell morphology. *Int J Lab Hematol* 2015;37:1–7.

KDAJ STA LEVKOPENIJA ALI LEVKOCITOZA NUJNI STANJI?

WHEN ARE LEUKOPENIA OR LEUKOCYTOSIS EMERGENCIES?

MATEVŽ ŠKERGET

IZVLEČEK

Levkocitoza in levkopenija sta med najpogostejšimi najdbami pri bolnikih z različnimi boleznimi ali poškodbami. Pogosto vzrok odkrijemo z natančno anamnezo, kliničnim pregledom in izvidom ročne diferencialne krvne slike. Ker je zdravljenje različno, moramo razlikovati med reaktivnimi spremembami in spremembami, ki so posledica krvne bolezni. V prispevku predstavljamo diagnostični pristop in pojasnjujemo, kdaj posumiti na krvno bolezen. Dodatno izpostavljamo tri redka nujna stanja – levkostazo, hipereozinofilni sindrom in agranulocitozo.

Ključne besede: krvna slika, levkopenija, levkocitoza, agranulocitoza, levkostaza, hipereozinofilni sindrom.

ABSTRACT

Leukocytosis and leukopenia are among the most common findings in patients with various illnesses or injuries. Often a detailed medical history, clinical examination, and blood smear examination can identify the cause. It is necessary to distinguish reactive changes from those resulting from a blood disorder, as the treatment approaches differ. In this article, we will present the approach to diagnosis and when to suspect a blood disorder. Additionally, three rare urgent conditions are highlighted: leukostasis, hypereosinophilic syndrome, and agranulocytosis.

Keywords: Blood cell count, leukopenia, leukocytosis, agranulocytosis, leukostasis, hypereosinophilic syndrome.

UVOD

Levkocitoza je pri odraslih opredeljena kot povečano število levkocitov nad $11 \times 10^9/l$ in je lahko posledica reaktivnega povečanja ali maligne krvne bolezni (1,2,3). Večina nevtrofilcev je shranjenih v kostnem mozgu ali marginaliziranih ob žilnih stenah. Do reaktivne levkocitoze pride zaradi demarginalizacije nevtrofilcev, povečanega izplavljanja iz kostnega mozga in povečane tvorbe v kostnem mozgu zaradi okužbe, vnetja, uporabe določenih zdravil in ob stresu, na primer kirurškem posegu, večji poškodbi, akutnem miokardnem infarktu in hudi krvavitvi. Pri levkocitozi nad $50 \times 10^9/l$, če ni posledica krvne bolezni, govorimo o levkemoidni reakciji (3). Pojavi se večinoma pri okužbah s hudim potekom in pri okužbi s povzročiteljem *Clostridium difficile*. Levkocitoza nad $100 \times 10^9/l$ je v večinoma posledica krvne bolezni (3). Pomembno je razlikovati med reaktivno levkocitozo in krvno boleznijo, predvsem akutno levkemijo.

Za uspešno opredelitev levkocitoze sta potrebna natančna anamneza in klinični pregled. Na diferencialno diagnozo vplivajo bolnikova starost, povišana telesna temperatura, hujšanje, kožne spremembe, prisotnost krvavitev, znaki okužbe in prisotnost povečanih bezgavk in/ali drugih organov (2,3).

Pri opredelitvi levkocitoze je ob avtomatski diferencialni krvni sliki pomembna predvsem ročna diferencialna krvna slika razmaza venske krvi. Večina modernih hematoloških analizatorjev opravi vsaj petvrstno diferencialno krvno sliko, tj. nevtrofilci, eozinofilci, bazofilci, limfociti in monociti. Pri ročnem pregledu ocenimo delež nezrelih oblik in prisotnost morebitnih blastnih celic. Dodatno ocenimo citološke nenormalnosti nevtrofilne vrste. Toksične granulacije in Döhlejeva telesa so prisotni pri reaktivnih spremembah, hipogranulirani nevtrofilci s pelgeroidno spremenjenimi jedri pa so pogostejše znak maligne krvne bolezni (2,4). Pri oceni levkocitoze moramo zmeraj upoštevati tudi druge spremembe v krvi, na primer morebitno prisotnost hude anemije ali trombocitopenije. Spremembe v več celičnih vrstah so pogostejše posledica krvne bolezni kot reaktivnega izvora. Pri okužbah v venski krvi zasledimo pomik v levo. Ob segmentiranih in paličastih nevtrofilcih najdemo tudi metamielocite in mielocite (1,2). Pogosto je pri takšnem pomiku v levo okužba klinično jasna. Če v venski krvi zasledimo zvezni pomik do blastov, zlasti ob odsotnosti jasnih kliničnih znakov okužbe, moramo pomisliti na kronično mieloično levkemijo. Prisotnost blastov brez zveznega pomika je značilna za akutno levkemijo. Prisotna je lahko levkocitoza ali levkopenija, pogosto pa imajo bolniki tudi anemijo in hudo trombocitopenijo. Pozorni moramo biti zlasti na povečano število bazofilcev, ki jih je pri zdravem človeku v venski krvi zelo malo ali jih pri ročnem pregledu razmaza sploh ne najdemo. Reaktivni razlogi za bazofilijo so redki, pri povečanju nad 3 % pa moramo pomisliti na kronične mieloproliferativne bolezni (3). Do porasta eozinofilcev pride pogosto pri okužbi s paraziti in pri alergijskih reakcijah na zdravila. Pri vrednosti eozinofilcev nad $5 \times 10^9/l$, gre bolj verjetno za krvno bolezen (5). Pri reaktivni limfocitozi pogosto najdemo raznoliko pleomorfno populacijo zrelih limfocitov. V izvidu takšne limfocite imenujemo reaktivni limfociti. Prisotnost homogene populacije spremenjenih limfocitov, ki jih imenujemo atipični limfociti, kaže na levkemizirani limfom (2,4). Izjema je kronična limfocitna levkemija, pri kateri teh celic zgolj s pregledom razmaza pogosto ne moremo razlikovati od zrelih malih limfocitov. Tu pogosto najdemo številne razpadle celice, t. i. Gumprechtove sence (4).

Tabela 1. Razlogi za reaktivno nevtrofilijo.

Okužba
Reaktivna nevtrofilija ob stresu (opekline, poškodba, večje krvavitve)
Kronično vnetje (revmatske bolezni, vnetna črevesna bolezen)
Vpliv zdravil (kortikosteroidi, adrenalin, G-CSF)
Drugo (debelost, kajenje)
Splenektomija
Povečano delovanje kostnega mozga (hemolitična anemija, imunska trombocitopenična purpura)

Tabela 2. Razlogi za reaktivno limfocitozo.

Virusne okužbe (EBV, CMV, gripa)
Bakterijske okužbe (tuberkuloza, bruceloza, sifilis)
Toksoplazma
Avtoimunske bolezni
Endokrine bolezni (Addisonova bolezen, hipertiroza)
Stres (večja poškodba, miokardni infarkt)

Levkopenija je večinoma posledica nevtropenije in limfopenije. Nevtropenija je pogosta najdba in je prisotna pri 1 % krvnih slik. Tveganje okužbe je odvisno od celotnega števila nevtrofilcev v telesu. Pri zdravem človeku je v venski krvi v določenem trenutku zgolj 5 % vseh nevtrofilcev, saj je večina nevtrofilcev shranjena v kostnem mozgu ali marginalizirana ob žilni steni (1,6). Bolniki s kronično nevtropenijo zato pogosto nimajo okužb. Zaloga nevtrofilcev je pomembno zmanjšana pri bolnikih s krvnimi boleznimi in po zdravljenju s citostatiki, pri katerem vrednost nevtrofilcev pod $0,5 \times 10^9/l$ pomeni pomembno tveganje bakterijskih okužb (6). V ospredju so predvsem okužbe s po Gramu negativnimi bakterijami in stafilokoki. Pri dalj časa trajajoči nevtropeniji pri bolnikih s krvnimi boleznimi ali po zdravljenju s citostatiki so prisotne tudi invazivne glivične okužbe.

Tabela 3. Najpogostejši razlogi za nevtropenijo pri odraslih bolnikih.

Idiosinkratske reakcije na zdravila
Okužbe
Krvne novotvorbe
Zdravljenje s citostatiki
Avtoimunska nevtropenija ob revmatskih boleznih
Kronična benigna nevtropenija

Pri obravnavi nevtropenije moramo razlikovati med reaktivnimi spremembami, ki so posledica učinkovanja zdravil, okužb ali pridruženih revmatskih bolezni, in primarno krvno novotvorbo. Postavitev pravilne diagnoze zahteva natančno anamnezo in podatke o prejemanju zdravil, morebitni uvedbi novih zdravil ali povečanju odmerkov obstoječih zdravil. Pri reaktivnih spremembah je nevtropenija pogosto edina sprememba v krvni sliki (6), nasprotno pa pri krvnih novotvorbah ob nevtropeniji v krvni sliki opazimo tudi druge spremembe. Čeprav je ročna diferencialna krvna slika ob levkopeniji težavna, lahko pri krvnih boleznih vidimo hipogranulirane nevtrofilce in pelgeroidno spremenjena jedra (4). Prisotnost blastnih celic kaže na akutno levkemijo. Bolniki z akutno promielocitno levkemijo imajo ob diagnozi pogosto pancitopenijo. Na bolezen moramo pomisliti pri povečanem številu promielocitov, zlasti pri odsotnosti pomika v levo. Za bolezen je značilna izrazita diseminirana intravaskularna koagulacija in brez hitrega ukrepanja je zgodnja umrljivost 10–30 % (7). V pomoč so tudi druge spremembe v krvni sliki. Pri mielofibrozi, mielodisplastičnem sindromu in nekaterih oblikah akutne levkemije lahko v venski krvi najdemo eritroblaste in spremenjene eritrocite v obliki kaplje, tj. dakrocite (4). Pri bolnikih z jetrno ali ledvično okvaro lahko najdemo eritrocite s številnimi izrastki na površini citoplazme – ehinocite (4). Diagnostični pristop je odvisen od bolnikove prizadetosti. Nepojasnjena nevtropenija pod $0,5 \times 10^9/l$, ki jo spremljajo povišana telesna temperatura in/ali drugi znaki okužbe, obravnavamo podobno kot febrilno nevtropenijo po zdravljenju s citostatiki (6). Bolnik potrebuje bolnišnično obravnavo in antibiotično zdravljenje širokega razpona. Pri naključno ugotovljeni nevtropeniji lahko diagnosticiranje poteka ambulantno. Če s preiskavami in anamnezo ne odkrijemo jasnega razloga za nevtropenijo ali so prisotne spremembe v več celičnih linijah, je potreben pregled pri hematologu (6).

Limfopenija je lahko primarna v sklopu različnih prirojenih imunskih pomanjkljivosti, na primer hude kombinirane imunske pomanjkljivosti. Večina teh bolezni se klinično izrazi že v zgodnjem otroštvu. Redkeje lahko v zgodnji odrasli dobi odkrijemo navadno spremenljivo imunsko pomanjkljivost. Pri odraslih je bolj pogosta sekundarna limfopenija, ki se pojavi zaradi zmanjšane proizvodnje limfocitov, povečanega uničenja ali prerazporeditve limfocitov iz krvi v druga limfna tkiva. Pojavi se pri bolnikih po bakterijski ali glivični sepsi, po virusni okužbi, kirurških posegih, rakavih boleznih in po zdravljenju s kortikosteroidi (8). V večini

primerov v 6 mesecih izzveni. Pri obravnavi bolnikov je v ospredju natančna anamneza. Zanimajo nas pogoste predhodne okužbe zgornjih dihal, ki lahko pojasnijo vzrok limfopenije ali so znak prirojene imunske pomanjkljivosti. Pozorni smo na klinične znake avtoimunskih bolezni, splošnih simptomov pri rakavih boleznih ali limfomu, prisotnost povečanih bezgavk in anamnezo prejetanja kortikosteroidov ali drugih imunosupresivnih zdravil. Vedno moramo pomisliti na okužbo z virusom HIV. Pri starejših bolnikih je blaga limfopenija nad $0,5 \times 10^9/l$ lahko normalna, zato ob odsotnosti splošnih simptomov in okužb dodatno diagnosticiranje ni potrebno (8).

Bolniki z dolgotrajno hudo limfopenijo pod $0,5 \times 10^9/l$ imajo večje tveganje oportunističnih okužb. Pogostejše so pljučnica zaradi okužbe s povzročiteljem Pnevmonocistis jirovecii, kandidiaza požiralnika in sistemska okužba z virusom CMV (8). Nujnih stanj, povezanih z akutno limfopenijo, praktično ni.

LEVKOSTAZA

Levkostaza je nujno stanje, ki je posledica zmanjšane pretoka krvi po malih žilah in posledične prizadetosti organov. Nastane zaradi povečanega števila levkocitov v venski krvi, večinoma pri vrednostih nad $100 \times 10^9/l$ (9). Na pretok krvi bolj kot število celic vplivajo njihova velikost, oblika in deformibilnost, zato se pogosteje pojavi pri akutni mieloični levkemiji in pri 10–30 % bolnikov z akutno T-limfoblastno levkemijo. Pri kronični mieloični levkemiji in kronični limfocitni levkemiji večino celic v venski krvi predstavljajo mali zreli nevtrofilci oziroma limfociti, zato se levkostaza pojavi izjemoma in pri izjemno povečanem številu levkocitov $> 700\text{--}1000 \times 10^9/l$ (9). V ospredju sta prizadetost osrednjega živčnega sistema z motnjami vida in glavobolom ter prizadetost pljuč s težko sapo in hipoksemijo. Na rentgenski sliki prsnega koša vidimo poudarjena intersticijska slika, kar ob nepoznavanju krvne slike lahko zamenjamo za srčno popuščanje in neustrezno zdravimo z diuretikom. Bolniki pogosto umrejo zaradi nenadne krvavitve v osrednji živčni sistem ali usodne organske hipoksemije.

Podporno zdravljenje je usmerjeno k zagotavljanju ustreznega pretoka krvi. Ob rednih kliničnih in slikovnih preiskavah poskušamo z infuzijami glukosaliničnih razopin zagotoviti ustrezen znotrajžilni volumen (9). Za transfuzijo koncentriranih eritrocitov se odločimo izjemoma, tj. pri zelo hudi anemiji, saj transfuzija dodatno poveča viskoznost krvi (9). Diuretiki zmanjšajo znotrajžilni volumen na račun vode in prav tako povečajo viskoznost krvi. Število levkocitov zmanjšamo s citostatiki in morebitno citaferezo.

Pri bolnikih z akutnimi levkemijami in levkostazo so poseben izziv tudi laboratorijske preiskave (10). Zaradi povečane presnove blastnih celic v epruveti ali njihovega razpada pogosto izmerimo lažne vrednosti, na primer izrazito lažno hiperkalemijo ali hipokalemijo. Ko je mogoče, poskušamo skrajšati pot krvi od bolnika do naprave oziroma uporabiti obposteljne preiskave iz polne krvi (*angl.* point-of-care, POC). Plinska analiza arterijske krvi pogosto pokaže lažno nižjo oksigenacijo, zato pogosteje uporabimo pulzno oksimetrijo (10).

HIPEREOZINOFILNI SINDROM

Hipereozinofilni sindrom je skupina redkih bolezni, za katere sta značilna povečano število eozinofilcev v venski krvi nad $1,5 \times 10^9/l$ in pridružena poškodba organov (5). Ta je posledica infiltracije tkiv z eozinofilci in sproščanja mediatorjev iz njihovih granul. Stopnja poškodbe torej ni neposredno povezana z ravni eozinofilije. Pri bolnikih z razvito klinično sliko je vrednost eozinofilcev večinoma nad $5 \times 10^9/l$, pogosto celo nad $10 \times 10^9/l$. Bolniki imajo lahko

kožne spremembe, težko sapo z vidnimi infiltrati na slikovnih preiskavah, gastrointestinalno prizadetost z driskami in srčno prizadetost. Ta se najpogosteje kaže z znaki srčnega popuščanja, mitralno insuficienco in trombotom levega ventrikla. Razdelitev hipereozinofilnega sindroma Svetovne zdravstvene organizacije in strokovnih združenj se zaradi nedorečenih meril razlikuje in presega namen tega prispevka. Pri prizadetem bolniku pogosto ni časa za natančno laboratorijsko diagnosticiranje. Pred zdravljenjem poskušamo določiti vsaj celotno krvno sliko z ročno diferencialno krvno sliko, celotno biokemijo z NT-proBNP in tropoinom in raven IgE, opraviti elektrokardiografijo in ultrazvočno preiskavo srca, določiti vrednost serumske triptaze in vitamina B12, pregledati blato in opraviti serologijo na morebitne okužbe s paraziti. Pomisliti moramo tudi na eozinofilno granulomatozo s poliangiitisom in strongiloidozo. Pri slednji lahko namreč zdravljenje s koritokosteroidi povzroči tudi življenje ogrožajoč sindrom hiperinfekcije in razsejane bolezni, zato moramo pred zdravljenjem ob sumljivi anamnezi oceniti smiselnost izkustvenega zdravljenja z antiparazitikom. Zdravimo z metilprednizolonom v odmerku 1 mg/kg telesne teže (5). Pogosto pomembno znižanje števila eozinofilcev nastopi že v 24 urah po uvedbi zdravljenja. Pri bolnikih z eozinofilno granulomatozo s poliangiitisom so včasih potrebni večji odmerki kortikosteroidov in dodatno imunosupresivno zdravljenje, na primer s ciklofosfamidom. Umrljivost zaradi hipereozinofilnega sindroma je približno 10 %, a lahko v posamezni podskupini bolnikov doseže tudi 30 % (11). Razloga smrti sta v večini prizadetost srca in okužba.

AGRANULOCITOZA

Agranulocitozo delimo na dedno in pridobljeno. Dedna agranulocitoza je izjemno redka in se pokaže v prvih letih življenja, pridobljena bolezen pa se pojavi po izpostavljenosti zdravilom, pri avtoimunskih boleznih in po okužbah. Najpogosteje v bolnišnici srečamo agranulocitozo po zdravljenju. Za postavitve diagnoze sta potrebna absolutno število nevtrofilcev $< 0,1 \times 10^9/l$ in natančna anamneza nedavno uvedenega zdravila (12). Z agranulocitozo povezana zdravila so metamazol, klopazapin, naproksen, propiltiouracil, cefalosporini in vankomicin (13). Ob sumu na agranulocitozo moramo nemudoma ukiniti nedavno uvedena zdravila in jih po potrebi nadomestiti z drugimi zdravili. Danes bolniki med zdravljenjem v bolnišnici prejeto številna zdravila hkrati, zato je odločitev o ukinitvi ali nadomestitvi zdravila pogosto izjemno težavna. Dodatno bolnikom predpišemo rastni dejavnik G-CSF, antibiotično zaščito in ob okužbi antibiotično zdravljenje širokega razpona (14). Do porasta nevtrofilcev pride v večini po 9 dneh. Umrljivost zaradi agranulocitoze se je zadnja leta zaradi boljšega podpornega zdravljenja zmanjšala na 5 % (14).

LITERATURA

1. Zon RL, Berliner N. How I manage inpatient consultations for quantitative neutrophil abnormalities in adults. *Blood* 2023;142:786–93.
2. George TI. Malignant or benign leukocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:475–84.
3. Riley LK, Rupert J. Evaluation of Patients with Leukocytosis. *Am Fam Phys* 2015;92:1004–11.
4. Podgornik H, Pretnar J, Černelč P. Atlas krvnih celic. Ljubljana: Slovensko društvo za hematookološko diagnostiko; 2013.
5. Klion A. Hypereosinophilic syndrome: approach to treatment in the era of precision medicine. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018;2018:326–31.
6. Donadieu J, Frenz S, Merz L, Sicre De Fontbrune F, Rotulo GA, Beaupain B et al. Chronic neutropenia: how best to assess severity and approach management? *Expert Rev Hematol* 2021:945–60.
7. Österroos A, Maia T, Eriksson A, Jädersten M, Lazarevic V, Wennström L, et al. A risk score based on real-world data to predict early death in acute promyelocytic leukemia. *Haematologica* 2022;107:1528–37.
8. Brass D, McKay P, Scott F. Investigating an incidental finding of lymphopenia. *BMJ* 2014;348:g1721.
9. Macaron W, Sargsyan Z, Short NJ. Hyperleukocytosis and leukostasis in acute and chronic leukemias. *Leuk Lymphoma* 2022;63:1780–91.
10. Malek T, Chen L. Spurious Laboratory Values in Patients With Leukocytosis. *Crit Care Nurs Q* 2019;42:44–6.
11. Requena G, van den Bosch J, Akuthota P, Kovalszki A, Steinfeld J, Kwon N at all. Clinical Profile and Treatment in Hypereosinophilic Syndrome Variants: A Pragmatic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10:2125–34.
12. Sedhai YR, Lamichhane A, Gupta V. Agranulocytosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Dosegljivo 16.9.2023 na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559275/>.
13. Rattay B, Benndorf RA. Drug-Induced Idiosyncratic Agranulocytosis - Infrequent but Dangerous. *Front Pharmacol* 2021;12:727717.
14. Curtis BR. Non-chemotherapy drug-induced neutropenia: key points to manage the challenges. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017:187–93.

HEMATOLOŠKA INTENZIVNA ENOTA – ZAKAJ JO POTREBUJEMO IN ZAKAJ JE NE DAMO?

INTENSIVE CARE UNIT IN THE HEMATOLOGY DEPARTMENT - WHY DO WE NEED IT AND WHY DON'T WE GIVE IT?

KARLA RENER

IZVLEČEK

Intenzivna enota na kliničnem oddelku za hematologijo (KOH) je povsem nov koncept hematološkega oddelka. Je ideja nekdanjega predstojnika prof. dr. Petra Černelča, dr. med., ki je v viziji prihodnjega razvoja hematologije predvidel potrebo po takojšnjem zdravljenju zapletov, povezanih s specifičnim zdravljenjem krvnih bolezni. Zdravljenja z visokodoznimi kemoterapijami, presaditvami krvotvornih matičnih celic in sodobnimi imunoterapijami v obliki CAR-T celičnih terapij ali bispecifičnih protiteles nedvomno zahtevajo učinkovit nadzor in hitro zdravljenje zapletov. Za slednje je razpoložljivost intenzivne enote celo pogoj, saj citokinska nevihta (CRS) in z imunskimi efektorskimi celicami povzročena nevrotoksičnost (ICANS) zahtevata skrben hemodinamski, respiratorni in nevrološki nadzor ter hitro ukrepanje. Hkrati izboljšujemo tudi vse oblike podpornega zdravljenja, ki ga potrebujejo zlasti krhki bolniki. Boljši izid zdravljenja omogočamo tudi bolnikom, ki glede na naravo hematološke bolezni in pridruženih zdravstvenih težav niso kandidati za bolj invazivno ukrepanje. V intenzivni enoti hematološke klinike zdravimo z vsemi ukrepi do potrebe po intubaciji in mehanskem predihavanju. Bolnika, ki potrebuje intubacijo in mehansko predihavanje glede na vzrok poslabšanja premostimo v intenzivno enoto interne klinike, infekcijske klinike ali nevrološke klinike.

Ključne besede: intenzivna enota, hematološki bolnik, zdravljenje.

ABSTRACT

Intensive care unit at the Clinical Department of Hematology (KOH) is an entirely new concept within the department. It was an idea of the former head of the department, Prof. Dr. Peter Černelč, MD, who, in his vision of the future development of hematology, foresaw the need for immediate treatment of complications related to the specific treatment of blood diseases. Treatments with high-dose chemotherapies, haematopoietic stem cell transplants and modern immunotherapies in the form of CAR-T cell therapies or bispecific antibodies undoubtedly require effective monitoring and rapid treatment of complications. The availability of an intensive care unit is even a prerequisite for the latter, as the development of a cytokine releasing syndrome (CRS) or neurotoxicity caused by immune

effector cells (ICANS) requires careful hemodynamic, respiratory, and neurological monitoring and prompt intervention. Simultaneously, we are also improving all forms of supportive treatment, particularly necessary for fragile patients. We enable better treatment outcomes even for patients who, based on the nature of their hematological disease and associated health problems, are not candidates for more invasive interventions. In the ICU of the haematology department, we treat with all measures up to the need for intubation and mechanical ventilation. Patients requiring intubation and mechanical ventilation are transferred to the ICU of the Department of Internal Medicine, the Department of Infectious Diseases or the Department of Neurology, depending on the cause of the deterioration.

Keywords: intensive care unit, hematological patient, treatment.

UVOD

Umrljivost bolnikov s hematološkimi malignomi, ki so bili sprejeti v enoto intenzivne terapije, je bila nekdanje zelo visoka. Temu sta botrovali resnost bolezni in izrazita dovzetnost za kritične zaplete, zlasti za okužbe.¹ Število bolnikov, ki jih dandanes zdravimo zaradi malignih bolezni, se povečuje. Zaradi staranja prebivalstva se pojavnost (incidenca) malignomov povečuje, njihovo prepoznavanje je hitrejše in v zgodnejši fazi, ko je zdravljenje bolj uspešno. Uporabljamo sodobne načine zdravljenja, ki so bolj učinkoviti in omogočajo daljše preživetje. Tako zdravimo vse več bolnikov, ki so starejši in imajo več spremljajočih kroničnih bolezni. Zaradi uporabe intenzivnejših oblik zdravljenja se povečuje tudi število bolnikov s kritičnimi zapleti.^{2,3} Ker ti bolniki potrebujejo skrbno spremljanje življenjskih funkcij in po potrebi podporo odpovedujočim organom, jih premeščamo v enote intenzivnega zdravljenja. Da bi izboljšali oskrbo naših bolnikov, smo na Kliničnem oddelku za hematologijo (KOH) Interne klinike UKC Ljubljana leta 2015 v novih prostorih uredili enoto za intenzivni nadzor in zdravljenje s štirimi posteljami. Bolnike premeščamo v to enoto, ko potrebujejo zdravljenje z inotropno in vazopresorno podporo, ob dihalni odpovedi s potrebo po neinvazivni mehanski podpori dihanja. Omogočamo invaziven hemodinamski nadzor, obposteljno utrazvočno diagnosticiranje in bronhoskopsko diagnosticiranje. V nadaljevanju predstavljamo podatke obravnav za leto 2019.

OBRAVANAVA HEMATOLOŠKIH BOLNIKOV S KRITIČNIMI POSLABŠANJI V LETU 2019

Za vpogled v delovanje intenzivne enote na KOH predstavljamo podatke iz leta 2019, saj je v delovanje našega oddelka posegla bolezen covid-19 s prerazporeditvijo osebja na covid oddelke, okrnila transplantacijsko dejavnost in prehodno povzročila zaprtje intenzivne enote. V letu 2019 smo v intenzivni enoti obravnavali 60 bolnikov z akutnimi poslabšanji oz. stanji, ki so zahtevala intenzivno zdravljenje in skrbno spremljanje vitalnih funkcij. Povprečno trajanje intenzivnega spremljanja je bilo 4,5 dneva, mediana 4,0 dni (1–17 dni). Povprečna starost bolnikov je bila 56,5 leta ($\pm$ 19,1 leta), 63 % je bilo moških in 37 % žensk. Polovico, tj. 30 bolnikov, smo premestili s hematološkega oddelka, 16 bolnikov (27 %) smo sprejeli neposredno z ambulantne obravnave (5 bolnikov iz hematološke ambulante, 11 bolnikov z internistične prve pomoči), 6 bolnikov pa iz intenzivnih enot (tri iz Respiratornega centra Infekcijske klinike (RC), dva s Kliničnega oddelka za intenzivno interno medicino (KOIM), enega z Oddelka za intenzivno nevrološko terapijo). Dva bolnika sta bila premeščena z internističnega oddelka UKC Ljubljana in šest bolnikov iz drugih bolnišnic v Sloveniji.

Bolniki so imeli sledeče hematološke bolezni: akutno mieloično levkemijo 16 bolnikov, diseminirani plazmocitom 11 bolnikov, mielodisplastični sindrom 7 bolnikov, akutno limfoblastno levkemijo 4 bolniki, kronično limfatično levkemijo 5 bolnikov, ne-Hodgkinov limfom 5 bolnikov, Hodgkinov limfom 3 bolniki, hemofagocitni sindrom 3 bolniki, kronično mieloično levkemijo 2 bolnika, dlakastocelično levkemijo en bolnik, trombotično trombocitopenično purpuro (TTP) en bolnik ter po en bolnik mielofibrozo in aplastično anemijo. Bolniki so bili sprejeti v intenzivno enoto zaradi sepse (32 %), pljučnice (11 %), druge vrste pljučne prizadetosti (bronhitis, hemoptoa, sindrom ATRA (*angl.* all-trans retinoic acid syndrome), levkostaze, sindroma ugnezdenja, kronične organizirajoče pljučnice) (6 %), srčnega popuščanja ali motenj srčnega ritma (6 %) in drugih razlogov (TTP, CRS, sindrom tumorske lize, krvavitev v prebavila, epileptični status)(45 %).

Vodilne organske odpovedi so se kazale s hipotenzijo (32 %), respiracijsko insuficienco (19 %), srčnim popuščanjem (5 %), motnjo zavesti (4 %), jetrno odpovedjo (1 %) in motnjo hemo-staze (1 %). Arterijsko linijo za invazivno spremljanje krvnega tlaka je imelo 31 bolnikov (51 %). Vazoaktivno podporo z noradrenalinom je potrebovalo 25 bolnikov (41 %) v povprečnem odmerku 0,17 u/kg/min (0,10–0,40 u/kg/min) v povprečnem trajanju 2,4 dneva. Trinajst bolnikov je potrebovalo podporo dihanju, desetkrat v obliki visokopretočne nosne oksigenacije (*angl.* high-flow nasal oxygenation, HFNO) in šestkrat v obliki neinvazivnega mehanskega predihavanja (*angl.* non-invasive mechanical ventilation, NIMV).

Sedem bolnikov (12 %) je umrlo, pet bolnikov smo zaradi potrebe po bolj intenzivnem zdravljenju premestili v intenzivno enoto višje stopnje (RC, KOIIM), 48 bolnikov pa je v izboljšanem stanju nadaljevalo zdravljenje na KOH. Vsi bolniki, ki so umrli, so imeli hkratno hematološko bolezen brez upanja na izboljšanje, zato zdravljenja nismo intenzivirali, ampak smo izvajali le simptomatske ukrepe. Umrljivost naših hematoloških bolnikov je v primerjavi z objavami v literaturi nižja oziroma podobna. 4,5

RAZPRAVLJANJE

Klinični oddelek za hematologijo (KOH) je referenčni center za intenzivno zdravljenje akutnih levkemij in edini center v Sloveniji, kjer opravljamo presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC) pri odraslih bolnikih, CAR-T celično terapijo in v zadnjem letu tudi imunoterapijo z bispecifičnimi protitelesi. Zaradi bolezni krvotvornih organov ima večina naših bolnikov visoko tveganje okužbe, anemije ali krvavitve. Bolnike lahko ogrožajo tudi levkostaza, sindrom tumorskega razpada in sindrom diseminirane intravaskularne koagulacije ter dihalna odpoved ali srčno popuščanje zaradi neželenega učinka kemoterapije. Pri bolnikih po PKMC lahko pride do pnevmonitisa ob nastopu delovanja presadka, difuzne alveolne krvavitve, sindroma idiopatske pljučnice, venookluzivne bolezni ali različnih oblik reakcije presadka proti gostitelju (GVHD). Z zgodnjo prepoznavo uspemo večino teh stanj z ukrepanjem omejiti in tudi preprečiti razvoj organskih odpovedi, v težjih primerih pa moramo bolnika premestiti v intenzivno enoto. Pri bolnikih, ki se zdravijo s CAR-T celično terapijo in bispecifičnimi protitelesi, se lahko razvija citokinska nevihta (*angl.* cytokine release syndrom, CRS) in z imunskimi efektorskimi celicami povzročena nevrotoksičnost (*angl.* immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS). Oba zapleta zahtevata obravnavo v intenzivni enoti ter skrben nadzor in hitro terapevtsko ukrepanje.

Z uvedbo intenzivne enote na KOH kritično bolnim hematološkim bolnikom omogočamo boljši nadzor nad zdravljenjem. Neposredno in neprekinjeno nadzorujemo vitalne znake,

elektrokardiogram in pulzno oksimetrijo, po potrebi invazivno merimo arterijski tlak in tlak v trebušni votlini ter vodimo bilanco tekočin. Pri dihalni odpovedi omogočamo podporo z vsemi oblikami neinvazivnega mehanskega predihavanja. Na voljo imamo ročni analizator za nujne obposteljne preiskave krvi in ultrazvočno napravo za oceno delovanja srčno-žilnega sistema in diagnosticiranje zapletov v prsni votlini, trebuhu in ožilju. Pri bolnikih s pljučnicami opravimo bronhoskopski odvzem kužnin. Na ta način zagotavljamo potreben nadzor nad bolezenskim stanjem bolnikov s kritičnimi poslabšanji in omogočamo bistveno bolj intenziven in učinkovit pristop k zdravljenju.

ZAKLJUČEK

Glede na lastne rezultate izidov zdravljenja najtežjih hematoloških bolnikov ocenjujemo, da smo na kliničnem oddelku za hematologijo z uvedbo enote za intenzivni nadzor in zdravljenje bistveno izboljšali kakovost oskrbe bolnikov z najtežjim potekom bolezni. Zmanjšali smo potrebo po premeščanju bolnikov v intenzivne enote višje stopnje. Rezultati preživetja bolnikov s hematološkimi malignomi, ki so bili sprejeti v enoto intenzivne terapije, so pretežno odvisni od funkcionalnega stanja in pridruženih bolezni. Za bolezen specifične prognostične lestvice so lahko v pomoč pri prepoznavanju bolnikov, ki jim sprejem v enoto intenzivne terapije koristi. Vsekakor pa je ključno, da bomo v prihodnje uspeli ohranjati tako visoko stopnjo obravnave hematoloških bolnikov, kot jo nudi dodatna obravnava v intenzivni enoti. Upamo, da kadrovske stiske, ki smo jih doživeli v času epidemije bolezni covid-19, ne bodo ponovno krojile delovanja te enote.

S tem prispevkom hkrati izkazujemo spoštovanje zaslužnemu profesorju Univerze v Ljubljani prof. dr. Petru Černelču, dr. med., ki je z vizijo sodobnega oddelka za hematologijo z enoto intenzivne terapije in konceptom multidisciplinarne obravnave bolnikov omogočil pomembno izboljšanje ravni obravnave hematoloških bolnikov v Sloveniji.

LITERATURA

1. de Vries VA, Müller MCA, Arbous MS, Biemond BJ, Blijlevens NMA, Kusadasi N, et al; HEMA-ICU Study Group. Long-Term Outcome of Patients With a Hematologic Malignancy and Multiple Organ Failure Admitted at the Intensive Care. *Crit Care Med* 2019;47:e120–e128.
2. Azoulay E, Pène F, Darmon M, Lengliné E, Benoit D, Soares M, et al. Managing critically ill hematology patients: Time to think differently. *Blood Rev* 2015;29:359–67.
3. Kostakou E, Rovina N, Kyriakopoulou M, Koulouris NG, Koutsoukou A. Critically ill cancer patient in intensive care unit: issues that arise. *J Crit Care* 2014;29:817–22.
4. Namendys-Silva SA, González-Herrera MQ, García-Guillén FJ, Texcocano-Becerra J, Herrera-Gómez A. Outcome of critically ill patients with hematological malignancies. *Ann Hematol* 2013; 92:699–705.
5. Rawson JL, Fagan FM, Burrough GC, Tang HM, Cuncannon MA, Ellem KL; Enjeti AK. Intensive care unit outcomes in patients with hematological malignancy. *Blood Science* 2020;2:33–7.



KARDIO- VASKULARNA MEDICINA

I.4

NAPOTITEV K INTERNISTU KARDIOLOGU: ODPRTO OVALNO OKNO

PATENT FORAMEN OVALE - REFERRAL TO THE CARDIOLOGIST

JURE DOLENC¹, KATJA PROKŠELJ^{1,2}

IZVLEČEK

Odrpto ovalno okno je zelo pogosta najdba v splošni populaciji, ki praviloma ne povzroča težav. Če ga odkrijemo naključno pri osebi, ki nima simptomov, ukrepanje ni potrebno. Odrpto ovalno okno je redko povezano z nastankom nekaterih stanj, kot so ishemična možganska kap, trombembolija v sistemske krvnem obtoku, dekompresijska bolezen in sindrom platipneja ortodeoksija. Po izključitvi ostalih vzrokov navedenih stanj se lahko odločimo za diagnosticiranje odrptega ovalnega okna, pri čemer moramo z eno od slikovnih preiskav dokazati desno-levi spoj skozi odrpto ovalno okno, nato pa bolnika napotimo k specialistu interventne kardiologije na perkutano zaporo odrptega ovalnega okna. Bolnike praviloma napotimo s stopnjo nujnosti redno, medtem ko je hitra ali zelo hitra obravnava namenjena bolnikom s ponavljajočimi se dogodki ali z dejavniki tveganja za ponovitev dogodka. Povezanost odrptega ovalnega okna z migreno ni dokazana, zato se pri bolnikih z migreno za poseg ne odločamo. Poseg prav tako redko opravimo pri osebah, starejših od 60 let.

Ključne besede: odrpto ovalno okno, ishemična možganska kap, migrena, dekompresijska bolezen, sindrom platipneja ortodeoksija.

ABSTRACT

Patent foramen ovale is a frequent finding in general population and usually doesn't cause clinical problems. When found incidentally in an asymptomatic person no medical measurement is needed. Rarely, patent foramen ovale can be involved in some clinical conditions such as ischemic stroke, systemic thrombembolism, decompression sickness, or platypnea-orthodeoxia syndrome. After the exclusion of usual causes, patients with these conditions should be referred for specific imaging techniques to detect right-to-left shunt. In patients with indication for patent foramen ovale closure, patients should thereafter be referred to the interventional cardiologist. The procedure is usually elective, except in patients with recurrent events or with high risk, where priority management should be engaged. The role of patent foramen ovale in migraine is unclear and percutaneous closure in these patients is not indicated. The procedure is usually not performed in persons older than 60 years.

Keywords: patent foramen ovale, ischemic stroke, migraine, decompression sickness, platypnea orthodeoxia syndrome.

UVOD

Odperto ovalno okno (OOO) je embrionalna povezava med preddvoroma, ki se po rojstvu s prilagoditvijo krvnega obtoka po porodu običajno spontano zapre. Ker je po rojstvu tlak v levem preddvoru višji od tlaka v desnem preddvoru, se povezava sprva zapre funkcionalno, kasneje, v prvem letu življenja, pa se pri večini otrok zapre oziroma zaraste tudi anatomsko (1). Podatki kažejo, da do anatomske zapore ne pride pri približno četrtini posameznikov v splošni populaciji (2,3). Govorimo o OOO, ki ga ne uvrščamo med bolezni ali prirojene srčne napake, in običajno ne povzroča simptomov (2,4). Povezava je večinoma zaprta in se odpre le v pogojih, ko je tlak v desnem preddvoru višji od tlaka v levem preddvoru, npr. pri Valsalvovem manevru. Takrat pride do prehodnega pretoka krvi iz desnega preddvora v levi preddvor – nastane desno-levi spoj (*angl.* shunt), kar je lahko mehanizem nastanka kriptogene ishemične možganske kapi, emboličnega dogodka v sistemskih arterijah (koronarne arterije, mrežnične arterije, mezenterične arterije, arterije udov), migrene, sindroma platipneja ortodeoksija in dekompresijske bolezni (5–8).

Odkar je znana povezava med OOO in naštetimi boleznimi, se je v interventni kardiologiji razvila perkutana tehnika zapore OOO z različnimi zapirali (9). Čeprav je tehnika relativno varna in uspešna, lahko pride do resnih zapletov. Zato se poraja vprašanje, ali je perkutana zapora OOO bolj učinkovita pri preprečevanju ponovnih emboličnih dogodkov kot zgolj zdravljenje z antiagregacijskimi in antikoagulantnimi zdravili. Vemo tudi, da se po posegu poveča pojavnost atrijske fibrilacije (10–12), ki pomembno poveča tveganje tromboemboličnega dogodka.

Zato je izredno pomembno, da pri bolnikih s stanji, ki so lahko povezana z OOO, z natančnim diagnostičnim postopkom skušamo ugotoviti, ali bi jim morebitna perkutana zapora OOO koristila ali ne. Šele takrat lahko bolnika napotimo na poseg. Potrebne preiskave koordinira in zbira družinski zdravnik, preden bolnika napoti na pregled k specialistu kardiologu, ki bo opravil poseg. Najpogostejše postopek vodi zdravnik specialist, ki ga je bolnik obiskal najprej, v primeru možganske kapi, tranzitorne ishemične atake ali migrene pa nevrolog. Pri emboliji v mrežnični arteriji diagnostični postopek sproži oftalmolog, pri emboliji v koronarnih arterijah kardiolog, pri emboličnih dogodkih v perifernih arterijah pa angiolog. Na koncu o indikaciji za poseg običajno presodi konzilij za odperto ovalno okno.

Perkutano zapiranje OOO je praviloma elektivni poseg, katerega namen je sekundarno preprečevanje ponovitve dogodka, povezanega z OOO, običajno ishemične možganske kapi (IMK). Zato bolnika h kardiologu praviloma napotimo s stopnjo nujnosti redno. Stopnjo nujnosti hitro ali izjemoma zelo hitro uporabimo le pri tistih bolnikih, pri katerih gre za ponavljajoče se dogodke, povezane z OOO, predvsem ponavljajočo se IMK. Prednostna obravnava je namenjena tudi bolnikom z več dejavniki tveganja za ponovitev dogodka, povezanega z OOO (Tabela 1). Stopnje nujnosti nujno se ne poslužujemo, saj v akutni fazi bolnika bolj ogroža dogodek, povezan z OOO, kot OOO, ki je prisotno že od rojstva.

KAJ JE POTREBNO OPRAVITI PRED NAPOTITVIJO BOLNIKA Z ODPRTIM OVALNIM OKNOM NA SPECIALISTIČNI PREGLED H KARDIOLOGU

1. Ishemična možganska kap in tranzitorna ishemična ataka

Vzroki ishemične možganske kapi (IMK) in tranzitorne ishemične atake (TIA) so različni. Najpogostejše gre za posledico kardioembolizma, zlasti pri bolniki z atrijsko fibrilacijo. Pogosti

vzroki so tudi ateroskleroza arterij in bolezni malih žil, drugi opredeljeni vzroki pa so redki, na primer disekcija arterije, protrombotična stanja in migrenski spazem. Kljub preiskavam pri 20–30 % IMK vzroka ne odkrijemo – govorimo o kriptogeni IMK (13,14). V teh primerih računalniška tomografija (CT) ali magnetnoresonančno slikanje (MRI) glave pokaže nelakunarno spremembo, značilno za embolizme. V angleški literaturi se je za tovrstne primere uveljavil izraz ESUS (*angl.* embolic stroke of undetermined source) (15).

Tabela 1. Stopnje nujnosti in priporočene preiskave pred napotitvijo bolnika z OOO na specialistično obravnavo h kardiologu.

Klinično stanje	Stopnja nujnosti	Izvidi preiskav, ki naj jih bolnik opravi pred napotitvijo
IMK ali TIA ponavljajoč se dogodek dejavniki tveganja za ponovitev dogodka	redno hitro ali zelo hitro hitro ali zelo hitro	- izvid nevrologa - osnovne laboratorijske preiskave z lipidogramom - CT ali MRI glave - Doppler ali CT vratnih arterij - TCD ali TTE s kontrastom* 12-kanalni EKG* - Holter EKG* - TTE* - TEE* - dodatne preiskave: testi trombofilije (mladi, ponavljajoči se dogodki), revmatološki testi (mladi, sum na revmatsko bolezen), mnenje antikoagulacijske ambulante - mnenje konzilija OOO*
trombembolija v sistemskem krvnem obtoku ponavljajoč se dogodek dejavniki tveganja za ponovitev dogodka	redno hitro ali zelo hitro hitro ali zelo hitro	- izvid specialista, ki odkrije trombembolijo - osnovne laboratorijske preiskave z lipidogramom - slikovna preiskava, ki je pokazala embolijo - TCD ali TTE s kontrastom* 12-kanalni EKG* - Holter EKG* - TTE* - TEE* - dodatne preiskave: testi trombofilije (mladi, ponavljajoči se dogodki), revmatološki testi (mladi, sum na revmatsko bolezen), mnenje antikoagulacijske ambulante
migrena		napotitev ni potrebna
dekompresijska bolezen	redno	- izvid specialista za hiperbarično medicino ali specialista, ki je postavil diagnozo - osnovne laboratorijske preiskave - TCD ali TTE s kontrastom* - TTE* - TEE*
sindrom platipneja ortodeoksija	redno	- izvid specialista, ki je postavil diagnozo - osnovne laboratorijske preiskave - TCD ali TTE s kontrastom* - TTE* - TEE*

*Preiskavo lahko opravi ali nanjo napoti tudi kardiolog.

Legenda: IMK – ishemična možganska kap; TIA – tranzitorna ishemična ataka; CT – računalniška tomografija; MRI – magnetnoresonančno slikanje; TCD – transkraniialna dopplerska preiskava; TTE – transtorakalna ehokardiografija; EKG – elektrokardiografija; TEE – transezofagealna ehokardiografija; OOO – odprto ovalno okno.

Pogostost OOO pri bolnikih s kriptogeno IMK je približno 40 % (16) in je 2,9-krat večja kot pri zdravih posameznikih (17). V teh primerih je najpomembnejši mehanizem kapi paradokсна embolija iz desnega preddvora v levi preddvor.

V več velikih randomiziranih raziskavah so potrdili manjšo pojavnost ponovne IMK pri bolnikih, ki so jim perkutano zaprli OOO, kot pri bolnikih, ki so jih zdravili samo z zdravili (10–12). Zato je po priporočilih pri bolnikih z ESUS smiselno ugotoviti prisotnost OOO in ga ob

odsotnosti kontraindikacij zapreti (10–12,18–22). Poseg je utemeljen samo pri bolnikih z enim ali več dejavniki tveganja, ki jih delimo na klinične in morfološke (23). Klinični dejavniki tveganja so prebolela globoka venska tromboza, pljučna trombembolija, sistemska embolija in motnje strjevanja krvi, na primer trombofilije in antifosfolipidni sindrom. Morfološki, ehokardiografski dejavniki tveganja so prisotnost anevrizme interatrijskega septuma, dolg kanalček OOO, prisotnost velikega desno-levega spoja ter prisotnost Evstahijeve zaklopke ali Chiarijeve mreže v desnem preddvoru. Pri bolnikih, starejših od 60–65 let, se za perkutano zapiranje OOO praviloma na odločamo (23).

Pri bolnikih s IMK moramo opredeliti ESUS s slikovno preiskavo, tj. s CT ali z MRI glave. Za izključitev kardioembolije opravimo transtorakalno ehokardiografijo. Pri vseh bolnikih moramo izvesti tudi 12-kanalno elektrokardiografijo in 24-urni Holter EKG. Pri posebej veliki verjetnosti atrijske fibrilacije je potrebno daljše spremljanje srčnega ritma, na primer z oddelčno teletetrijo, 14-dnevnim Holter EKG ali z vstavitvijo podkožnega snemalca ritma. Za izključitev bolezni velikih arterij opravimo Doppler vratnih arterij ali CT-angiografijo aorte in vratnih arterij. Seveda so pri vseh bolnikih nujne osnovne laboratorijske preiskave, vključno z lipidogramom. Vsaj pri mlajših bolnikih je smiselno izključiti trombofilije in revmatske bolezni, predvsem antifosfolipidni sindrom. (1).

Šele ko izključimo ostale vzroke IMK in postavimo diagnozo kriptogena embolična IMK oziroma ESUS, nadaljujemo z ugotavljanjem prisotnosti OOO. Pri bolnikih z levkopatijo in lakunarnimi kapmi na MRI glave se za ugotavljanje OOO ne odločamo, saj pri njih perkutano zapiranje ni indicirano. Prva preiskava je običajno transkranični Doppler (TCD), ki ima visoko specifičnost (96 %) in visoko občutljivost (94 %) za ugotavljanje OOO (24). Alternativna preiskava je transtorakalna kontrastna ehokardiografija, ki ima odlično specifičnost (100 %), žal pa precej manjšo občutljivost (55 %) (24,25). V primeru pozitivnega izvida ene ali druge preiskave pri bolnikih z indikacijo za perkutano zaporo OOO opravimo transezofagealno ultrazvočno preiskavo srca, ki ima 94-odstotno občutljivost in 96-odstotno specifičnost za ugotavljanje OOO. S preiskavo opredelimo prisotnost morfoloških dejavnikov tveganja, vključno z velikostjo desno-levega spoja.

Ko opravimo našteje preiskave, bolnika napotimo na multidisciplinarni konzilij za odprto ovalno okno, ki presodi o indikaciji za perkutano zapiranje OOO.

2. Trombembolija v sistemske krvnem obtoku

Tudi nepojasnjena, kriptogena trombembolija v druge, nemožganske sistemske arterije je lahko povezana z paradokšno embolijo preko OOO (23). Zato moramo na ta mehanizem nastanka pomisliti predvsem pri mladih osebah, tj. mlajših od 60 let, ko s preiskavami izključimo druge vzroke embolije, kot sta atrijska fibrilacija ter ateroskleroza aorte in velikih arterij. Klinična slika je odvisna od mesta embolije. Pri emboliji v koronarnih arterijah pride do miokardnega infarkta, pri emboliji v mrežnični arteriji do motnje vida, embolija v mezenteričnih arterijah se kaže kot akutna ishemija črevesa, embolija v arterijah udov pa kot akutna ishemija uda. V obravnavo bolnikov so zato vključeni zdravniki različnih strok – kardiolog, oftalmolog, abdominalni kirurg, gastroenterolog, žilni kirurg in angiolog.

Diagnostični postopek pri kriptogeni sistemske emboliji je podoben kot pri kriptogeni IMK, razlikuje pa se v slikovni metodi, s katero dokažemo embolijo in z njo povezan ishemični dogodek. Pri miokardnem infarktu je to običajno koronarna angiografija, ki pokaže normalne koronarne arterije z embolom ali brez njega. Pri emboliji v mrežnični arteriji sta potrebna oftalmološki pregled s pregledom očesnega ozadja in CT-angiografija. Tudi pri drugih mestih

embolije je najpogostejše uporabljana slikovna metoda CT-angiografija prizadetega organa. Embolizacijo lahko prikažemo tudi z drugimi metodami, kot so dopplerska preiskava, angiografija in MR-angiografija.

Ostale preiskave, ki so potrebne pred napotitvijo bolnika k interventnemu kardiologu, so praviloma enake kot pri bolnikih s kriptogeno IMK: osnovne laboratorijske preiskave z lipidogramom, 12-kanalni EKG in Holter EKG, transtorakalni ehokardiogram ter CT-angiografija aorte in velikih arterij (če še ni bila opravljena). Če z naštetimi preiskavami ne ugotovimo vzroka embolije, nadaljujemo s TCD ali kontrastno ehokardiografijo. V primeru pozitivnega izvida bolnika napotimo na transezofagealno ehokardiografijo. Hkrati moramo opraviti še teste trombofilije in revmatološke teste. Napotitev na konzilij za odprto ovalno okno v teh primerih ni nujno potrebna. Indikacije za perkutano zaporo OOO pri bolnikih s kriptogeno sistemsko embolijo so podobne kot pri bolnikih s kriptogeno IMK. Verjetnost, da je embolični dogodek povezan z OOO, povečujejo enaki dejavniki tveganja kot pri bolnikih s kriptogeno IMK (23).

3. Migrena

Migrena je zelo pogosta bolezen z razširjenostjo (prevalenco) 8–13 % pri odraslih (26,27). Vemo tudi, da je OOO pri bolnikih z migreno bolj pogosto (47–48 %) kot v splošni populaciji (17–20 %) (28). Zato je na mestu vprašanje, ali je OOO povezano z nastankom migrene in ali bi lahko migreno zdravili s perkutanim zapiranjem OOO. Možen mehanizem naj bi bil prehod mikroembolov in vazoaktivnih snovi, kot je serotonin, preko OOO v možgane, za kar ni trdnih dokazov. V raziskavah so nato pokazali, da perkutano zapiranje OOO ni učinkovito pri bolnikih z migreno (29,30). Zapiranje OOO pri bolnikih z migreno z avro pride v poštev le v kliničnih raziskavah ali izjemoma kot poseg iz sočutja (*angl. compassionate use*) (31). Zato velja, da bolnikov z migreno ni smiselno napotiti na pregled h kardiologu ali dokazovati prisotnosti OOO.

4. Dekompresijska bolezen

Dekompresijska bolezen je posledica nastanka mehurčkov plina v krvi zaradi znižanja tlaka plina v okolici. Najpogostejše se pojavi pri potapljačih med dviganjem iz globine. Klinična slika je zelo raznolika, od brezsimptomnih nevroloških dogodkov do možganske kapi (32). Znano je, da se dekompresijska bolezen pogostejše pojavlja pri potapljačih z OOO (33) in da je tveganje bolezní večje pri potapljačih z OOO (34). Nekateri podatki kažejo na koristnost perkutanega zapiranja OOO pri potapljačih (35). Tveganje je posebej veliko pri potapljačih, ki so že imeli dekompresijsko bolezen možganov, hrbtenjače, kože ali notranjega ušesa, pri potapljačih z migreno z avro in pri tistih z družinsko anamnezo OOO ali defekta preddvornega pretina (36).

Pred napotitvijo h kardiologu naj bi potapljača, ki je prebolel dekompresijsko bolezen, pregledal specialist za hiperbarično medicino, ki potrdi diagnozo in preveri, ali je potapljač pri potopu upošteval vse varnostne ukrepe in ali so bili ob potopu prisotni dejavniki tveganja dekompresijske bolezni. Napotitev h kardiologu, ki potrdi prisotnost OOO z eno od slikovnih preiskav in bolnika napoti na perkutano zapiranje OOO, je smiselna, če se je dekompresijska bolezen pojavila kljub upoštevanju vseh varnostnih ukrepov in odsotnosti dejavnikov tveganja (31). Rutinsko iskanje OOO pri vseh potapljačih ni smiselno, v poštev pa pride pri tistih z visokim tveganjem (36). Poseg je smiseln predvsem pri poklicnih potapljačih in izjemoma pri rekreativnih potapljačih, ki so imeli dekompresijsko bolezen in se še želijo potapljati (18,22,23).

5. Sindrom platipneja ortodeoksija

Sindrom platipneja ortodeoksija je redek sindrom, za katerega sta značilni dispneja in deoksigenacija arterijske krvi v pokončnem položaju telesa, ki se izboljšata v ležečem telesnem položaju. Običajno je posledica desno-levega spoja v srcu, najpogosteje skozi OOO ob hkrati prisotnem dodatnem anatomskem vzroku, kot so kifoza, stanje po lobektomiji pljuč, restriktivni perikarditis, plevralni izliv, velika Evstahijeva zaklopka ipd. Drug razlog za patološki spoj je povečan tlak v desnem preddvoru, npr. pri pljučni emboliji ali pljučni hipertenziji (37).

Ob sumu na sindrom platipneja-ortodeoksija moramo bolnika napotiti h kardiologu, običajno tudi k pulmologu, ki naj bi izključil bolezen dihal. Pred napotitvijo na perkutano zaporo OOO moramo desno-levi spoj potrditi z eno od slikovnih preiskav, tj. s TCD, transezofagealno ehokardiografijo ali transtorakalno ehokardiografijo s kontrastom. Spoj in deoksigenacijo moramo potrditi z invazivno meritvijo tlakov in oksigenacije v srcu in velikih žilah, s testom zapore OOO pa je smiselno potrditi tudi porast arterijske oksigenacije (31). Šele nato lahko pristopimo k zapiranju OOO.

ZAKLJUČEK

Odrprto ovalno okno je lahko povezano z različnimi stanji, najpogosteje z ishemično možgansko kapjo, redkeje s trombembolijo v sistemske krvnem obtoku, dekompresijsko boleznijo ali drugimi redkimi stanji, kot je sindrom platipneja ortodeoksija. Pred napotitvijo h kardiologu moramo dokazati z OOO povezano stanje in izključiti druge morebitne vzroke njegovega nastanka. Nato z eno od slikovnih preiskav potrdimo prisotnost OOO. Običajno bolnika nato obravnavamo na konziliju za OOO in ga šele nato napotimo k interventnemu kardiologu, ki opravi perkutano zapiranje OOO. Bolniki z migreno praviloma ne potrebujejo kardiološke obravnave.

LITERATURA

1. Prokšelj K, Pretnar Oblak J. Perkutano zapiranje odrprtega ovalnega okna. Zdrav Vestn 2021;90:614–23.
2. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. Mayo Clin Proc 1984;59:17–20.

3. Horton SC, Bunch TJ. Patent foramen ovale and stroke. *Mayo Clin Proc* 2004;79:79–88.
4. Mattle HP, Meier B, Nedeltchev K. Prevention of stroke in patients with patent foramen ovale. *Int J Stroke* 2010;5:92–102.
5. Hara H, Virmani R, Ladich E, Mackey-Bojack S, Titus J, Reisman M, et al. Patent foramen ovale: current pathology, pathophysiology, and clinical status. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1768–76.
6. Calvert PA, Rana BS, Kydd AC, Shapiro LM. Patent foramen ovale: anatomy, outcomes, and closure. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:148–60.
7. Meissner I, Whisnant JP, Kandheria BK, Spittell PC, O' Fallon WM, Pascoe RD, et al. Prevalence of potential risk factors for stroke assessed by transesophageal and carotid ultrasonography: the SPARC study. *Stroke prevention: assessment of risk in a community. Mayo Clin Proc* 1999;74:862–9.
8. Chen GP, Goldberg SL, Gill EA. Patent foramen ovale and the platypneaorthodeoxia syndrome. *Cardiol Clin* 2005;23:85–9.
9. Rashkind WJ. Transcatheter treatment of congenital heart disease. *Circulation* 1983;67:711–6.
10. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, et al. Gore REDUCE Clinical Study Investigators. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1033–42.
11. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, et al. RESPECT Investigators. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1022–32.
12. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechouff L, et al. CLOSE Investigators. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1011–21.
13. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35–41.
14. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke* 2009;40:1195–203.
15. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014;13:429–38.
16. Lamy C, Giannesini C, Zuber M, Arquizan C, Meder JF, Trystam D, et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Atrial Septal Aneurysm. Stroke* 2002;33:706–11.
17. Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke* 2009;40:2349–55.
18. Messé SR, Gronseth GS, Kent DM, Kizer JR, Homma S, Rosterman L, et al. Practice advisory update summary: Patent foramen ovale and secondary stroke prevention: Report of the Guideline Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2020;94:876–85.
19. Mir H, Siemieniuk RA, Ge L, Foroutan F, Fralick M, Syed T, et al. Patent foramen ovale closure, antiplatelet therapy or anticoagulation in patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: a systematic review and network meta-analysis incorporating complementary external evidence. *BMJ Open* 2018;8:e023761.
20. De Rosa S, Sievert H, Sabatino J, Polimeni A, Sorrentino S, Indolfi C. Percutaneous closure versus medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2018;168:343–50.

21. Ahmad Y, Howard JP, Arnold A, Shin MS, Cook C, Petraco R, et al. Patent foramen ovale closure vs. medical therapy for cryptogenic stroke: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2018;39:1638–49.
22. Kuijpers T, Spencer FA, Siemieniuk RA, Vandvik PO, Otto CM, Lytvyn L, et al. Patent foramen ovale closure, antiplatelet therapy or anticoagulation therapy alone for management of cryptogenic stroke? A clinical practice guideline. *BMJ* 2018;362:k2515.
23. Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, Louis Mas J, Meier B, Scacciatella P, et al. Evidence Synthesis Team; Eapci Scientific Documents and Initiatives Committee; International Experts. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *Eur Heart J* 2019;40:3182–95.
24. Zito C, Dattilo G, Oretto G, Di Bella G, Lamari A, Iudicello R, et al. Patent foramen ovale: comparison among diagnostic strategies in cryptogenic stroke and migraine. *Echocardiography*. 2009;26:495–503.
25. Silvestry FE, Cohen MS, Armsby LB, Burkule NJ, Fleishman CE, Hijazi ZM, et al. American Society of Echocardiography; Society for Cardiac Angiography and Interventions. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:910–58.
26. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001;41:646–57.
27. Henry P, Auray JP, Gaudin AF, Dartigues JF, Duru G, Lantéri-Minet M, et al. Prevalence and clinical characteristics of migraine in France. *Neurology* 2002;59:232–7.
28. Schwedt TJ, Demaerschalk BM, Dodick DW. Patent foramen ovale and migraine: a quantitative systematic review. *Cephalalgia* 2008;28:531–40.
29. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, Muir K, Khan AA, Wells C, et al. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation* 2008;117:1397–404.
30. Tobis JM, Charles A, Silberstein SD, Sorensen S, Maini B, Horwitz PA, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with migraine: the PREMIUM trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2766–74.
31. Pristipino C, Germonpré P, Toni D, Sievert H, Meier B, D'Ascenzo F, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. Part II - Decompression sickness, migraine, arterial deoxygenation syndromes and select high-risk clinical conditions. *Eur Heart J* 2021; 42:1545–53.
32. Germonpré P. Patent foramen ovale and diving. *Cardiol Clin* 2005;23:97–104.
33. Germonpré P, Dendale P, Unger P, Balestra C. Patent foramen ovale and decompression sickness in sports divers. *J Appl Physiol* 1998;84:1622–6.
34. Lairez O, Cournot M, Minville V, Roncalli J, Austruy J, Elbaz M, et al. Risk of neurological decompression sickness in the diver with a right to-left shunt: literature review and meta-analysis. *Clin J Sport Med* 2009;19:231–5.
35. Billinger M, Zbinden R, Mordasini R, Windecker S, Schwerzmann M, Meier B, et al. Patent foramen ovale closure in recreational divers: effect on decompression illness and ischaemic brain lesions during long-term follow-up. *Heart* 2011;97:1932–7.
36. Smart D, Mitchell S, Wilmshurst P, Turner M, Banham N. Joint position statement on persistent foramen ovale (PFO) and diving. South Pacific Underwater Medicine Society (SPUMS) and the United Kingdom Sports Diving Medical Committee (UKSDMC). *Diving Hyperb Med* 2015; 45:129–31.
37. D'Mello AC, Haji K, Moir S, Leong P. Platypnea-orthodeoxia syndrome after right lower lobectomy for lung cancer. *Oxf Med Case Reports* 2019; 2019:omy049.

IZZIVI NADALJNJE OBRAVNAVE BOLNIKA Z DOKAZANO ISHEMIJO PRI PERFUZIJSKI SCINTIGRAFIJI SRCA

*CHALLENGES OF FURTHER MANAGEMENT OF PATIENTS WITH DETECTED
ISCHEMIA ON MYOCARDIAL PERFUSION SCINTIGRAPHY*

MONIKA ŠTALC

IZVLEČEK

Ishemija srčne mišice je presnovni problem z nesorazmerjem med ponudbo kisika v srčni mišici in potrebami srčne mišice po kisiku. Klinično se najpogosteje izrazi kot prsna bolečina (lat. angina pectoris). Neinvazivna metoda, s katero ugotavljamo prisotnost ishemije, je perfuzijska scintigrafija srca/miokarda (PSM). Vsi bolniki, pri katerih ugotovimo ishemijo pri PSM, potrebujejo optimalno zdravljenje z zdravili. Odločitev o napotitvi bolnika z ishemijo na nadaljnjo anatomsko opredelitev prisotnosti koronarne bolezni je pogosto individualna ter temelji na kliničnih značilnostih bolnika, obsegu ishemije in na predvidenem terapevtskem ukrepanju. Z revaskularizacijskimi posegi odpravljamo ishemijo in izboljšamo kakovost življenja bolnikov. Odgovora, ali lahko z revaskularizacijskimi posegi pri bolnikih z ishemijo izboljšamo napoved izida bolezni (tj. zmanjšamo srčno-žilno umrljivost in pojavnost srčnih infarktov), nimamo. Zato je za zdaj odločanje o revaskularizacijskih posegih individualno.

Ključne besede: perfuzijska scintigrafija srca, ishemija, revaskularizacija, mikrocirkulacija.

ABSTRACT

Myocardial ischemia is a metabolic problem that represents an imbalance between the supply and demand of the myocardium for oxygen. Clinically, it is most often expressed as chest pain (angina pectoris). Myocardial perfusion scintigraphy is a non-invasive method for detection of ischemia. All patients with ischemia require optimal medical treatment. The decision to refer a patient with ischemia for further anatomical determination of the presence of coronary artery disease is often individual and is based on the clinical characteristics of the patient, the extent of ischemia and the intended clinical management. Revascularization procedures improve the quality of life of patients. We do not have an answer whether revascularization procedures can improve the prognosis of patients with ischemia. Therefore, for the time being, decision-making for revascularization remains individual.

Keywords: myocardial perfusion scintigraphy, ischemia, revascularization, microcirculation.

UVOD

Normalna koronarna cirkulacija je natančno uravnavana s potrebami srčne mišice po kisiku. Izraba kisika iz krvi je v srčni mišici velika že v mirovanju, približno 70-odstotna. Ponudba kisika v srčni mišici je odvisna od krvnega pretoka. Pri povečani potrebi po kisiku, npr. ob obremenitvi, se mora koronarni krvni pretok povečati (1).

Ishemija srčne mišice je presnovni problem z nesorazmerjem med ponudbo kisika v srčni mišici in potrebami srčne mišice po kisiku. Če se bolezensko dogajanje ponavlja ali traja daljši čas, stanje imenujemo kronični koronarni sindrom (KKS). Najpogostejši vzrok ishemije srčne mišice je zmanjšan krvni pretok zaradi hemodinamsko pomembnih zožitev aterosklerotično spremenjenih epikardialnih koronarnih arterij (obstruktivna koronarna bolezen) in s tem zmanjšane perfuzije srčne mišice. Pri približno tretjini bolnikov z dokazano ishemijo ne ugotovimo obstruktivne koronarne bolezni, saj gre pri njih za okvaro mikrocirkulacije. Drugi razlogi ishemije so vazospazmi, prirojene anomalije koronarnih arterij, hipertrofična kardiomiopatija, zožitev aortne zaklopke, slabokrvnost, hipoksija in povečana poraba kisika zaradi povečane srčne frekvenca, telesne temperature ali delovanja nekaterih hormonov (2).

Ishemija srčne mišice je kompleksno dogajanje, ki za bolnika pomeni slabšo napoved izida in se klinično najpogosteje izrazi kot prsna bolečina (lat. angina pectoris). Pomemben delež bolnikov z ishemijo nima značilne prsne bolečine, ampak občutijo obremenitveno dispnejo, utrujenost, atipično prsno bolečino, ali nimajo simptomov (nema ishemija) (3).

Prisotnost ishemije ugotavljamo z različnimi neinvazivnimi slikovnimi metodami, s katerimi si prikažemo mesto, intenzivnost in obseg ishemije. To so perfuzijska scintigrafija srca/miokarda (PSM), obremenitvena ultrazvočna preiskava (UZ) srca in obremenitveno magnetnoresonančno slikanje (MRI) srca (3). Bolniki z bolj izraženo in bolj obsežno ishemijo imajo slabšo napoved izida in praviloma potrebujejo bolj agresivno zdravljenje.

V prispevku odgovarjamo na nekaj vprašanj, s katerimi se srečujemo po ugotovljeni ishemiji pri PSM.

PERFUZIJSKA SCINITGRAFIJA SRCA

PSM je neinvazivna slikovna funkcijska preiskava, s katero ocenimo skupno delovanje makrocirkulacije in mikrocirkulacije srčne mišice. PSM temelji na intravenskem vbrizganju radiofarmaka v mirovanju in med obremenitvijo (telesno ali farmakološko). Radiofarmaka za PSM z enofotonsko izsevno tomografijo (SPECT) sta sestavljena iz radioaktivnega izotopa tehnečija (^{99m}Tc), ki je vezan na molekulo tetrofosmina ali sestamibija. V srčnomišično celico vstopa s pasivno difuzijo in se nepovratno vežeta v mitohondrije. Radiofarmak se nakopiči v srčni mišici sorazmerno s področnim krvnim pretokom v posamezni koronarni arteriji (4). Zdrava arterija se na vsako obremenitev odzove z bolj izrazito razširitvijo kot bolna, zato se v njenem področju nakopiči več radiofarmaka kot v področju, ki ga oskrbuje koronarna arterija z več kot 50-odstotno zožitvijo svetline. Približno eno uro po vbrizganju radiofarmaka sledi slikanje s kamero gama. Po obdelavi podatkov z rekonstrukcijskimi algoritmi dobimo scintigrame, na katerih ocenjujemo in primerjamo prekrvitev srčne mišice v mirovanju in med obremenitvijo. Pri zdravih je kopičenje radiofarmaka v srčni mišici med obremenitvijo enakomerno, kar kaže na uravnoteženo povečanje krvnega pretoka v vseh delih srca med naporom. Verjetnost pomembnejših zožitev na koronarnih arterijah je majhna, napoved izida pa dobra. Na patološkem scintigramu eno ali več področij znižanega ali odsotnega nabiranja

radiofarmaka pri obremenitvi, ki se izboljša v mirovanju, pomeni reverzibilno ishemijo miokarda (Slika 1) (5). Poleg perfuzije z EKG proženo SPECT pridobimo še podatke o iztisnem deležu, velikosti (končni diastolični in končni sistolični volumen) in krčenju sten levega prekata. Uporaba podatkov o prekrvritvi srčne mišice v kombinaciji z EKG proženo SPECT omogoča bolj točno diagnosticiranje. Zmanjšanje iztisnega deleža po obremenitvi in post-stresna razširitev levega prekata sta znak obsežne ishemije (4).

Kako iz izvida razberemo, kako obsežna je ishemija?

V literaturi se pogosto srečamo s pojmom obseg ishemije. Največkrat ga uporabljajo kot vključitveno merilo v raziskavah, v katerih primerjajo optimalno zdravljenje z zdravili in revaskularizacijske posege pri bolnikih s KKS. Navajajo ga tudi v priporočilih za revaskularizacijsko zdravljenje.

Pri PSM obseg ishemije opredelimo vizualno kot majhno, zmerno ali veliko glede na to, koliko segmentov srčne mišice je prizadetih (4). Obseg ishemije lahko opredelimo tudi semikvantitativno, tj. tako, da podatke o perfuziji med obremenitvijo in v mirovanju zberemo v 17-segmentni model levega prekata. Vsak segment točkujemo s 5-točkovnim sistemom: 0 – normalno kopičenje radiofarmaka (> 70 %), 1 – blago zmanjšano kopičenje radiofarmaka (50–69 %), 2 – zmerno zmanjšano kopičenje radiofarmaka (30–49 %), 3 – pomembno zmanjšano kopičenje radiofarmaka (10–29 %), 4 – odsotno kopičenje radiofarmaka (< 10 %).

Na podlagi vsote točk po posameznih segmentih izračunamo točkovnik ob obremenitvi (*angl.* summed stress score, SSS), točkovnik v mirovanju (*angl.* summed rest score, SRS) in razliko med njima (*angl.* summed difference score, SDS). Iz teh podatkov lahko izračunamo delež ishemije:

$$\% \text{ ishemije} = \frac{(\text{SDS} * 100)}{68}$$

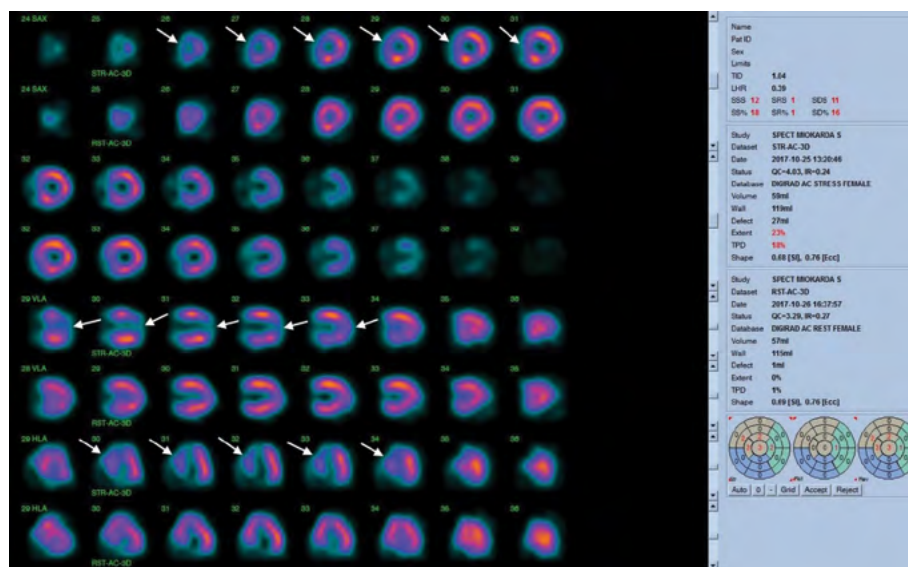
Ishemijo opredelimo kot zmerno do hudo, če zajema več kot 10–15 % levega prekata (4).

Pri vsakodnevnem kliničnem delu na našem oddelku obseg ishemije v izvidu opišemo tako, da naštejemo segmente, v katerih je prisotna ishemija. Če gre za obsežno ishemijo, to dodatno poudarimo in pri zelo ogroženih bolnikih o tem telefonsko obvestimo tudi napotnega zdravnika. Deleža ishemije v % v pisnem izvidu običajno ne navajamo, saj menimo, da je to le eno od meril pomembnosti ishemije, ki ima svoje omejitve in ga moramo zato tolmačiti previdno in v sklopu z ostalimi podatki. Pisnemu izvidu z mnenjem priložimo natisnjene scintigrame, na katerih je prikazan tudi semikvantitativni izračun ishemije, vključno z deležem (%) ishemije (Slika 1).

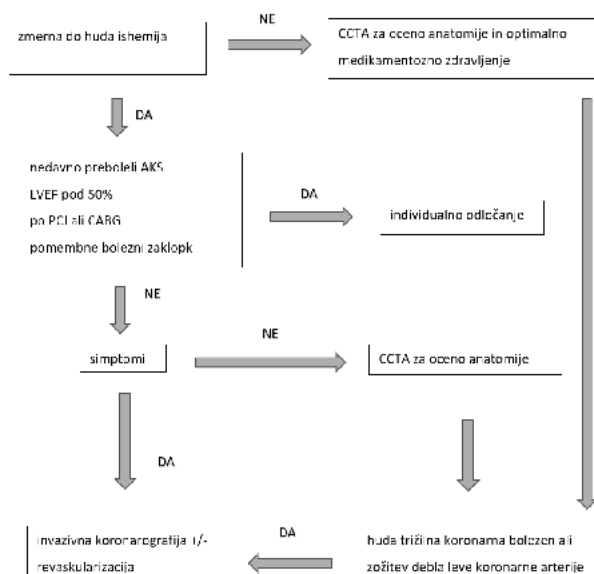
Ali moramo bolnika z ugotovljeno ishemijo napotiti na invazivno koronarografijo?

Preiskovalne metode se dopolnjujejo, zato funkcijske teste, kot je PSM, pogosto kombiniramo z invazivno koronarografijo ali računalniško tomografijo koronarnih arterij, s katerimi pridobimo tudi anatomske podatke o koronarni bolezni (3). Odločitev o napotitvi bolnika na nadaljnjo anatomsko opredelitev prisotnosti koronarne bolezni je pogosto individualna in temelji na kliničnih značilnostih bolnika, obsegu ishemije ter na predvidenem terapevtskem ukrepanju. S prikazom anatomije želimo ugotoviti prisotnost tistih sprememb na koronarnih arterijah, za katere se je izkazalo, da revaskularizacijski posegi izboljšajo preživetje (več kot 50-odstotna zožitev debla leve koronarne arterije, večžilna koronarna bolezen, znižan iztisni delež levega prekata in veliko področje ishemije) (6,7). Na invazivno koronarografijo napotimo tudi bolnike, pri katerih kljub zdravljenju z zdravili prsne bolečine vztrajajo, jih ovirajo

pri vsakodnevni opravi in poslabšujejo kakovost življenja (7). Možen algoritem odločanja, ki upošteva trenutna mednarodna priporočila in izsledke najnovejših raziskav, prikazujemo na Sliki 2.



Slika 1. Na scintigramih znižana prekrvitev med obremenitvijo (zgornja vrsta, puščica), ki se izboljša v mirovanju (spodnja vrsta) pomeni reverzibilno ishemijo srčne mišice. Semikvantitativno izračunan obseg ishemije je 16 %.



Slika 2. Možen algoritem odločanja pri ishemiji, ugotovljeni pri perfuzijski scintigrafiji srca.

Legenda: AKS – akutni koronarni sindrom; CCTA – računalniškotomografska koronarografija; LVEF – iztisni delež levega prekata; PCI – perkutana koronarna revaskularizacija; CABG – kirurška koronarna revaskularizacija.

Ali ishemija pri bolniku z normalno koronarografijo ali neobstruktivno koronarno boleznijo pomeni lažno pozitiven izvid?

V klinični praksi že več desetletij PSM uporabljamo za odkrivanje prisotnosti obstruktivne koronarne bolezni pri simptomatskih bolnikih s prsno bolečino ali dispnejo in srednjo do visoko predtestno verjetnostjo. Občutljivost PSM za odkrivanje obstruktivne koronarne bolezni je 80–90 %, specifičnost pa 80 % (3). Ti podatki izhajajo iz raziskav, v katerih so kot zlati standard uporabljali invazivno koronarografijo. Vsak izvid PSM so statistično vrednotili kot lažno pozitiven, če je bila invazivna koronarografija normalna ali je pokazala neobstruktivno koronarno bolezen.

V zadnjih desetletjih smo vzrok prsne bolečine pojasnjevali s hemodinamsko pomembno zožitvijo epikardialnih koronarnih arterij, ki so jo ugotovili z računalniškotomografsko koronarografijo ali invazivno koronarografijo. V zadnjih letih je vse več podatkov, da ima pomemben delež bolnikov prsno bolečino tudi pri neobstruktivni koronarni bolezni ali povsem normalnem koronarogramu (*angl.* myocardial ischemia with no obstructive coronary arteries, INOCA), kar velja predvsem za ženske (6). K perfuziji srčne mišice namreč poleg epikardialnih koronarnih arterij prispeva tudi mikrocirkulacija. Funkcijski in strukturni problemi mikrocirkulacije vodijo k nastanku ishemije samostojno ali v kombinaciji z obstruktivno koronarno boleznijo (1).

V raziskavah ima približno 30 % bolnikov z ishemijo na PSM neobstruktivno koronarno bolezen na koronarografiji. Pri teh bolnikih so ugotovili več srčno-žilnih zapletov in smrti, zato pomemben delež lažno pozitivnih izvidov PSM iz starejših raziskav najverjetneje predstavlja bolnike z INOCA (8). Pri bolniku s težavami in ugotovljeno ishemijo na PSM ter na koronarografiji dokazano neobstruktivno koronarno boleznijo ali normalnim koronarogramom iščemo druge razloge za ishemijo (6). Ishemija na PSM je lahko posledica slabše vazodilatacije epikardialnih koronarnih arterij, ki imajo plake, ob obremenitvi ali okvare mikrocirkulacije. Najverjetneje je le manjši delež t. i. lažno pozitivnih izvidov PSM. Ti so posledica artefaktov zaradi tehničnih težav pri slikanju. Z uporabo novejših tehnologij (npr. s korekcijo atenuacije) in natančnim odčitavanjem scintigramov ter zavedanjem artefaktov lahko omenjene vplive pomembno zmanjšamo. Bistveno izboljšanje bomo dosegli z razvojem tehnologije, ki bo omogočala določanje absolutnih vrednosti miokardnega krvnega pretoka med obremenitvijo in v mirovanju ter s tem razlikovanje med pravilno pozitivnimi in lažno pozitivnimi izvidi (9).

Ali je pri bolnikih z ugotovljeno ishemijo smiselna revaskularizacija?

Ob odsotnosti reverzibilne ishemije je verjetnost pomembnejših zožitev na koronarnih arterijah majhna, napoved izida dobra, letno tveganje za srčni infarkt ali srčno-žilno smrt pa < 1 % ne glede na predtestno verjetnost koronarne bolezni. Veliko področje ishemije ali prizadetost v več žilnih teritorijih pomeni slabšo napoved izida in veliko ogroženost za srčno-žilne zaplete (3,10). Vsi bolniki, pri katerih pri PMS ugotovimo ishemijo, potrebujejo optimalno zdravljenje z zdravili (7). Odgovora, ali z revaskularizacijskimi posegi lahko izboljšamo napoved izida (tj. zmanjšamo srčno-žilno umrljivost in pojavnost srčnih infarktov), zaenkrat nimamo. V starejših opazovalnih raziskavah so ugotovili, da imajo bolniki z zmerno do obsežno ishemijo (> 10 %) boljšo napoved izida, če opravimo revaskularizacijski poseg, kot če zdravimo z zdravili (11). Zato v teh primerih revaskularizacijski poseg priporočajo tudi v smernicah (12).

V več randomiziranih raziskavah niso pokazali, da bi revaskularizacijski posegi ugodno vplivali na preživetje bolnikov s KKS. V leta 2020 objavljeni randomizirani raziskavi ISCHEMIA pri bolnikih z zmerno do obsežno ishemijo koristi revaskularizacijskih posegov v primerjavi z

optimalnim zdravljenjem z zdravili v primarnem opazovanem dogodku (srčno-žilna umrljivost, srčni infarkt, hospitalizacija zaradi nestabilne angine pectoris ali srčnega popuščanja ali srčni zastoj) niso pokazali (13). To so potrdili tudi v metaanalizi, ki je vključevala približno 12.000 bolnikov (14). Razlog, zakaj revaskularizacija ne vpliva na zmanjšanje umrljivosti bolnikov s KKS, je morda dejstvo, da je ateroskleroza sistemska bolezen, ki prizadene tako mikrocirkulacijo kot makrocirkulacijo. Zato je tako pomembno optimalno zdravljenje z zdravili, s katerim nadzorujemo dejavnike tveganja za aterosklerozo (6).

Revaskularizacijski posegi izboljšajo simptome in kakovost življenja, a se prsne bolečine pri 20–30 % bolnikov ponovijo že v prvem letu, pri 40 % pa v treh letih. Tudi ta podatek kaže na pogosto pridruženo okvaro mikrocirkulacije pri bolnikih z epikardialno koronarno boleznijo (6).

Pri vrednotenju rezultatov raziskave ISCHEMIA moramo upoštevati, da so iz raziskave izključili nekatere najbolj ogrožene bolnike, tj. bolnike z iztisnim deležem levega prekata < 35 %, prsno bolečino kljub optimalnemu zdravljenju z zdravili, predhodno revaskularizacijo ali nedavnim akutnim koronarnim sindromom ter z ugotovljeno zožitvijo debela leve koronarne arterije in ocenjeno glomerulno filtracijo < 30 ml/m² (13). Ti bolniki so velik del bolnikov, ki so napoteni na PSM, zato rezultatov raziskave ne moremo posplošiti na celotno populacijo. V retrospektivni raziskavi so ugotovili, da je kar 66 % bolnikov z zmerno do obsežno ishemijo na PSM imelo vsaj eno izključitveno merilo v raziskavi ISCHEMIA (15). V primerjavi z ostalimi bolniki so imeli večjo umrljivost, zato ni jasno, kateri način zdravljenja je zanje najbolj primeren. Za dokončno opredelitev pomena ishemije pri odločanju o revaskularizacijskih posegih bodo zato potrebne nadaljnje raziskave. Zaenkrat je odločanje individualno (16).

ZAKLJUČEK

Perfuzijska scintigrafija srca je neinvazivna funkcijska preiskava, s katero ugotavljamo ishemijo srčne mišice levega prekata. Vzroki in mehanizme nastanka so različni, le eden od njih pa je pomembna zožitev epikardialnih koronarnih arterij. Vsi simptomatski bolniki z dokazano ishemijo potrebujejo optimalno zdravljenje z zdravili, in sicer ne glede na prisotnost obstruktivne koronarne bolezni. Odločitev o revaskularizacijskih posegih pri bolnikih z zmerno do obsežno ishemijo in obstruktivno koronarno boleznijo je individualna.

LITERATURA

1. Levy BI, Heusch G, Camici PG. The many faces of myocardial ischaemia and angina. *Cardiovasc Res.* 2019;115:1460–70.
2. Berry C, Morrow AJ, Marzilli M, Pepine CJ. What Is the Role of Assessing Ischemia to Optimize Therapy and Outcomes for Patients with Stable Angina and Non-obstructed Coronary Arteries? *Cardiovasc Drugs Ther* 2022;36:1027–38.
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407–77.
4. Verberne HJ, Acampa W, Anagnostopoulos C, Ballinger J, Bengel F, De Bondt P, et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1929–40.
5. Dolenc Novak M, Štalc M. Nuklearna kardiologija. In: Košnik M, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Slovensko zdravniško društvo, Buča; 2018. p. 156–8.
6. Boden WE, Marzilli M, Crea F, Mancini GBJ, Wintraub WS, Taqueti VR, et al; Chronic Myocardial Ischemic Syndromes Task Force. Evolving Management Paradigm for Stable Ischemic Heart Disease Patients: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:505–14.
7. Liga R, Colli A, Taggart DP, Boden WE, De Caterina R. Myocardial Revascularization in Patients With Ischemic Cardiomyopathy: For Whom and How. *Am Heart Assoc* 2023;12:e026943.
8. Sharir T, Brodtkin B. Can myocardial perfusion imaging predict outcome in patients with angina and ischemia but no obstructive coronary artery disease (INOCA)? *J Nucl Cardiol* 2021;28:3038–43.
9. Zavadovsky KV, Mochula AV, Maltseva AN, Shipulin VV, Sazonova SI, Gulya MO, et al. The current status of CZT SPECT myocardial blood flow and reserve assessment: Tips and tricks. *J Nucl Cardiol* 2022;29:3137–51.
10. Edvardsen T, Asch FM, Davidson B, Delgado V, DeMaria A, Dilsizian V, et al. Non-invasive imaging in coronary syndromes: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography, in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022;23:e6–e33.
11. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003;107:2900–7.
12. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87–165.
13. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020;382:1395–407.
14. Bangalore S, Maron DJ, Stone GW, Hochman JS. Routine Revascularization Versus Initial Medical Therapy for Stable Ischemic Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials *Circulation* 2020;142:841–57.
15. Al-Mallah MH, Ahmed AI, Nabi F et al. Outcomes of patients with moderate-to-severe Ischemia excluded from the ischemia trial. *J Nucl Cardiol* 2022;29:1100–5.
16. McMahon SR, Duvall L. Is your ischemic patient an ISCHEMIA patient? *J Nucl Cardiol* 2022;1106–108.

ANAMNEZA PREEKLAMPSIJE – KAKO NAJ UKREPAMO?

HISTORY OF PREECLAMPSIA – HOW TO APPROACH ?

JANA BRGULJAN-HITIJ

IZVLEČEK

Anamneza in klinični pregled sta temelj zdravljenja bolnika. Zato je pomembno, da bolnika povprašamo povseh pomembnih anamnestičnih podatkih, ki so lahko povezani z njegovim zdravstvenim stanjem. V življenjskem ciklu žensk obstajajo številni mejniki, ki lahko povečajo ali razkrijejo tveganje določene obolevnosti. Preeklampsija je naravna oblika obremenilnega testiranja pri ženskah in lahko razkrije prikrita anomalije ali tudi povzroči povečano tveganje srčno-žilnih dogodkov v nadaljnjem življenju. Dokazano je, da ženske s preeklampsijo bolj ogrožajo srčno-žilni dogodki in zato potrebujejo posebno pozornost in spremljanje v življenjskem obdobju po porodu. Potrebno je ozaveščanje žensk o tem problemu in redno spremljanje krvnega tlaka ter individualni pristop k morebitnemu nadaljnjemu diagnosticiranju in zdravljenju. Predvsem je pomembno, da kot zdravniki pomislimo na ta problem in bolnice v sklopu anamneze povprašamo o morebitni preeklampsiji oziroma drugih težavah, ki so povezane s povišanim krvnim tlakom med nosečnostjo.

Ključne besede: preeklampsija, ženske, srčno-žilna umrljivost.

ABSTRACT

History taking and clinical examination present cornerstone in treatment of our patient. Therefore, it is important to interview our patient about all important information that could be related to his condition. There are several milestones in a woman's life cycle that can increase or reveal the risk of certain morbidity. Preeclampsia thus represents a natural form of stress testing in women and can reveal or even cause an increased possibility of developing cardiovascular events later in a woman's life. Hypertensive disorders in pregnancy, especially preeclampsia, are associated with an increased risk of developing long-term cardiovascular (CV) events. Thus, it is recommended to monitor these changes over time. Structured and multidisciplinary interventions for CV prevention are needed. Awareness among women should be raised and regularly monitoring of women's blood pressure should be advocated, as well as an individual approach and possible further diagnostics and treatment. Above all, it is important that, as doctors, we think about this possibility and take all processes connected with this important anamnestic information of preeclampsia or other problems related to high blood pressure regulation during pregnancy.

Keywords: preeclampsia, women, cardiovascular mortality.

UVOD

Srčno-žilna umrljivost je glede na dostopne podatke večja pri ženskah kot pri moških. To je podatek, ki je za marsikoga od nas še vedno presenečenje. Z načinom življenja so se stvari močno spremenile, zato se moramo posvetiti temu problemu, da bi lahko izboljšali trenutno stanje. Življenjska pot žensk vključuje različne klinične situacije, ki lahko vplivajo na njihovo srčno-žilno tveganje.

Nosečnost je naraven obremenilni test za ženske, ki ga po naravni poti »opravi« večina žensk. Tako so tovrstni podatki pomemben dejavnik v zdravljenju žensk. Preeklampsija združuje dogajanje medsebojne povezanosti matere in otroka, lahko pa odraža tudi neustrezen odziv matere na dodatno obremenitev, zato jo moramo obravnavati resno. V prispevku prikazujemo pomen preeklampsije in opisujemo, kako obravnavati žensko, ki je prešla preeklampsijo.

SRČNO-ŽILNE BOLEZNI IN ŽENSKÉ

Številčni podatki o srčno-žilnih boleznih se med seboj nekoliko razlikujejo, a v povprečju prikazujejo, da je približno 43 % celotne umrljivosti povezane s srčno-žilnimi (SŽ) boleznimi pri ženskah in 36 % pri moških (1). V zadnjih letih so različne organizacije prepoznale omenjeni problem, zato želijo izboljšati stanje z različnimi akcijami, ki potekajo po celem svetu. S problemom se začnemo soočiti že pri iskanju podatkov, ker je v raziskave navadno vključenih manj žensk kot moških, raziskave pa tudi niso načrtovane tako, da bi lahko analizirali razlike med spoloma. Zato ustanove, kot sta ameriški Nacionalni inštitut za zdravje (US National Institutes of Health) in Evropska komisija (European Commission), spodbujajo raziskave z večjo udeleženo žensk in s prvenstvenim ciljem analize razlik med spoloma (2,3). Ob tem je zanimivo tudi, da je zavedanje nevarnosti srčno-žilnih boleznih med ženskami nizko (4), kar pomeni, da je potrebno ukrepanje na več ravneh.

V zadnjih letih se je povečalo število objav, ki zahtevajo spremembo obravnave zdravja žensk. Čeprav opazujemo nekaj izboljšav, pristop k obdelavi znanstvenih spoznanj o razlikah med spoloma še vedno pogosto prezremo (5).

Etiologija, patofiziologija in razvoj bolezni se med spoloma razlikujejo, a za enkrat nimamo ločenih smernic. Kar se tiče hipertenzije, v zadnjih evropskih smernicah za zdravljenje hipertenzije navajajo več razlik med spoloma tako glede razširjenosti (prevalence) kot tudi glede pojavnosti hipertenzije bele halje, prikrite hipertenzije, pojavnosti srčno-žilnih dogodkov (SŽ) in odzivnosti na zdravljenje. Pojavnost SŽ dogodkov je večja pri ženskah z nižjim krvnim tlakom, uspešnost zdravljenja pa je lahko pri ženskah za isto mero znižanja krvnega tlaka večja kot pri moških. Prav tako sta hipertenzija in pojavnost možganske kapi in demence močnejše povezani pri ženskah. Razlike so tudi v odzivu na nefarmakološko zdravljenje. Ob upoštevanju diete DASH je bil tako manjši vnos soli pri ženskah z znižanjem krvnega tlaka povezan bolj kot pri moških, medtem ko je bil vpliv aerobne telesne aktivnosti na znižanje KT bolj opazen pri moških kot pri ženskah (6).

PREEKLAMPSIJA

Preeklampsija je pojav nosečnostne hipertenzije ob prisotnosti enega ali več dodatnih dejavnikov, kot so:

- pomembna proteinurija po 20. tednu nosečnosti > 30 mg/mmol ali 0,3 g/24 ur;
- prisotnost akutne ledvične okvare ali okvare jeter; nevrološke manifestacije, kot so

- glavobol, spremenjeno mentalno stanje, konvulzije; hematološke manifestacije, kot so znižanje števila trombocitov, diseminirana intravaskularna koagulacija, hemoliza;
- uteroplacentalna disfunkcija (zastoj v rasti zarodka, slaba prekrvitev umbilikalne arterije).

Kombinacijo hemolize, trombocitopenije in povišanih transaminaz imenujemo sindrom HELLP (*angl.* hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets)

Preeklampsija je resno bolezensko stanje, ki ima lahko zelo neugoden izid. Med ženskami približno četrtnina razvije preeklampsijo. Pri njih navadno odkrijemo proteinurijo ali drugo okvaro organa po 20. tednu nosečnosti z nenadnim porastom krvnega tlaka (6).

Posteljica (placenta) je vez med materjo in otrokom. Preeklampsijo tako lahko povzročijo motnje s strani matere kot s strani otroka, ki ga nosi. Patogeneza je zelo zapletena. Motena posteljica prične izločati antiangiogene dejavnike, ki povzročijo okvaro organov in s tem povezane spremembe (7).

Pri kateri nosečnici se bo razvila preeklampsija, je težko predvideti, zato trenutno poteka kar nekaj raziskav, v katerih skušajo najti odgovor na to vprašanje. Koristna je lahko ocena antiangiogenega dejavnika, topne, fms-podobne tirozin kinaze 1 (sFlt-1) in proangiogenega dejavnika ter placentalnega rastnega dejavnika (*angl.* placenta growth factor, PlGF) v materini krvi. V raziskavi PRAECIS pri hospitaliziranih bolnicah s hipertenzivno motnjo nosečnosti med 23+0 tedni in 34+6 tedni nosečnosti so imele bolnice z vrednostjo sFlt-1:PlGF pod pragom 5 % možnosti za razvoj preeklampsije v dveh tednih, tiste z vrednostjo sFlt-1:PlGF nad pragom 5 % pa 65-odstotno možnost za razvoj preeklampsije. Tako je maja 2023 ameriška Uprava za hrano in zdravila (*angl.* Food and Drug Administration) odobrila test sFlt-1:PlGF za nosečnice, ki so hospitalizirane zaradi hipertenzivne motnje nosečnosti (8,9).

Pomen preeklampsije za razvoj srčno-žilnih bolezni

Povezani elektronski zdravstveni zapisi od leta 1997 do leta 2016 skupine prebivalcev Združenega kraljestva (1,3 milijona žensk, povprečna starost ob porodu 28 let, skoraj 1,9 milijona dokončanih nosečnosti) so pokazali, da so imele ženske, ki so imele eno ali več nosečnosti s preeklampsijo, v primerjavi z ženskami brez hipertenzije v nosečnosti razmerje tveganja 1,9 za katero koli možgansko kap, 1,67 za srčne aterosklerotične dogodke, 1,82 za periferne dogodke, 2,13 za srčno popuščanje, 1,73 za atrijsko fibrilacijo, 2,12 za srčno-žilne smrti in 4,47 za kronično hipertenzijo (10).

Wu s sodelavci je objavil izsledke metaanalize naključnih učinkov, v katero je bilo vključenih 22 raziskav na vzorcu več kot 6,4 milijona žensk, vključno z več kot 258.000 ženskami s preeklampsijo. V metaanalizi raziskav, ki so bile prilagojene morebitnim motečim dejavnikom, so ugotovili, da je bila preeklampsija neodvisno povezana s povečanim tveganjem srčnega popuščanja (razmerje tveganja [RR] 4,19; 95-odstotni interval zaupanja [CI] 2,09–8,38), koronarne bolezni srca (RR 2,50; 95 % IZ 1,43–4,37), smrti zaradi srčno-žilnih bolezni (RR 2,21; 95 % IZ 1,83–2,66) in možganske kapi (RR 1,81; 95 % IZ 1,29–2,55). V analizah občutljivosti so pokazali, da je preeklampsija še naprej povezana s povečanim tveganjem prihodnje koronarne srčne bolezni, srčnega popuščanja in možganske kapi po prilagoditvi glede na starost (RR 3,89; 95 % IZ 1,83–8,26), indeks telesne mase (RR 3,16; 95 % IZ 1,41–7,07) in sladkorno bolezen (RR 4,19; 95 % IZ 2,09–8,38). Tako so ugotovili da je preeklampsija je povezana s štirikratnim povečanjem srčnega popuščanja v prihodnosti in dvakrat večjim tveganjem koronarne srčne bolezni, možganske kapi in smrti zaradi koronarne srčne ali srčno-žilne bolezni (11).

Na Danskem so v letih 1995–2012 opazovali 482.972 žensk s prvim živorojenim ali mrtvorjenim otrokom (kumulativne analize incidence), v obdobju 1978–2012 pa 1.025.118 primoparih žensk z vsaj enim živorojenim ali mrtvorjenim otrokom. Ugotovili so, da je tveganje hipertenzije, povezano s hipertenzivnimi motnjami v nosečnosti, visoko takoj po prizadeti nosečnosti in traja več kot 20 let. Kar tretjina žensk s hipertenzivno motnjo v nosečnosti lahko razvije hipertenzijo v desetih letih po prizadeti nosečnosti (12).

Preeklampsija pomeni dvakrat večje srčno-žilno tveganje pri materi tudi kasneje v življenju.

Po eni od razlag je preeklampsija večsistemski sindrom s pomembno vlogo vnetja, oksidativnega stresa in nepravilnega delovanja endoplazemskega retikuluma in angiogene disfunkcije. Vendar moramo preeklampsijo obravnavati tudi v povezavi z novorojenčkom in ne kot homogeno izpostavljenost. Preeklampsija ob porodu v odsotnosti dojenčka, majhnega za gestacijsko starost, pomeni dvakrat večje tveganje srčno-žilnih bolezni matere. Preeklampsija z za gestacijsko starost majhnega dojenčka pomeni več kot trikratno tveganje. Prezgodnja preeklampsija več kot petkrat poveča tveganje prihodnjih srčno-žilnih bolezni. Če se preeklampsija pojavi pred 34. tednom nosečnosti, je tveganje lahko celo 10-kratno (13).

Spremljanje žensk s preeklampsijo po porodu

Pomen vseživljenjskega spremljanja dejavnikov tveganja srčno-žilnih bolezni pri ženskah z anamnezo preeklampsije je zelo velik. Strukturiran bi moral biti v petih korakih – izobraževanje, načrtovani poporodni obiski, spremljanje, stratifikacija tveganja in timski pristop. Vključiti bi se morali kardiologi, ginekologi, dietetiki in psihologi (t. i. lifestyle coaching).

Primarno preprečevanje srčno-žilnih bolezni se mora začeti zgodaj v poporodnem obdobju in se nadaljevati vse življenje. Pristop vključuje takojšnji poporodni obisk, oceno dejavnikov tveganja in multidisciplinarno poseganje v življenjski slog pri 6–12 tednih in 1 letu po porodu, čemur sledi letni kontrolni obisk in končna ocena pri 50 letih. V prihodnosti bi morali biti ogroženi fenotipi del timskega pristopa v primarni preventivi z vse tesnejšimi povezavami med bolnišničnimi specialisti in osebnimi zdravniki z vključevanjem drugih zdravstvenih delavcev. Pomembno je predvsem ozaveščanje o problemu in redno spremljanje ogroženih žensk (14).

Po nosečnosti je zelo pomemben vpliv na življenjski slog. V metaanalizi raziskav o vplivu spremembe življenjskega sloga so ugotavljali, da je nadzorovana telesna vadba obetavno sredstvo za znižanje krvnega tlaka po porodu. V dveh raziskavah so ugotovili, da so ženske po porodu dobro prenašale programe nadzorovane vadbe, tudi tiste s predhodno preeklampsijo. Znižanje povišanega krvnega tlaka zaradi življenjskega sloga je pogosto skromno, postopno in zahteva čas. Ti dejavniki podpirajo potrebo po dolgotrajnejših (≥ šestmesečnih) obravnavah. Ukrepi ozaveščanja o problemu ter zdrava prehrana in telesna dejavnost so bolj uresničljivi v vsaj v enoletnem poporodnem obdobju. Posege v življenjski slog po porodu bi lahko okrepili z dodajanjem podpore, ki bi posameznikom pomagala, da premagajo ovire v smeri spremembe življenjskega sloga po nosečnosti, tako s pomočjo pri negi dojenčka kot s socialno podporo, vključno s partnersko podporo ter podporo družinskih članov in prijateljev (15).

Ob tem moramo ob siceršnji obravnavi žensk v ambulantni v anamnestične podatke obvezno vključiti tudi poizvedovanje o težavah med nosečnostjo, na kar pogosto pozabimo. Ženske moramo spodbujati, da si tudi v domačem okolju merijo krvni tlak in da po potrebi spremenijo življenjski slog, ter jim pomagamo, da imajo ob otroku tudi nekaj prostega časa, ki ga lahko

posvetijo sebi in izboljšanju življenjskega sloga. Po potrebi se tudi individualno odločimo o njeni napotitvi na obremenilno testiranje oz. dodatne kardiološke preiskave. Diagnosticiranje mora biti natančno, zanesljivo in z možnostjo terapevtskega ukrepanja.

Povezava preeklampsije in srčno-žilnih dogodkov

Preeklampsija lahko prispeva k razvoju srčno-žilnih dogodkov preko različnih poti, ki sicer niso dobro raziskane, po drugi strani pa je lahko omenjena povezava delno tudi posledica skupnih dejavnikov tveganja. Neugoden srčno-žilni profil tveganja z značilnimi dislipidemijo, inzulinsko odpornostjo, sladkorno boleznijo, debelostjo, endotelno disfunkcijo, povečanimi vnetnimi odzivi in hiperkoagulacijskimi stanji, ki so pogosti pri ženskah s preeklampsijo, lahko pomenijo večje tveganje srčno-žilnih bolezni. Po eni izmed teorij gre za trajne žilne spremembe s čezmerno disfunkcijo endotela.

ZAKLJUČEK

Pojav hipertenzije v nosečnosti, predvsem preeklampsije, je povezan z večjim tveganjem srčno-žilnih dogodkov. Čeprav točnega mehanizma ne poznamo, lahko nosečnost razkrije subklinične dejavnike tveganja, kot so endotelna disfunkcija, subklinična ateroskleroza ter strukturne in funkcionalne spremembe miokarda, ki po eni strani vodijo do diastolične disfunkcije levega prekata in miokardne hipertrofije ter v klinično srčno popuščanje, na drugi strani pa v srčni infarkt, možgansko kap in srčno-žilno smrt. Razvoj dejavnikov tveganja in označevalcev srčno-žilnega tveganja se začne zgodaj po porodu. Ker je najbolj ranljivo obdobje za razvoj možganskožilnih dogodkov desetletje po porodu, priporočamo presejanje ogroženih žensk in uporabo strategij za preprečevanje srčno-žilnih bolezni.

LITERATURA

1. Anon. Women and Cardiovascular Disease. Dun Laoghaire: European Institute of Women's Health. Dosegljivo 27.10.2023 na URL: <https://eurohealth.ie/women-and-cardiovascular-disease/>.
2. Anon. Accounting for sex and gender makes for better science. Editorial. *Nature* 2020;588:196.
3. Arnegard ME, Whitten LA, Hunter C, Clayton JA. Sex as a Biological Variable: A 5-Year Progress Report and Call to Action. *J Womens Health (Larchmt)* 2020;29:858–64.
4. Maffei S, Meloni A, Deidda M, Sciomer S, Cugusi L, Cadeddu C, et al, Igenda Study Group. Cardiovascular Risk Perception and Knowledge among Italian Women: Lessons from IGENDA Protocol. *J Clin Med* 2022;11:1695.
5. Burnier M, Brguljan J, Algharably EAE, Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Egan B, et al. Women's health, cardiovascular risk and hypertension: the perspective still needs to improve. *Blood Press* 2023;32:2193648.
6. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023. Dosegljivo 08.10.2023 na URL: doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
7. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1690–702.
8. Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226:Suppl 2:S1019–S1034.
9. Thermo Fisher Scientific. Thermo Fisher Scientific Announces FDA Clearance of Breakthrough Immunoassays to Aid in the Risk Assessment of Preeclampsia. Dosegljivo 19.05.2023 na URL: <https://newsroom.thermofisher.com/newsroom/press-releases/press-release-details/2023/Thermo-Fisher-Scientific-Announces-FDA-Clearance-of-Breakthrough-Immunoassays-to-Aid-in-the-Risk-Assessment-of-Preeclampsia/default.aspx>.
10. Leon LJ, McCarthy FP, Direk K, Gonzalez-Izquierdo A, Prieto-Merino D, Casas JP, Chappell L. Preeclampsia and Cardiovascular Disease in a Large UK Pregnancy Cohort of Linked Electronic Health Records: A CALIBER Study. *Circulation* 2019;140:1050–60.
11. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, Babu A, Kotronias RA, Rushton C, et al. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e003497.
12. Behrens I, Basit S, Melbye M, Lykke JA, Wohlfahrt J, Bundgaard H, et al. Risk of post-pregnancy hypertension in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy: nationwide cohort study. *BMJ* 2017;358:j3078.
13. Roberts JM, Rich-Edwards JW, McElrath TF, Garmire L, Myatt L; Global Pregnancy Collaboration. Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness. *Hypertension* 2021;77:1430–41.
14. Mureddu GF. How much does hypertension in pregnancy affect the risk of future cardiovascular events? *Eur Heart J Suppl* 2023;25:Suppl B:B111–3.
15. Murray Horwitz ME, Tabani A, Brédy GS, Flynn DB, Edwards CV, Curran NJ, Parikh NI. The effect of postpartum lifestyle interventions on blood pressure: a systematic literature review. *J Hypertens* 2023;41:1231–8.



GASTRO- ENTEROLOGIJA

1.5

OBRAVNAVA BOLNIKOV Z JETRNO CIROZO

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

KATJA NOVAK

IZVLEČEK

Jetрна ciroza je nepovratna končna stopnja okvare jetrnega parenhima, ki je posledica različnih kroničnih jetrnih bolezni. Razlikujemo začetni stadij oziroma kompenzirano jetrno cirozo in napredovali stadij, ko se pojavijo številni zapleti oz. dekompenzacija jetrne ciroze. Osnovni patofiziološki mehanizem nastanka zapletov je portalna hipertenzija. Bolniki z jetrno cirozo zaradi različnih zapletov pogosto potrebujejo ambulantno in bolnišnično medicinsko oskrbo ter imajo pomembno krajše preživetje. V cirotičnih jetrih se lahko razvije jetrnocelični rak, zaradi katerega pri vseh bolnikih vsakih 6 mesecev opravimo ultrazvok (UZ) trebuha. Zdravljenje bolnikov temelji na vzročnem zdravljenju kronične jetrne bolezni, preprečevanju nastanka zapletov in zdravljenju zapletov jetrne ciroze. Ozdravitev je mogoča le s kirurškim zdravljenjem s presaditvijo jeter.

Ključne besede: jetrna ciroza, ascites, hepatorenalni sindrom, presaditev jeter.

ABSTRACT

Liver cirrhosis is an irreversible end-stage condition of liver parenchymal damage resulting from various chronic liver diseases. It can be divided into an initial stage, known as compensated liver cirrhosis, and an advanced stage when numerous complications occur, leading to decompensation of liver cirrhosis. The fundamental pathophysiological mechanism behind the development of complications is portal hypertension. Patients with liver cirrhosis often require outpatient and inpatient medical care due to various complications and have significantly reduced life expectancy. Hepatocellular carcinoma can develop in cirrhotic livers, which is why abdominal ultrasound is performed every 6 months for all patients. The treatment of patients is based on addressing the underlying cause of chronic liver disease, preventing the development of complications, and managing complications of liver cirrhosis. Cure is only possible through surgical treatment with liver transplantation.

Keywords: liver cirrhosis, ascites, hepatorenal syndrome, liver transplantation.

UVOD

Jetрна ciroza je nepovratna končna stopnja okvare jetrnega parenhima, ki je posledica različnih kroničnih jetrnih bolezni. Histološko gre za fibrotični preustroj jeter s preoblikovanjem normalnega jetrnega parenhima in tvorbo regeneratorskih nodusov. Če uspemo odstraniti vzrok kronične jetrne bolezni, je fibroza jeter v začetnih stopnjah popravljiva (2). Posledica spremenjene arhitekture jetrnega parenhima je povečanje upora v jetrnih venah z nastankom portalne hipertenzije, ki je temelj postopnega razvoja zapletov. Razlikujemo začetni stadij oziroma kompenzirano jetrno cirozo in napredovali stadij, ko se pojavijo številni zapleti oz. dekompenzacija jetrne ciroze (3). Bolniki z jetrno cirozo zaradi različnih zapletov pogosto potrebujejo ambulantno in bolnišnično medicinsko oskrbo in imajo pomembno krajše preživetje. Zdravljenje bolnikov temelji na vzročnem zdravljenju kronične jetrne bolezni, preprečevanju nastanka zapletov in zdravljenju zapletov jetrne ciroze. Ozdravitev je možna le s kirurškim zdravljenjem s presaditvijo jeter. Obravnava bolnikov z jetrno cirozo je tako znatno ekonomsko breme.

EPIDEMIOLOGIJA

Pravih epidemioloških podatkov o razširjenosti (prevalenci) jetrne ciroze nimamo. V svetu število smrti zaradi zapletov jetrne ciroze v letu 2010 ocenjujejo na nekaj več kot 1 milijon, kar predstavlja 2 % vseh smrti. V Evropi je jetrna ciroza četrty najpogostejši vzrok smrti, v Združenih državah Amerike (ZDA) osmi in v svetovnem merilu štirinajsti (1).

ETIOLOGIJA

Vzroki kronične jetrne bolezni, ki lahko privedejo do jetrne ciroze, so številni (Tabela 1) in se razlikujejo v različnih delih sveta in glede na socialno-ekonomski status (1). Pogosto je prisotnih več vzročnih dejavnikov hkrati. V državah blagostanja sta najpogostejša vzroka škodljivo uživanje alkoholnih pijač in s presnovno motnjo/disfunkcijo povezana zamaščenost jeter oziroma steatotična jetrna bolezen (*angl.* metabolic disorder associated steatotic liver disease, MASLD) (4). V državah z visoko razširjenostjo virusnih hepatitisov je najpogostejši vzrok kronična okužba s HBV in HCV. Drugi vzroki so manj pogosti. Pri 10–15 % bolnikov vzroka jetrne ciroze ne moremo pojasniti, zato govorimo o kriptogeni jetrni cirozi (1).

Tabela 1. Vzročna razvrstitev jetrne ciroze.

Alkoholna jetrna ciroza	škodljivo uživanje alkohola
Posthepatitična jetrna ciroza (virusna, avtoimunska)	kronični virusni hepatitis B in kronični virusni hepatitis C avtoimunski hepatitis
Presnovni motnji pridružena steatotična jetrna bolezen (MASLD)	steatoza jeter steatohepatitis
Holestatična jetrna ciroza	primarni biliarni holangitis primarni sklerotizirajoči holangitis sekundarna biliarna ciroza
Motnje v jetrnem obtoku	Budd-Chiarijev sindrom sindrom obstrukcije sinusoidov kardialna ciroza
Metabolna jetrna ciroza	hemokromatoza Wilsonova bolezen pomanjkanje alfa-1-antitripsina
Z zdravili in kemikalijami povzročena jetrna ciroza	metotreksat, izoniazid, metildopa, amiodaron, klorpromazin

DIAGNOSTIČNA OBRAVNAVA

Jetarno cirozo opredelimo z značilno klinično sliko, laboratorijskimi preiskavami, slikovnimi diagnostičnimi preiskavami in patohistološkim izvidom biopsije jeter (1,3).

Anamneza

Anamneza je poleg opredelitve bolnikovih simptomov pomembna tudi za odiranje vzroka jetrne ciroze. Zanima nas:

- **tvegano oziroma škodljivo uživanje alkoholnih pijač:**
 - o meja za moške je več kot 2 merici na dan oziroma 14 meric na teden,
 - o meja za ženske je več kot 1 merica na dan oziroma 7 meric na teden,
 - o merica je 10 g alkohola (0,3 dcl žgane pijače, 1 dcl vina, 2,5 dcl piva);
- nezaščiteni spolni odnosi z različnimi partnerji, uporaba intravenskih drog;
- čezmerna telesna teža, metabolni sindrom, sladkorna bolezen;
- pridružene avtoimunske bolezni;
- zdravila;
- družinska anamneza.

Klinična slika

Bolniki z jetrno cirozo so v začetnem stadiju brez simptomov in tipičnih kliničnih znakov. Ta stadij bolezni imenujemo kompenzirana jetrna ciroza. Sčasoma se pojavijo neznatni simptomi, kot so splošno slabo počutje, utrujenost, zmanjšan apetit in hujšanje. Ob pregledu lahko odkrijemo pajkaste nevuse na koži prsnega koša in hrbta, palmarni eritem in kontrakturo dlanske aponevroze – Dupuytrenovo kontrakturo, razpraskanine, podkožne hematome, povečani obušesni žlezi slinavki, izgubo dlak, ginekomastijo, poudarjene podkožne vene na trebuhu (lat. caput medusae) in hepatosplenomegalijo.

Ko se pojavijo zapleti, govorimo o dekompenzirani jetrni cirozi. Klinično očitni zapleti so zlatenica, ascites, krvavitev iz varic, spontani bakterijski peritonitis in hepatična encefalopatija.

V stabilni fazi ugotovimo ikterične beločnice in kožo, trebuh žabje oblike ali močno povečanega obsega s popkovno kilo ter edeme nog, tremor zgornjih udov in atrofijo mišic udov. Bolniki navajajo motnje spanja in pozornosti. Pri akutnem poslabšanju je običajno prisotna povišana temperatura in/ali bolečine v trebuhu in/ali znaki krvavitve iz prebavil in/ali motnje zavesti.

Laboratorijski izvidi

Ko smo s kliničnim pregledom posumili na jetrno cirozo, bolnika napotimo na laboratorijske preiskave krvi za ugotavljanje etiologije in za oceno jetrne funkcije.

Laboratorijskih testov za ugotavljanje etiologije se lotimo stopenjsko ter glede na starost bolnika in anamnezo.

- **Pri vseh bolnikih opravimo presejalno testiranje na HBV (HBsAg, antiHBs in anti-HBc) in HCV (antiHCV).**
- Določimo vrednost Fe, feritina in TIBC.
- Določimo avtoprotitelesa/HEP2 test.
- Določimo ceruloplazmin in baker v 24-urnem urinu.
- Določimo alfa-1-antitripsin.

Pri ocenjevanju jetrne funkcije uporabljamo naslednje biokemijske laboratorijske izvide:

- ALT (alaninska transaminaza) in AST (aspartatna transaminaza):
 - o povišani,
 - o za jetrno cirozo je značilno razmerje $AST : ALT > 1$ kot pri alkoholni jetrni okvari;
- bilirubin:
 - o povišanje kaže slabšanje ekskretorne funkcije hepatocitov;
- AF (alkalna fosfataza);
 - o običajno malo povišana, razen pri holestatični jetrni cirozi;
- GGT (gama glutamilna transpeptidaza);
 - o ni specifična za jetrno okvaro;
 - o korelira z AF;
 - o izrazito povišana pri alkoholni jetrni okvari zaradi presnove etanola.
- albumin:
 - o znižan pri slabši sintetski funkciji jeter je znak kronične jetrne bolezni;
 - o ni specifičen za jetrno okvaro.
- protrombinski čas (PČ):
 - o podaljšan pri slabši sintetski funkciji jeter.

Drugi osnovni laboratorijski izvidi:

- elektroliti: hiponatremija zaradi hipervolemije pri dekompenzirani jetrni cirozi;
- proteinogram: poliklonalna hipergamaglobulinemija;
- hemogram: trombocitopenija, levkopenija, bicitopenija ali pancitopenija kot posledica hipersplenizma pri splenomegaliji;
- povišan amonijev ion: zaplet z jetrno encefalopatijo.

Slikovno diagnosticiranje

Pri vseh bolnikih s sumom na jetrno okvaro je prva preiskava ultrazvok trebuha, ki je široko dostopna in neinvazivna preiskava. Pri bolnikih s kompenzirano jetrno cirozo je slabo občutljiv, ker so jetra ultrazvočno lahko še normalnega izgleda. Pomagamo si z elastografsko oceno fibroze jeter ali z biokemijsko določitvijo serumskih označevalcev fibroze s testom ELF (*angl.* enhanced liver fibrosis, ELF). Pri napredovali jetrni cirozi so jetra tipično izrazito spremenjena, prisotna sta splenomegalija in ascites. Računalniške tomografije (CT) in magnetnoresonančnega slikanja (MRI) pri diagnosticiranju jetrne ciroze ne uporabljamo, razen pri sumu na jetrnocelični karcinom (HCC).

Biopsija jeter s histopatološkim pregledom vzorca jetrnega parenhima je zlati standard za postavitev diagnoze, vendar zaradi dovolj zanesljivih neinvazivnih metod večinoma ni potrebna.

Vse bolnike z ugotovljeno jetrno cirozo napotimo na endoskopsko preiskavo zgornjih prebavil (tj. ezofagogastroduodenoskopijo) za oceno prisotnosti varic požiralnika in želodca.

NAPOVED IZIDA BOLEZNI

Na podlagi kliničnega pregleda in izvidov laboratorijskih preiskav ocenimo stadij jetrne ciroze po Child-Pugh klasifikaciji (Tabela 2) (1). Opredelitev stadija nam pomaga pri oceni bolnikove ogroženosti. Višji kot je stadij jetrne ciroze, več zapletov imajo bolniki in krajše je preživetje.

Tabela 2. Klasifikacija jetrne ciroze po Child-Pughu.

Merila	1 točka	2 točki	3 točke
celokupni bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	< 34	34–51	> 51
serumski albumini (g/l)	> 35	28–35	< 28
prisotnost ascitesa	odsoten	zmeren, obvladljiv z zdravlili	tesen in/ali refraktarni ascites
vrednost INR	< 1,7	1,7–2,3	> 2,3
jetrna encefalopatija	odsotna	stopnja I–II	stopnja III–IV

Stadij bolezni	Seštevek točk	Klinična slika	1-letno preživetje	2-letno preživetje
Child-Pugh A	5–6	kompenzirana jetrna ciroza	100 %	85 %
Child-Pugh B	7–9	pomembno okrnjena funkcija	81 %	57 %
Child-Pugh C	10–15	dekompenzirana jetrna ciroza	45 %	35 %

Legenda: PT – protrombinski čas; INR – International Normalised Ratio; Child-Pugh A – 5, 6 točk; Child-Pugh B – 7–9 točk; Child-Pugh C – 10–15 točk.

Napoved izida pri bolnikih z jetrno cirozo je odvisna od možnosti odstranitve vzroka oziroma možnosti zdravljenja kronične jetrne bolezni. Pri alkoholni jetrni cirozi ter pri posthepatitični HCV in HBV jetrni cirozi lahko z zdravljenjem zelo uspešno vzdržujemo kompenzirani stadij.

Na preživetje bolnikov močno vpliva tudi **pojav jetrnoceličnega raka (HCC)**, ki ogroža zlasti bolnike z posthepatitično HBV in HCV jetrno cirozo, MASLD in hemokromatozo. HCC je v svetovnem merilu 6. najpogostejši rak in na tretjem mestu po vzrokih smrti zaradi raka. Ocenjujejo, da se pri tretjini bolnikov z jetrno cirozo katere koli etiologije razvije HCC z letno pojavnostjo 1–8 %, zato bolnike redno spremljamo (5). Osnovna presejalna preiskava je UZ vsakih 6 mesecev, ob sumu na HCC pa bolnika napotimo na CT trebuha s kontrastom.

KLINIČNI POTEK

Bolniki s kompenzirano jetrno cirozo imajo ohranjeno jetrno funkcijo, sodijo v stadij Child-Pugh A, so običajno brez simptomov in imajo ocenjeno srednje preživetje 12 let (3). Redno potrebujejo spremljanje s kliničnim pregledom in laboratorijskimi preiskavami jetrne funkcije, navadno 1- do 2-krat letno, ter nujno UZ trebuha vsakih 6 mesecev zaradi presejanja na HCC.

Če na prvi gastroskopiji ni varic, preiskavo ponovimo čez 1–3 leta, odvisno od napredovanja kronične jetrne bolezni s slabšanjem funkcije cirotičnih jeter.

Do poslabšanja stadija oziroma napredovanja bolezni iz kompenzirane v dekompenzirano jetrno cirozo pride pri 5–7 % bolnikov na leto (3). Vzrok so neozdravljiva kronična jetrna bolezen, pridružene bolezni (potreba po kirurškem zdravljenju) in okužbe.

Dekompenzirana jetrna ciroza je sistemska bolezen, ki prizadene številne organske sisteme. Bolniki imajo izrazite simptome in ocenjeno srednje preživetje 2 leti (3). Osnovni patofiziološki proces v ozadju dekompenzacije jetrne ciroze je portalna hipertenzija, ki povzroči splahnjično arteriolno vazodilatacijo in srčno-žilno disfunkcijo ter v končnem stadiju jetrne ciroze večorgansko odpoved.

Zapleti dekompenzirane jetrne ciroze so:

- ascites (nezapleteni, refraktarni);
- krvavitev iz prebavil (varice požiralnika in želodca);

- jetrna encefalopatija;
- ledvična okvara (akutna ali kronična/hepatorenalni sindrom);
- bakterijske okužbe (spontani bakterijski peritonitis, okužbe sečil, pljučnica);
- kardiopulmonalni zapleti (cirotična kardiomiopatija, hepatopulmonalni sindrom, portopulmonalna hipertenzija);
- jetrni hidrotoraks;
- hiponatremija;
- relativna insuficienca nadledvične žleze;
- ACLF (*angl.* acute-on-chronic liver failure) oziroma akutna dekompenzacija jetrne ciroze z značilnostmi akutne jetrne odpovedi.

ZDRAVLJENJE JETRNE CIROZE

Zdravljenje temelji na odstranitvi oziroma zdravljenju vzroka kronične jetrne bolezni, preprečevanju nastanka zapletov in njihovem zdravljenju. Ozdravitev je možna le s kirurškim zdravljenjem s presaditvijo jeter (3).

Ascites

Ascites je prisotnost proste tekočine v peritonealnem prostoru in je najpogostejši zaplet jetrne ciroze. Pojavi se pri 5–10 % bolnikov s kompenzirano jetrno cirozo na leto.

Ascites neposredno vpliva na bolnikovo kakovost življenja, ker zahteva kronično zdravljenje s potrebo po bolnišničnem zdravljenju in je tudi vzrok drugih zapletov jetrne ciroze. Pojav ascitesa poslabša napoved izida bolezni, zato je ocenjeno 5-letno preživetje 30 %.

Razlikujemo med nezapletenim ascitesom, kar pomeni, da ni okužen in ni povezan s slabšanjem ledvične funkcije in refraktarnim ascitesom (3,6).

Nezapleteni ascites

Ascites lahko klinično ugotovimo, ko je v trebušni votlini več kot 500 ml tekočine. Bolniki navajajo tiščanje in napetost v trebuhu.

Razlikujemo tri stopnje:

- blagi ascites, zaznaven z UZ trebuha;
- zmerni ascites, klinično zaznaven, trebušna stena je mehka;
- tesni ascites, klinično obilni ascites z napeto trebušno steno.

Diagnostična obravnava:

- nujna je diagnostična paracenteza novonastalega zmernega in tesnega ascitesa ter v primeru hospitalne obravnave bolnikov zaradi katerega koli zapleta jetrne ciroze;
- laboratorijski pregled ascitesa:
 - o določitev levkocitov in nevtrofilcev za izključitev spontanega bakterijskega peritonitisa (SBP);
 - o določitev proteinov in albuminov za izračun SAAG (*angl.* serum ascites albumin gradient): vrednost > 11 g/l je značilna za portalno hipertenzijo oziroma jetrno cirozo (transudat);
 - o citološki pregled pri sumu na zunajjetrno rakavo bolezen.

Zdravljenje temelji na zmerni omejitvi soli v prehrani na 5–6,5 g/dan, kar pomeni brez dosojevanja hrane, izogibanje industrijsko pripravljene hrani in na zdravljenju z diuretiki. Ambulantno pri *blagem ali zmernem ascitesu* uvedemo spironolakton v začetnem odmerku 100

mg/dan s postopnim povečevanjem odmerka do 400 mg/dan. Če ni zadostnega izplavljanja, dodamo furosemid v začetnem odmerku 40 mg/dan *per os* s postopnim povečevanjem do 160 mg/dan. Če imamo možnost pogostih kontrolnih pregledov, vključno z laboratorijsko kontrolo ledvične funkcije vsaj enkrat na teden oziroma je bolnik hospitaliziran, začnemo s kombinacijo spironolaktona in furosemda. Odmerke diuretikov povečujemo na 3–5 dni. Bolniki naj izgubljajo po 0,5 kg TT/dan oziroma 1 kg TT/dan pri pridruženih perifernih edemih.

Ker diuretiki povzročijo mišične krče in elektrolitske motnje ter lahko poslabšajo ledvično funkcijo in sprožijo jetrno encefalopatijo, v praksi zelo redko predpišemo maksimalne odmerke. Hkratna uporaba inhibitorjev angiotenzin konvertaze, blokatorjev receptorjev angiotenzina II in nesteroidnih antirevmatikov ni priporočljiva. Z diuretiki prenehamo ob pojavu jetrne encefalopatije, serumske vrednosti natrija < 125 mEq/l, kreatinina > 180 µmol/l ter neodzivnosti na diuretike.

Omejitev vnosa tekočin na 1–1,5 l/dan je potrebna le pri bolnikih s hudo dilucijsko hiponatremijo zaradi hipervolemije.

Pri *tesnem ascitesu* je pred uvedbo diuretikov ali povečanjem odmerkov diuretikov indicirana razbremenilna paracenteza. Da preprečimo hemodinamske zaplete, moramo za vsak liter odstranjenega ascitesa intravensko nadomestiti 6–8 g albuminov. Rutinsko določanje parametrov hemostaze in dajanje sveže zamrznjene plazme oz. faktorjev strjevanja krvi pred paracentezo ni potrebno.

Pri vseh bolnikih z jetrno cirozo in ascitesom moramo oceniti možnosti zdravljenja s presaditvijo jeter.

Spontani bakterijski peritonitis (SBP) je zaplet z okužbo ascitesa, ki nastane zaradi translokacije črevesnih bakterij in njihovega hematogenega razvoja pri bolnikih z jetrno cirozo. Značilno se pojavi pri bolnikih z napredovalo jetrno cirozo z nizko koncentracijo proteinov v ascitesu < 10 g/l. Najpogostejši povzročitelji so po Gramu negativne enterobakterije (npr. *Escherichia coli*). Klinična slika je lahko neznatna z malo simptomi ali dramatična z znaki septičnega šoka. Običajno bolniki navajajo povečevanje trebuha z bolečinami ter slabo počutje s povečano zaspanostjo in inapetenco. Diagnozo postavimo z laboratorijsko preiskavo punktata ascitesa, s katero ugotovimo povečanje nevtrofilcev nad 250/mm³, in z osamitvijo povzročitelja v mikrobiološki kulturi. Mikrobiološka kultura ascitesa je negativna v kar 60 %. Poznamo še *bakterascites*, kjer ugotovimo pozitivno mikrobiološko kulturo ascitesa brez značilnega povišanja nevtrofilcev v laboratorijskem izvidu. Zdravimo empirično s cefotaksimom v odmerku 2 g/8 h intravensko 5–7 dni. Po 48 urah zdravljenja opravimo kontrolno punkcijo ascitesa za oceno ustreznega zmanjšanja števila nevtrofilcev. Ledvična funkcija se poslabša pri tretjini bolnikov; ker pomeni slabo napoved izida, je potrebno preprečevanje. V ta namen bolniki prvi dan prejmejo infuzijo albuminov v odmerku 1,5 g/kg TT in tretji dan v odmerku 1 g/kg TT. Med zdravljenjem tudi ukinemo zdravljenje z blokatorji beta in diuretiki. Po prebolelem SBP bolnikom preventivno predpisujemo norfloksacin v odmerku 400 mg/dan do rekompensacije jetrne ciroze, do presaditve jeter ali dosmrtno. Primarno preventivo SBP predpišemo bolnikom z rezultatom Child-Pugh 9 točk, bilirubinom > 54 µmol/l, ledvično insuficienco, hiponatremijo in proteini v ascitesu < 15 g/l.

SBP je zdravstveno stanje z 20- do 30-odstotno smrtnostjo in s pogostimi ponovitvami v do 70 % v enem letu.

Refraktarni ascites je ascites, ki ga težko obvladamo z diuretiki in se po izpraznilni punkciji hitro ponovi. Razlikujemo:

- na diuretike neodzivni ascites, pri katerem ni učinka diuretikov, ker ni povečanega izločanja natrija v urin;
- z diuretiki neobvladljiv ascites, pri katerem z diuretiki sprožimo druge zaplete, kot sta poslabšanje ledvične funkcije in hepatična encefalopatija.

Refraktarni ascites ni absolutna kontraindikacija za zdravljenje z blokatorji beta, če bolniki nimajo hipotenzije s sistolnim tlakom pod 90 mmHg.

Zdravimo lahko z vstavitvijo transjugularnega intrahepatalnega portosistemskega obvoda (TIPS).

Gre za kovinsko opornico, ki v jetrnem parenhimu povezuje portalni obtok in venski obtok ter s tem zniža portalno hipertenzijo. Problem je močno okrnjena jetrna funkcija, ki se po uvedbi TIPS lahko nepovratno poslabša. Vsi bolniki z refraktarnim ascitesom so možni kandidati za zdravljenje s presaditvijo jeter. Če bolniki niso kandidati niti za TIPS niti za presaditev jeter, je indicirano paliativno podporno zdravljenje z razbremenilnimi punkcijami ascitesa.

Krvavitev iz varic

Ob postavitvi diagnoze jetrna ciroza ima varice požiralnika ali želodca 30–40 % bolnikov s kompenzirano jetrno cirozo in več kot 80 % bolnikov z dekompenzirano jetrno cirozo. Krvavitev iz varic je drugi najpogostejši zaplet dekompenzacije jetrne ciroze in najbolj življenje ogrožajoč zaplet s smrtnostjo 20 % (3,7). Do krvavitve pride pri portalnem tlaku, višjem od 12 mmHg, ko v submukozni veni tlak tako naraste, da nastane razpoka stene.

Vsi bolniki z jetrno cirozo morajo nujno opraviti presejalno gastroskopijo za oceno prisotnosti varic v zgornjih prebavilih. Znak grozeče krvavitve iz varic so rdeče pege na žilni steni. Z zdravljenjem in mehanskimi endoskopskimi posegi lahko zmanjšamo tveganje pojava prve krvavitve (3,7).

Primarna preventiva glede na izvid gastroskopije:

- ni varic: kontrolna gastroskopija čez 1–3 leta;
- majhne varice: preventivno zdravljenje ni potrebno (tveganje je manj kot 10 % v dveh letih), razen v stadiju jetrne ciroze Child-Pugh C:
 - o kontrolna gastroskopija čez 2–3 leta;
- velike varice: predpišemo neselektivne blokatorje receptorjev beta, ki zmanjšajo tveganje za 40 %:
 - o propranolol (starejši) od 2 x 20 mg/dan do 3 x 40 mg/dan in
 - o karvedilol (novejši) od 6,25 mg/dan do 12,5 mg/dan v enkratnem odmerku ali deljenih odmerkih
 - o pri kontraindikaciji za zdravljenje z blokatorji beta endoskopska ligacija varic
 - o endoskopske ligature pri so možne pri vseh bolnikih z jetrno cirozo v stadiju Child-Pugh C.

Akutna krvavitev iz varic požiralnika se na leto zgodi pri 15 % bolnikov z velikimi varicami. Klinično se pokaže z znaki krvavitve iz zgornjih prebavil, hematememo in meleno ter odvisno od obsežnosti krvavitve tudi z znaki hemoragičnega šoka. Gre za nujno stanje.

Zdravljenje:

- hemodinamska stabilizacija bolnika z nadomeščanjem krvi s transfuzijo;
- vazoaktivna zdravila iz skupine somatostatinskih analogov (somatostatin, terlipresin) 5 dni;
- endoskopsko zdravljenje z ligaturami varic ali s sklerozacijo s tkivnim adherensom;
- endoskopsko neobvladane recidivne krvavitve: vstavev Sengstaken-Blakemoreove sonde ali transjugularnega znotrajjetrnega portosistemskega obkroga (*angl.* transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS);
- preprečevanje spontanega bakterijskega peritonitisa z antibiotikom 7 dni:
 - o glede na mikrobiološke izvide kultur ascitesa naših bolnikov v Sloveniji zadošča amoksisicilin s klavulansko kislino
 - o ceftriakson.

V prvem letu po preboleli krvavitvi iz varic se krvavitev ponovi pri 60–70 % bolnikov, zato nujno potrebujejo sekundarno preventivo:

- endoskopske ligature ali sklerozacije na 4–8 tednov do izkoreninjenja varic;
- TIPS – kovinska opornica, ki v jetrnem parenhimu povezuje portalni obtok in venski obtok, s čimer zniža portalno hipertenzijo.

Hepatična encefalopatija

Hepatična encefalopatija (HE) je skupek številnih nevroloških in psihiatričnih motenj. Klinična slika obsega spekter stanj, od diskretnih, subkliničnih sprememb do popolne motnje zavesti s komo. Poleg motnje zavesti je najbolj značilen simptom plahutajoči tremor (asteriksija). Celokupno razširjenost (prevalenco) ocenjujejo na 30–40 % bolnikov z jetrno cirozo. Subklinična, minimalna HE se pojavlja pri 20–80 % bolnikov z jetrno cirozo. HE je neodvisni napovednik smrtnosti pri bolnikih z jetrno cirozo, saj 58 % bolnikov umre v prvem letu po prvi epizodi, 72 % bolnikov pa v treh letih po prvi epizodi (8).

Po West Havenskih merilih simptome in znake HE razdelimo v 4 stopnje (Tabela 3).

Tabela 3. West Havenska merila za hepatično encefalopatijo.

Stopnja 1	blaga zmedenost, spremenjena čustvena lega z evforijo ali depresijo, zmanjšana koncentracija, upočasneni kognitivni procesi in dojemanje, agitacija, motnje spanja
Stopnja 2	zmanjšanje intelektualnih sposobnosti, letargija, osebnostne spremembe, neustrezno vedenje, nezmožnost kognicije
Stopnja 3	somnolenca, dezorientiranost v času in prostoru, zmedenost, amnezija, okrnjen govor, oslabljene zaznavne funkcije
Stopnja 4	koma

Diagnozo postavimo pri bolnikih s sumljivo klinično sliko in jetrno cirozo. Ker nevrološki znaki in simptomi niso specifični, si pomagamo z določitvijo vrednosti amoniaka v serumu, ki je povišana pri 90 % bolnikov s hepatično encefalopatijo, vendar normalna koncentracija serumskega amoniaka ne izključuje HE. Raven serumskega amoniaka sama po sebi nima diagnostične in napovedne vrednosti. Pri vseh bolnikih moramo nujno pomisliti tudi na druge vzroke motnje zavesti. Sprožilni dejavniki za hepatično encefalopatijo so dehidriranost ob zdravljenju z diuretiki, okužba in krvavitev iz zgornjih prebavil.

Osnova zdravljenja je preprečevanje resorpcije amoniaka v črevesu z laktulozo. Bolniku predpisujemo toliko sirupa z laktulozo, da odvaža dve mehki stolici na dan. Driska ni zaželena, ker bolnik ob tem hitro dehidrira. Hipoproteinska dieta je nepotrebna in ni priporočljiva.

Pri akutnem poslabšanju s stopnjo hepatične encefalopatije I in stopnjo hepatične encefalopatije II lahko bolnike obravnavamo ambulantno s povečanjem odmerkov laktuloze. Pri bolnikih z motnjo zavesti (HE stopnje III in HE stopnje IV) sta nujni bolnišnična obravnava in zaščita dihalne poti. Bolniki prejmejo laktulozo po nazogastrični sondi in v raztopini za klizmo. Pri vseh bolnikih poiščemo sprožilni dejavnik, ukinemo diuretike in jih hidriramo.

Če nismo odkrili popravljivega vzroka akutnega poslabšanja oziroma je prisotna kronična hepatična encefalopatija v napredovalem stadiju jetrne ciroze, zaradi katere je bolnik hospitaliziran več kot enkrat, je indicirano preprečevanje z **rifaksiminom v odmerku 2 x 550 mg/dan**. To je neresorbilni antibiotik, ki v črevesu spremeni bakterijsko floro, s čimer se zmanjša sinteza amoniaka. Bolniki zdravilo jemljejo do rekompensacije jetrne ciroze, do zdravljenja s presaditvijo jeter ali dosmrtno. Zdravljenje učinkovito zmanjša število hospitalizacij zaradi akutnih poslabšanj hepatične encefalopatije.

Ledvična okvara pri jetrni cirozi

Pri vseh bolnikih z jetrno cirozo moramo opredeliti, ali gre za akutno okvaro ledvic (*angl.* acute kidney injury, AKI) ali za kronično ledvično okvaro.

Pogostost AKI pri bolnikih z jetrno cirozo je povezana z napredovanjem stadija bolezni. Pojavi se pri skoraj petini hospitaliziranih bolnikov z jetrno cirozo in pri polovici bolnikov z ascitesom. Najpogostejše nastane zaradi prerenalnih in renalnih vzrokov. Najpogostejši vzroki AKI so hipovolemija, akutna tubulna nekroza in hepatorenalni sindrom (3,6,9).

Akutna ledvična okvara (AKI) je opredeljena s porastom vrednosti serumskega kreatinina za 26,5 µmol/l v manj kot 48 urah ali njegovo povečanje za več kot 50 % v zadnjih treh mesecih. Serumski kreatinin je pri bolnikih z jetrno cirozo nezanesljiv kazalnik za oceno ledvične funkcije, saj imajo bolniki z napredovalo jetrno cirozo zmanjšano pusto telesno maso in je tako kljub normalni vrednosti serumskega kreatinina znižan očistek kreatinina. S serumskim cistatinom C je ocena GFR bolj natančna, a je njegova uporaba zaradi slabše dostopnosti in drugih vplivov na rezultat omejena.

Hepatorenalni sindrom (HRS) je oligurična ledvična odpoved, ki nastane zaradi sistemskih hemodinamskih sprememb pri bolnikih z napredovalo kronično jetrno boleznijo in pri bolnikih z akutno jetrno odpovedjo. Hepatorenalnega sindroma po novi definiciji ne delimo več na HRS tipa 1 in HRS tipa 2, temveč na HRS-AKI in HRS-NAKI (*angl.* non-HRS acute kidney injury). Pri HRS-AKI gre za hitro in napredujoče slabšanje ledvične funkcije v manj kot dveh tednih (kreatinin se podvoji na raven > 221 µmol/l) in ima slabšo napoved izida kot AKI zaradi okužbe ali hipovolemije.

HRS je diagnoza izključitve. Značilni sta povečevanje vrednosti serumskega kreatinina in nizko izločanje natrija (Na v 24-urnem urinu < 30mEq/l). Tubulno nekrozo izključimo z določitvijo vrednosti NGAL (*angl.* Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) v urinu (10).

Diagnostična merila za HRS-AKI (6):

- prisotnost jetrne ciroze ali ascitesa;
- diagnostična merila AKI;
- ni izboljšanja po 48 urah po ukinitvi diuretikov in ob infuziji albuminov v odmerku 1 g/kg TT/dan;
- odsotnost šokovnega stanja;
- negativna anamneza nedavnega jemanja nefrotoksičnih zdravil (NSAR, aminoglikozidi);

- odsotnost znakov primarne ledvične bolezni (proteinurija < 0,5 g/dan, odsotnost mikrohematurije, normalen izvid UZ ledvic).

Pri HRS-NAKI so izpolnjena merila za HRS, a ledvična okvara napreduje počasneje, zato merila za AKI niso izpolnjena. Značilno se pojavi pri bolnikih z ascitesom, odpornim na diuretike.

Zdravljenje HRS

Ne glede na vzrok AKI vsem bolnikom z jetrno cirozo in AKI ukinemo diuretike in blokatorje beta. Čimprej uvedemo zdravljenje z vazokonstriktorji – terlipresinom v kontinuirani infuziji 2 mg/24 h z možnostjo povečanja odmerka do 12 mg/24 h in albumini 20–40 g/dan 10–14 dni. Terlipresin v kombinaciji z albumini povzroči konstrikcijo splahnjčnega žilja brez konstrikcije ledvičnega žilja, s čimer se poveča krožeči volumen krvi. Zdravljenje z dializo ima enake indikacije kot pri drugih bolnikih. Vse bolnike moramo oceniti glede možnosti zdravljenja s presaditvijo jeter (9).

Na zdravljenje s terlipresinom in albumini se dobro odzove tudi HRS-NAKI, a so pogoste ponovitve. Če so bolniki kandidati za zdravljenje s presaditvijo jeter, zdravljenja ne ponavljamo.

Hiponatremija

Hiponatremija je pogosta pri bolnikih z napredovalo jetrno cirozo in je povezana s povečano smrtnostjo in obolevnostjo, zlasti z nevrološkimi zapleti. Je negativen napovedni dejavnik izida pri zdravljenju s presaditvijo jeter. Arbitrarno diagnozo postavimo pri meji serumskega Na < 130 mmol/l. Razlikujemo hipovolemično hiponatremijo, pri kateri nadomeščamo Na z infuzijo, in hipervolemično hiponatremijo, pri kateri omejimo vnos tekočine na 1 liter na dan (3).

Srčno-pljučni zapleti

Hepatični fluidotoraks

Hepatični fluidotoraks se pojavi pri 5–15 % bolnikov z jetrno cirozo brez znakov kardiopulmonalne bolezni in pomeni prisotnost več kot 500 ml plevralnega izliva, ki je biokemijsko transudat. Najverjetneje nastane zaradi negativnega tlaka v prsnem košu, ki omogoči prehod ascitesa iz peritonealne votline v plevralni prostor skozi trebušno prepono ob povišanem tlaku v trebušni votlini. Hepatični fluidotoraks je običajno enostranski in je omejen na desno stran prsne votline, v manj kot 2 % pa je obojestranski. Pri bolnikih z jetrno cirozo in plevralnim izlivom na levi strani moramo izključiti druge bolezni. Vodilna klinična simptoma sta dispneja in neproduktivni kašelj.

Pri diagnosticiranju in zdravljenju izvajamo diagnostično in izpraznitveno plevralno punkcijo. Tekočina je laboratorijsko enaka ascitesu. Zdravljenje je enako kot pri ascitesu z diuretiki in izpraznilnimi punkcijami. Torakalni drenaži se izogibamo, ker je povezana s težko obvladljivimi zapleti s poslabšanjem ledvične in jetrne funkcije ter okužbo. Vse bolnike moramo čimprej oceniti glede možnosti zdravljenja s presaditvijo jeter in glede možnosti vstavitve TIPS.

Pri 10–15 % bolnikov s hepatičnim hidrotoraksom se pojavi spontani bakterijski empiem, diagnostična merila in zdravljenje pa so enaki kot pri SBP (3).

Hepatopulmonalni sindrom (HPS)

HPS je najpogostejši pljučni zaplet dekompenzirane jetrne ciroze, ki povzroča respiratorno insuficienco. Vzrok je portalna hipertenzija z razširitvijo znotrajpljučnega žilja, kar vodi v hiter prehod mešane venske krvi (intrapulmonalni obvod), motnje v difuziji kisika in do hipoksemije v arterijski krvi. Značilna je dispneja, ki se pri bolnikih pojavi v stoječem položaju

(platipneja) in v ležečem položaju izzveni. Pri kliničnem pregledu odkrijemo centralno cianozo in betičaste prste.

Osnovna presejalna preiskava je pulzna oksimetrija s saturacijo < 96 % in plinsko analizo arterijske krvi. O HPS govorimo, če je alveolno-arterijski gradient 15 mmHg in več oziroma 20 mmHg in več pri starejših od 65 let. Intrapulmonalni obvod kvalitativno ocenimo s kontrastno ehokardiografijo.

Zdravljenje je simptomatsko z vzdrževanjem SpO₂ nad 90 %, običajno v obliki trajnega zdravljenja s kisikom na domu, in s presaditvijo jeter. Bolniki imajo lahko še relativno dobro ohranjeno funkcijo jeter (3).

Portopulmonalna hipertenzija je oblika pljučne arterijske hipertenzije s pridruženo portalno hipertenzijo s kronično jetrno boleznijo ali brez nje in drugimi vzroki za arterijsko in venosno hipertenzijo. Ocenjena pojavnost (incidenca) je 3–10 % bolnikov, ki so trikrat pogostejše ženskega spola in imajo avtoimunsko kronično jetrno bolezen. Klinično bolniki navajajo dispnejo ob naporu, utrujenost, palpitacije, ortopnejo in sinkope. Diagnozo postavimo s kateterizacijo desnega srca in z meritvijo hemodinamskih vrednosti, na podlagi katerih bolezni klasificiramo od blage do hude. Zdravimo jo kot pljučno hipertenzijo zaradi drugih vzrokov. Pri bolnikih ukinemo blokatorje beta in ocenimo možnost zdravljenja s presaditvijo jeter, pri čemer je huda pljučna hipertenzija absolutna kontraindikacija (3).

Cirotična kardiomiopatija se pojavi pri bolnikih v napredovalem stadiju jetrne ciroze – Child-Pugh B in Child-Pugh C. Značilne so motena sistolična funkcija in motena diastolična funkcija miokarda ter elektrofiziološke motnje s podaljšanjem intervala QT. Kronotropni odgovor na adrenergične agoniste beta je zmanjšan. Zaradi periferne vazodilatacije so očitni znaki srčnega popuščanja redki in jih težko razlikujemo od znakov dekompenzacije jetrne ciroze. Običajno cirotično miokardiopatijo odkrijemo med pripravami na zdravljenje s presaditvijo jeter (3).

Drugi zapleti

Pri bolnikih v napredovalem stadiju jetrne ciroze so pogoste bakterijske okužbe, ki neredko ogrožajo življenje. Vzrok je oslabilen imunski odziv, ki je posledica slabšega delovanja jeter.

Približno tretjina bolnikov z jetrno cirozo ima bakterijsko okužbo ob sprejemu v bolnišnico ali se okuži med hospitalizacijo. Tudi bolnišnične okužbe pri bolnikih z jetrno cirozo so bolj pogoste kot pri drugih bolnikih. Poleg SBP zbolevajo bolniki za okužbami sečil (20–25 %), pljučnico (15–21 %), bakteriemijo (12 %) in okužbami mehkih tkiv (11 %). Najpomembnejši dejavniki tveganja so krvavitve iz prebavil, invazivni diagnostični in terapevtski postopki ter napredovali stadij jetrne ciroze. Pri vsakem poslabšanju oziroma dekompenzaciji jetrne ciroze moramo aktivno izključiti morebitno okužbo. Smrtnost zaradi okužb je pri bolnikih z jetrno cirozo visoka in znaša 30 % celokupne smrtnosti bolnikov z jetrno cirozo (3).

ACLF (*angl.* acute-on-chronic liver failure) je akutna dekompenzacija jetrne ciroze z značilnostmi akutne jetrne odpovedi. Posledica čezmerne aktivacije sistemskega vnetnega odgovora je večorganska odpoved. Smrtnost je 50 %. Glavni sprožilni dejavnik so v 30–57 % okužbe. Specifičnega zdravljenja ni, zato zdravimo s podporo organom in zaplete. Bolniki potrebujejo zdravljenje na oddelku za intenzivno medicino. Za oceno napovedi izida pri odločanju glede stopnje intenzivnega zdravljenja uporabljamo točkovnik CLIF (3).

Endokrinološki zapleti so pogosti pri bolnikih z jetrno cirozo. Moški izgubljajo poraščenost

po telesu, pojavijo se atrofija testisov, impotenca in ginekomastija, ki je lahko neželeni učinek zdravljenja s spironolaktonom. Ženske izgubijo menstruacijo. Kostno bolezen imenujemo hepatična osteodistrofija, najpogosteje pa ugotavljamo osteopenijo ali osteoporozo.

Pri testiranju odkrijemo relativno insuficienco nadledvične žleze, ki se kaže z nezadostnim odzivom kortizola na stres pri kritično bolnih. Pri bolnikih s slabo sintetsko funkcijo jeter s hipoalbuminemijo je v serumu znižan tudi kortizol vezavni globulin, zato odkrijemo preveč patoloških izvidov testiranja z znižano vrednostjo kortizola. Pri bolnikih s klinično stabilno jetrno cirozo tako ni nujno dodajanje hidrokortizona (3).

Cirotična sarkopenija je izguba skeletne mišične mase pri bolnikih z jetrno cirozo in je značilna za bolnike z ascitesom. Pomembno vpliva na kakovost življenja, na preživetje bolnikov in na možnosti zdravljenja. Slabšanje stanja preprečujemo s prehranskim svetovanjem. Bistveno je, da so bolniki redno telesno dejavni in da uživajo nočni obrok (med 21. in 22. uro), da niso tešči več kot 8 ur. Zdravimo lahko še z vstavitvijo TIPS, ki zmanjša portalno hipertenzijo in ascites, ter dokončno s presaditvijo jeter (10).

ZDRAVLJENJE S PRESADITVIJO JETER

Zdravljenje s presaditvijo jeter je najbolj uspešen način zdravljenja bolnikov z jetrno cirozo. Ker gre za kompleksno zdravljenje, moramo izbrati ustrezne bolnike. Kandidati so bolniki z napredovalim stadijem jetrne ciroze (Child-Pugh B in Child-Pugh C), torej z zapleti jetrne ciroze. Uporabljamo tudi prognostični model Na-MELD (*angl.* Model End Stage Liver Disease), ki temelji na štirih spremenljivkah, tj. natriju, bilirubinu, kreatininu in INR, ter napoveduje trimesečno umrljivost bolnikov z jetrno cirozo (3).

Ustrezni kandidati morajo biti v dovolj dobri psihofizični kondiciji in brez pomembnih pridruženih srčno-žilnih bolezni, brez aktivne rakave bolezni (izjema je HCC v okviru milanskih meril) in mlajši od 65 let. Za vse bolnike pričakujemo, da abstinerirajo od alkohola, za bolnike z alkoholno jetrno cirozo pa, da so bili vključeni v programe zdravljenja odvisnosti. Bolniki se morajo z napotitvijo na tovrstno zdravljenje strinjati.

Predlog za zdravljenje s presaditvijo jeter pošljemo na KO za gastroenterologijo, UKC Ljubljana, kjer vse predloge enkrat na teden obravnavamo na transplantacijskem jetrnem konziliju. Predlog naj vsebuje kratek dekursus bolezni, iz katerega so razvidni stadij jetrne ciroze po Child-Pughu, ter zapleti bolezni. V primeru alkoholne etiologije jetrne ciroze je potrebno priložiti mnenje psihiatra alkoholologa glede stabilnosti abstinence (najmanj 6 mesecev). Če je bolnik odobren kot ustrezen kandidat, ga povabimo na bolnišnično pripravo na zdravljenje. Bolniki opravijo številne preiskave in preglede, s katerimi ocenimo ustreznost tovrstnega zdravljenja in izključimo morebitne kontraindikacije. Ko uspešno zaključijo priprave, jih uvrstimo na seznam čakajočih za zdravljenje s presaditvijo jeter. V Sloveniji uspešno zdravimo bolnike od leta 1995 s petletnim preživetjem > 76 %, kar je nekoliko boljši rezultat kot je povprečje evropskih držav v skupini Eurotransplant (11). Od leta 2010 na leto opravimo približno 20–25 presaditev jeter, kar je manj, kot je ocenjena potreba po vsaj 15 presaditvah jeter na milijon prebivalcev. **Zato je pomembno, da pri vsakem bolniku z jetrno cirozo pomislimo, da bo ob morebitnem napredovanju stadija jetrne ciroze in pojavu zapletov možen kandidat za zdravljenje s presaditvijo jeter.**

LITERATURA

1. Mokdad AA, Lopez AD, Shahrzaz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Medicine* 2014;12:145.
2. Borut Štabuc, Jan Drnovšek. Jetrna ciroza. In: Košnik M, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Založba Buča; 2018. p. 648–62.
3. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2018;69:406–60.
4. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al., on behalf of the NAFLD Nomenclature consensus group. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol* 2023; S0168-8278(23)00418-X.
5. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:938–45.
6. Aithal GP, Palaniyappan N, China L, Härmälä S, Macken L, Ryan JM, et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 2021;70:9–29.
7. De Franchis R, Bosch J, García-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022;76:959–74.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2022;77:807–824.
9. Acevedo JG, Cramp ME. Hepatorenal syndrome: update on diagnosis and treatment. *World J Hepatol* 2017;9:293–9.
10. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2019;70:172–93.
11. Gadžijev A, Avsec D, et al. Daj življenju priložnost - Donorska in transplantacijska dejavnost v Sloveniji v letu 2022. Ljubljana: Cicero Begunje; 2023:58.

ULTRAZVOČNO DIAGNOSTICIRANJE V GASTROENTEROLOGIJI

ULTRASOUND EXAMINATION IN GASTROENTEROLOGY

ANDREJ HARI

IZVLEČEK

Ultrazvočna preiskava v zadnjih letih doživlja nezadržen tehnološki razvoj, ki omogoča natančno, hitro in neinvazivno diagnosticiranje številnih bolezni prebavil. Novorazviti moduli elastografije in atenuacije so klinično uporabni za obravnavo bolnika s kronično jetrno boleznijo tako na področju zgodnjega odkrivanja jetrne ciroze, ocene jetrne steatoze in presnovne ogroženosti bolnika, kot tudi za neinvazivno oceno stadija portalne hipertenzije pri bolnikih z jetrno cirozo. Številne aplikacije omogočajo dodatno neinvazivno opredelitev žariščnih sprememb na jetrih. Usmerjena ultrazvočna preiskava je našla pot tudi na področje obravnave bolnika s kronično vnetno črevesno boleznijo.

Ključne besede: elastografija, atenuacija, kontrastni ultrazvok, neinvazivnost.

ABSTRACT

In recent years, ultrasound examination has experienced rapid technological development, which enables us to perform accurate, fast and non-invasive diagnostics in the field of gastroenterology. The newly developed elastography and attenuation modules are clinically useful for the evaluation of patients with chronic liver disease. From their use in the field of early liver cirrhosis detection, liver steatosis grade assessment with concomitant metabolic risk evaluation, to the possibility to non-invasively assess portal hypertension in patients with liver cirrhosis. Many applications allow additional non-invasive characterization of focal liver lesions. Ultrasound examination has also found its use in the field of patients with chronic inflammatory bowel diseases.

Keywords: elastography, attenuation, contrast ultrasound, non-invasiveness.

UVOD

Ultrazvočna preiskava (UZ) je osnovno diagnostično orodje za pregled solidnih organov v trebušni votlini. Njene prednosti so enostavna raba, množičen dostop, nizka cena in prijaznost do bolnika, kar jo v zadnjih 30 letih uvršča med najpogosteje uporabljane preiskovalne metode na področju bolezni prebavil. V zadnjih desetih letih prihaja do nezadržnih tehnoloških sprememb različnih modulov UZ, ki dajejo preiskovalni metodi nov diagnostični zagon.

V preglednem prispevku na kratko predstavljamo nekatera zanimiva področja uporabe UZ pri diagnosticiranju bolezni prebavil. Pozornost posvečamo neinvazivnemu delu UZ, na ustreznih mestih pa omenjamo možnost povezave z invazivnim področjem.

ULTRAZVOČNA PREISKAVA IN KRONIČNE BOLEZNI JETER

Pri bolniku s kronično jetrno boleznijo morfološki pregled jeter pomaga opredeliti, ali je morfološki izgled jeter usklajen z normalno populacijsko sliko ali gre za napredovalo stopnjo bolezenskega procesa, ki se kaže z vezivnim preustrojem organa in pojavom jetrne ciroze. Značilne potrditvene morfološke najdbe pri jetrni cirozi so hipertrofija levega jetrnega režnja ali prvega jetrnega segmenta, zaobljen jetrni rob, valovita jetrna površina in porušeno razmerje med velikostjo levega jetrnega režnja in desnega jetrnega režnja. Žal so omenjene spremembe v bolezenskem procesu pogosto prisotne šele v pozni, napredovali fazi, zato so se sodobni ultrazvočni moduli usmerili v kvantifikacijo stopnje jetrne fibroze in jetrne steatoze, ki pri večini kroničnih jetrnih bolezni sodelujeta pri klinično pomembnih patofizioloških procesih znotraj organa. Skupaj z vnetno aktivnostjo sta jetrna fibroza (*angl.* liver fibrosis, LF) in jetrna steatoza (*angl.* liver steatosis, LS) patohistološki trias odziva jetrnega tkiva na bolezenski proces.

Ocena stopnje LF temelji na elastografski oceni jeter (tj. elastografiji jeter), pri kateri ultrazvočni signal vnaprej določene frekvence prehaja skozi jetrno tkivo, hitrost upočasnitve signala pa računalniškemu programu omogoča izračun številčnih vrednosti v kilopaskalih (kPa). Izračun je neinvazivna ocena trdote jeter. V številnih raziskavah so opredelili natančne referenčne vrednosti elastografske preiskave, ki lahko z eno samo opravljeno preiskavo izključi prisotnost klinično pomembne stopnje LF (patohistološki stadij glede na klasifikacijo Ishak 0–2), opredeli verjetno sivo cono LF (Ishak 3–4), ali v dveh ločenih preiskavah potrdi prisotnost napredovelega stadija LF (Ishak 5–6), ki ga lahko poenostavljeno enačimo z zgodnjo jetrno cirozo. Uporabljeni moduli in referenčne vrednosti se nekoliko razlikujejo glede na vrsto preiskave in glede na proizvajalca naprave. Na končni rezultat lahko vplivajo tudi etiologija kronične jetrne bolezni, prisotnost infiltrativnega ali vnetnega procesa v tkivu jeter in proces zastoja v žolčnih poteh (holestaza). Za najpogostejše uporabljene naprave (npr. Fibroscan, Hologic, Arietta, Siemens) in etiologije (alkohol, metabolnemu sindromu pridružena kronična jetrna bolezen, kronična okužba s HBV ali HCV) praviloma velja, da so vrednosti, ki presegajo 10–15 kPa, zmerno do močno povezane s pojavom napredovelega stadija LF. Na drugi strani pa so vrednosti, ki ne presegajo referenčne vrednosti 7 kPa, zelo verjetno povezane z odsotnostjo kakršnega koli stadija LF. Elastografske preiskovalne metode imajo hkrati pomembno prednost, saj omogočajo posamezniku prilagojeno spremljanje jetrne trdote. Ker je proces LF pri večini kroničnih jetrnih bolezni relativno počasen, preiskovalni intervali na 1–2 leti nudijo odličen vpogled v morebitno napredovanje LF ali umik LF, kar je posebej pomembno pri bolnikih, ki imajo na voljo etiološko zdravljenje stanja. Bolnike z elastografsko opredeljenim napredovalim stadijem LF (zgodnjo jetrno cirozo, Ishak 5–6) zaradi povišanega tveganja vključimo v presejalni program zgodnjega odkrivanja jetrnoceličnega karcinoma (HCC). Presejalni program obsega morfološki pregled jeter z ultrazvokom (UZ) ali računalniško tomografijo (CT) oziroma magnetnoresonančnim slikanjem (MRI) na 6 mesecev. Ostale bolnike elastografsko sledimo na 1–3 leta (1,2).

Ultrazvočni moduli neinvazivne ocene stadija LS omogočajo, da opredelimo odsotnost LS ali prisotnost njenega klinično pomembnega gradusa. Gradus LS je referenčno opredeljen z jetrno biopsijo ali magnetnoresonančnim slikanjem značilnega spektra (*angl.* magnetic

resonance imaging-proton density fat fraction, MRI-PDFF). Velja, da je LS odsotna (gradus 0), če je v jetrih manj kot 5 % hepatocitov nadomeščenih z maščobnimi celicami, medtem ko je LS klinično pomembnega gradusa, če ta delež preseže 33 % ali celo 66 % (gradus 2 in gradus 3). Klinične posledice napredovelega gradusa LS so prepletene z zapleti metabolnega sindroma, zlasti, če je LS vezana na pojav inzulinske odpornosti. Slednje je ob pandemiji debelosti, sladkorne bolezni in arterijske hipertenzije tesno povezano s tveganjem srčno-žilnih bolezni. Ocena LS tako na eni strani pomaga pri opredelitvi tovrstne etiologije kronične jetrne bolezni, na drugi strani pa je sestavni del ocene presnovne ogroženosti vsakega bolnika s kronično jetrno boleznijo. Prisotnost LS na področju virusnih bolezni jeter (HBV, HCV, HIV) je pomembno povezana z možnostjo hitrejšega razvoja LF in večjega tveganja HCC v zaenkrat slabo opredeljenih populacijah teh bolnikov. Verjetno lahko ultrazvočne module tega področja uporabljamo tudi za spremljanje učinka zdravljenja debelosti, oceno stopnje LS potencialnega jetrnega presadka in za populacijsko presejanje pojavnosti (incidence) LS. Najpogostejša preiskovalna metoda tega področja temelji na oceni atenuacije ultrazvočnega signala, pri kateri računalniški program ocenjuje hitrost odboja ultrazvočnih valov od sestavin tkiva jeter nazaj do sonde. V novejših modulih uporabljajo tehnologije, ki temeljijo na oceni razpršenosti ultrazvočnega signala ob prehodu skozi tkivo jeter. Končne merske enote so različne (npr. dB/m, dB/cm/MHz), v osnovi pa omogočajo razdelitev rezultata na še ne povsem jasno določene mejne vrednosti. Nekatere izmed njih (npr. 250 dB/m ali 0,5 dB/cm/MHz) imajo glede na izsledke raziskav visoko negativno napovedno vrednost (odsotnost LS). V dosedanjih raziskavah so metode tega področja pokazale klinično uporabnost, ki bi se lahko ob napredku tehnike približala napovedni vrednosti referenčne preiskovalne metode (MRI-PDFF) (3).

Neivnazivna opredelitev tretjega patohistološkega procesa, vnetne aktivnosti, zaenkrat ni mogoča brez histološkega pregleda jetrnega tkiva. Vrsta in stopnja vnetne aktivnosti sta ključnega pomena za hitrost procesa fibroze, vplivata pa tudi na izbiro zdravljenja pri določenih imunsko pogojenih procesih jeter. V razvoju in prvi klinični rabi so preiskovalne metode, s katerimi bomo morda opredelili stopnjo vnetne aktivnosti na področju nealkoholnega steatohepatitisa (t. i. viskoelastografija) (4).

ULTRAZVOČNA PREISKAVA IN BOLEZNI PORTALNEGA ŽILJA

Ultrazvočna preiskava, zlasti barvni Doppler in dopplerski izračuni pretoka, so že vrsto let osnovna preiskovalna metoda za oceno prisotnosti, smeri in hitrosti pretoka v portalnem venskem sistemu. Pri zelo počasnem pretoku lahko vidljivost izboljšamo s funkcijo za oceno počasnega pretoka (*angl.* slow-flow) ali z ultrazvočnim kontrastnim sredstvom. Novejše preiskovalne metode, ki temeljijo na uporabi svetlobe ozkega spektra ali naknadni računalniški obdelavi barvnega Dopplerja, omogočajo visokoresolucijski prikaz drobnega žilja jeter, semivolumetrični prikaz žilnega vejevja in od ostale ultrazvočne slike izolirano analizo smeri žilnega pretoka v obliki prednastavljenih barvnih ali svetlobnih map. S tem omogočajo boljše analizo številnih bolezenskih procesov, od opredelitve patološke oblike mikrovaskularne prekrvitve (npr. v tumorskih spremembah jeter) do zanesljive ocene trombotičnih procesov ali kolateralne transformacije v področju portalnega venskega drevesa in redkejših žilnih malformacij tega področja (npr. arteriovenske fistule, anevrizemske spremembe).

Pomemben bolezenski proces v področju portalnega venskega sistema je sindrom portalne hipertenzije, ki je najbolj nevaren in najpogostejši zaplet v napredovalem stadiju jetrne

ciroze. Pred nastopom elastografskih preiskovalnih modulov smo imeli na voljo slabo občutljive (iskanje prisotnosti portosistemskih kolateral) ali specifične (dopplerska ocena pretokov v portalni veni, ocena širine portalne vene) znake tega sindroma. V zadnjih 10 letih klinično pomembno sinusoidno portalno hipertenzijo (*angl.* clinically significant portal hypertension, CSPH), tj. portalno hipertenzijo, ki je povezana s jetrno cirozo, opredelimo s kombinacijo elastografske ocene jeter in števila trombocitov v krvi. Metodologija je vezana na uporabo preiskovalne naprave Fibroscan, ki se z določenimi prilagoditvami lahko prenese tudi na ostale proizvajalce ultrazvočnih naprav. Validirana je za področje alkoholne jetrne bolezni, nealkoholne zamaščenosti jeter bolnikov z normalnim indeksom telesne mase in za področje virusne etiologije jetrne ciroze (kronična okužba s HBV in HCV). Pri bolniku z navedenimi vzroki jetrne ciroze enkrat na leto opravimo elastografsko meritev jeter in določimo število trombocitov v krvi. Pri bolnikih, pri katerih elastografska vrednost presega 25 kPa, je verjetnost CPHS izjemno visoka in je indikacija za uvedbo temeljnega zdravljenja z neselektivnim blokatorjem receptorjev beta (karvedilol). Zdravljenje temelji na dolgoročnem preprečevanju tveganja dekompenzacije jetrne ciroze z ascitesom ali varikozno krvavitvijo. Pri bolnikih z elastografsko vrednostjo, ki ne presega 15 kPa, in številom trombocitov, ki ni manjše od $150 \times 10^9/l$, je verjetnost CPHS zelo majhna, zato stanje še naprej spremljamo enkrat na leto. Pomemben delež bolnikov tako ostaja v sivi coni, kjer lahko dodatne informacije pridobimo z elastografsko meritvijo trdote vranice. Prvi podatki kažejo, da mejne vrednosti (trdota vranice < 25 kPa ali > 45 kPa) pri najpogostejših etiologijah jetrne ciroze pomagajo izključiti ali potrditi CPHS. Zdi se, da bi lahko elastografija vranice v prihodnosti našla prostor tudi kot klinični kazalnik odziva CPHS na zdravljenje z neselektivnim blokatorjem receptorjev beta. Elastografska preiskava na področju CPHS je zelo pomembna tudi pri stratifikaciji bolnika. Zmanjšanje elastografske vrednosti na manj kot 10 kPa (npr. ob uspešnem etiološkem zdravljenju jetrne ciroze) pomeni izničenje dolgoročnega tveganja dekompenzacije kronične jetrne bolezni. Vrednosti, ki v dinamičnem opazovanju presegajo 15 kPa, 20 kPa, 25 kPa ali več, pa v omenjenih razmerjih pomenijo tudi inkremente povečanega tveganja dekompenzacije ter tveganja pojava HCC in povečano smrtnost. Dinamiko tveganja ocenjujemo dvo-smerno in se ob zniževanju elastografskega rezultata ustrezno zniža (5).

ULTRAZVOČNA PREISKAVA IN ŽARIŠČNE SPREMEMBE NA JETRIH

Ultrazvočna preiskava je preiskava izbire za oceno obstoja žariščnih sprememb na jetrih (*angl.* focal liver lesions, FLL). V osnovnih kliničnih delitvah je pomembno vedeti, ali gre za primarno FLL ali za sekundarno FLL (zasevek) ali preiskujemo spremembo v parenhimu cirotično spremenjenih jeter (elastografska ocena okolnega parenhima jeter!), pri kateri je verjetnost HCC veliko večja kot pri preostali preiskovani populaciji. Morfološka ocena FLL poda osnovni okvir s pomembnimi značilnostmi, kot so velikost lezije, ehogenost lezije, razmejevanost lezije od okolice in homogenost lezije. Novejši moduli s področja barvnega Dopplerja nam pomagajo, da v leziji karakteriziramo prisotnost prehranjevalne arterije/arterij ter vrsto vaskularizacije obrobja in središča spremembe. Če ocenjujemo solitarno FLL, ki praviloma ni večja od 3 cm, je ultrazvočno dobro vidna in ima nejasen značaj glede na pravkar opravljene kontrastne preiskovalne metode (CT/MRI jeter), v nadaljevanju preiskave pa kot metodo izbire zmeraj uporabimo ultrazvočno preiskavo s kontrastnim sredstvom (*angl.* contrast-enhanced ultrasound, CEUS). Ker kontrastno sredstvo Sonovue (Braco) le v izjemnih primerih povzroča alergijsko reakcijo in zaradi izločanja preko dihal tudi ni nefrotoksično, je CEUS metoda izbire za kontrastno karakterizacijo FLL pri bolnikih z napredovalo ledvično

okvaro. Ključna klinična naloga pri uporabi CEUS je diagnostična razdelitev FLL na podlagi vzorca prehoda kontrastnega sredstva. FLL tako razdelimo na benigne spremembe (cista, hemangiom in fokalna nodularna hiperplazija), na lezije, ki so verjetno zasevek, in na lezije, ki v cirotičnem parenhimu verjetno ali gotovo predstavljajo HCC. CEUS je koristna preiskava tudi za spremljanje učinka zdravljenja jetrnega vnetnega procesa (tj. abscesa) z antibiotiki. Odličen je za povezavo neinvazivnega in invazivnega diagnostičnega področja FLL, zlasti, če se spremembe z morfološko sliko slabo vidijo in zahtevajo histološko verifikacijo tkiva. CEUS načeloma tudi pri relativno značilnem vzorcu pretoka kontrastnega sredstva ne uporabljamo za končno diagnosticiranje naslednjih FLL – jetrnega adenoma, izvora jetrnega zasevka in holangiokarcinoma. Sodobne ultrazvočne naprave omogočajo, da s CEUS pridobljeno sliko naknadno procesiramo. Pogosto uporabljena funkcija je kvantifikacija pretokov (t. i. dinamični CEUS), ki s prikazom krivulj pretoka kontrastnega sredstva znotraj FLL in hkratno primerjavo pretoka skozi okolno jetrno tkivo olajša vrednotenje pretokov skozi FLL v arterijski fazi ter v zgodnji in pozni venski fazi. Posamezni časovni izračuni ali časovna razmerja pretoka kontrastnega sredstva, izračunana iz ocenjene krivulje, so lahko bolj ali manj značilno povezani z bolezenskim procesom v sami FLL. Visokoresolucijska slika omogoča tudi retrogradno analizo zajetega posnetka v izredno kratkih časovnih intervalih in ima občutno prednost pred relativno statičnim enkratnim zajemom kontrastnih pretokov, ki je značilen za CT in MRI. Naknadno računalniško procesiranje slike omogoča razmejitve žariščnih razlik pretokov v FLL na podlagi vnaprej določene barvne lestvice (t. i. multiparametrično procesiranje slike), ki je zelo pomembno za opredelitev močnejše/slabše prekrvljenih predelov FLL. Ti so lahko ključnega pomena za pravilno izbiro mesta odvzema reprezentativnega vzorca za histološko preiskavo pri tumorskih procesih z nagnjenostjo k nekrotični rasti in za oceno področja vitalnosti tumorja pred začetkom lokalno delujočega zdravljenja. Napredek pri virtualnem združevanju (t. i. fuziji) ultrazvočnih slik s prednaloženim slikovnim gradivom (npr. preiskave CT/MRI/PET-CT) olajša iskanje področja interesa med ultrazvočno preiskavo, zlasti v primeru slabe vidljivosti ali v običajni ultrazvočni morfološki sliki slabo vidnega procesa. Metodo pogosto kombiniramo s t. i. virtualno navigacijo, pri kateri računalniško procesiranje po opravljeni fuziji obeh slik (CT/MRI slika v ozadju in živa UZ slika) pomaga pri iskanju najbolj enostavne poti in pri nadzoru prehoda biopsijske igle do FLL (6,7).

ULTRAZVOČNA PREISKAVA IN KRONIČNE VNETNE ČREVESNE BOLEZNI

Ultrazvočna preiskava je zanesljiva preiskava za opredelitev vnetnega procesa slepiča ter ileusa tankega ali debelega črevesa s hkratnim iskanjem točke prehoda za oceno mehanske zapore in za oceno premera, peristaltike in morfologije črevesne stene. Omenjene lastnosti so našle pot tudi na področje kroničnih vnetnih črevesnih bolezni (npr. ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen), saj omogočajo generalno in segmentno oceno funkcije in morfologije črevesa. Slednje je uporabno pri oceni izhodiščnega stadija bolezni in njenega spremljanja v primeru poslabšanj oziroma nastanka zapletov (stenoze, fistule, adhezije, abscesi). S preiskovalnimi sondami novejših generacij lahko natančno ocenimo strukturo celotne debeleline sluznice debelega ali tankega črevesa in njeno okolico. Morfološke značilnosti črevesne stene v kombinaciji z barvnim Dopplerjem mikrožilja olajšajo klinične odločitve, zožijo diferencialnodiagnostične možnosti in usmerijo zdravljenje bolezenskih stanj tega področja. Predlagani časovni intervali spremljanja bolnika so odvisni od bolnikovih simptomov in od aktivnosti bolezni. Metode tega področja so lahko nezanesljive v primeru slabe preglednosti, ki je ob votlem organu, izpolnjenem s plini in tekočino, pogosta (8).

ZAKLJUČEK

Ultrazvočna preiskava je temeljna neinvazivna diagnostična metoda, ki lahko v eni sami preiskavi združi številne ultrazvočne module in s tem nudi uporabno vrednost na širokem področju bolezenskih stanj prebavil. Ob hitrem tehnološkem napredku je hkrati relativno zahtevna preiskovalna metoda, ki pogosto zahteva vrhunsko znanje preiskovalca. Omenjena ovira je v terciarnih bolnišničnih centrih vzrok relativne specializacije zdravnika. Uporaba omenjenih ultrazvočnih metod naj tako zmeraj temelji na večletnem teoretičnem in praktičnem izobraževanju zdravnika v referenčnem centru za bolezni prebavil.

LITERATURA

1. de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743–52.
2. Grgurevic I, Drinkovic IT, Pinzani M. Multiparametric ultrasound in liver diseases: an overview for the practising clinician. *Postgrad Med J* 2019;95:425–32.
3. Hari A. Ultrasound-Based Diagnostic Methods: Possible Use in Fatty Liver Disease Area. *Diagnostics (Basel)* 2022;12:2822.
4. Popa A, Bende F, Şirli R, Popescu A, Bâldea V, Lupuşoru R, et al. Quantification of Liver Fibrosis, Steatosis, and Viscosity Using Multiparametric Ultrasound in Patients with Non-Alcoholic Liver Disease: A "Real-Life" Cohort Study. *Diagnostics (Basel)* 2021;11:783.
5. de Franchis R, Bosch J, García-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022;76:959–74.
6. Dietrich CF, Nolsøe CP, Barr RG, Berzigotti A, Burns PN, Cantisani V, et al. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver-Update 2020 WFUMB in Cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS. *Ultrasound Med Biol* 2020; 46:2579–604.
7. Jung EM, Dong Y, Jung F. Current aspects of multimodal ultrasound liver diagnostics using contrast-enhanced ultrasonography (CEUS), fat evaluation, fibrosis assessment, and perfusion analysis - An update. *Clin Hemorheol Microcirc* 2023;83:181–93.
8. Allocca M, Furfaro F, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Point-of-Care Ultrasound in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2021;15:143–51.



NEFROLOGIJA

1.6

OBRAVNAVA BOLNIKA Z GLOMERULNO ALI TUBULOINTERSTICIJSKO LEDVIČNO BOLEZNIJO

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH GLOMERULAR OR TUBULOINTERSTITIAL KIDNEY DISEASE

ANA DOVČ

IZVLEČEK

Nepričakovano povišane vrednosti serumskega kreatinina ali odstopanje v izvidu analize seča pri sicer zdravem posamezniku marsikdaj vsem vpletenim povzročajo nepotrebne preglavice. V prispevku želimo preko kliničnih sindromov – brezsimptomne hematurije, brezsimptomne proteinurije, nefrotskega sindroma, nefritičnega sindroma, hitro napredujočega glomerulonefritisa in tubulointersticijske okvare – opisati pristop pri bolniku s sumom na glomerulno ali tubulointersticijsko bolezen in najpogostejše zmote na poti do pravilne diagnoze. Čeprav je postavitve diagnoze (običajno z ledvično biopsijo) v domeni specialista, izpostavljamo situacije, v katerih obravnava v nefrološki ambulanti ni potrebna, ali pa je potrebna obravnava specialista druge stroke. Poudarjamo tudi pomen podpornega zdravljenja, predvsem svetovanje o zdravem življenjskem slogu, zavoro sistema renin-angiotenzin-aldosteron in obvladovanje morebitnega povišanega krvnega tlaka; ko je indicirano, pa tudi rabo novejših nefroprotektivnih zdravil.

Ključne besede: hematurija, proteinurija, nefrotski sindrom, glomerulonefritis, vaskulitis, tubulointersticijski nefritis.

ABSTRACT

Unexpected findings of elevated serum creatinine or urinary abnormalities in an otherwise healthy individual can cause significant distress for both the patient and the treating doctor alike. We propose how determining which clinical syndrome it is at play – asymptomatic haematuria, asymptomatic proteinuria, nephrotic syndrome, nephritic syndrome, rapidly progressive glomerulonephritis and tubulointerstitial disease – can help guide the approach to the patient with suspected glomerular and tubulointerstitial disease and how to avoid the common pitfalls in diagnostic evaluation. Even though determining the diagnosis (usually by performing a kidney biopsy) will necessitate a referral to a specialist, we also discuss situations in which referral to a nephrology clinic is not necessary, or referral to a specialist with a different area of expertise takes priority. Lastly, we stress the importance of supportive treatment, especially counselling about healthy lifestyle

choice, inhibition of renin-angiotensin-aldosterone system and management of elevated blood pressure; and where appropriate, initiation of other nephroprotective drugs.

Keywords: haematuria, proteinuria, nephrotic syndrome, glomerulonephritis, vasculitis, tubulointerstitial nephritis.

UVOD

Bolnike z ledvično boleznijo srečujemo v raznovrstnih kliničnih situacijah. Bolnik lahko poišče zdravniško pomoč zaradi simptoma, ki je vezan na sečila (npr. odvajanje zmanjšane količine seča ali nenormalna barva seča), ali zaradi navidezno nepovezanega simptoma (npr. otekanje ali neurejen krvni tlak). Okrnjeno ledvično delovanje lahko odkrijemo v sklopu osnovnih laboratorijskih preiskav pri bolniku, ki je sicer v obravnavi zaradi nenadne bolezni drugih organov (npr. hemoptiz ali nepojasnjene vročinske stanja). Znižana vrednost ocenjene glomerulne filtracije (oGF) oz. nenormalnosti v analizi seča nas lahko presenetijo pri brezsimptomnem bolniku v sklopu rutinskih preiskav (npr. pri obdobjem pregledu ali pred nenujnim kirurškim posegom).

V vsaki od teh situacij hitrost obravnave, tj. opredelitev vzroka in ciljno zdravljenje ledvične bolezni, narekuje siceršnje bolnikovo stanje. Pri sicer zdravem posamezniku oz. posamezniku brez simptomov morda v sklopu obravnave zadostuje ponovitev laboratorijskih preiskav čez nekaj tednov, saj tako hitro razkrijemo »lažne« bolezenske najdbe, npr. porast kreatinina ali pojav mikrohematurije po naporni telesni dejavnosti. Pri bolniku z ogroženimi vitalnimi funkcijami je potrebna takojšna bolnišnična obravnava, ne zaradi same akutne ledvične okvare, ampak zaradi njenega vzroka, ki je lahko sepsa, pulmorenalni sindrom ali drugo življenje ogrožajoče stanje.

Glomerulne in tubulointersticijske bolezni imenujemo tudi »intrinzične« ali parenhimske ledvične bolezni. Bolezenski proces je na ravni ledvičnih telesc (glomerulov) in/ali ledvičnih tubulov, bolezen pa se kaže z nepravilnostmi v seču, tj. s prevelikimi izgubami beljakovin s sečem (proteinurijo) ali s prisotnostjo celic v sedimentu seča (eritrocitov ali levkocitov, občasno tudi tubulnih epitelnih celic). Le v posebnih primerih pri bolniku z glomerulno ali tubulointersticijsko boleznijo nenormalnosti v seču ne moremo potrditi. Izvid testiranja beljakovin na lističu je lahko lažno negativen v primeru pretirano razredčenega seča ali v primeru prevladujočih tubulnih beljakovin, ki jih listič ne zazna, zato je ob utemeljenem sumu na ledvično bolezen priporočljiva kvantitativna določitev beljakovin v seču. Zmotno lahko izključimo hematurijo, če avtomatski analizator sedimenta urina ne zazna dismorfnihih eritrocitov (ki so izgubili svojo tipično okroglo obliko zaradi glomerulne bolezni), kar se sicer zgodi le redko, npr. ko (sicer maloštevilni) eritrociti počijo v pretirano razredčenem urinu in jih zato v sedimentu ni več videti. V tem primeru je pomembno, da ne zanemarimo izvida testiranja hemoglobina na lističu. In nenazadnje – na ledvično okvaro zelo jasno pokaže dejstvo, da bolnik ne more oddati vzorca seča, ker nima diureze, vendar nenadna anurična ledvična okvara z veliko verjetnostjo kaže na prerenalni ali porenalni vzrok. Le izjemoma namreč parenhimska ledvična bolezen poteka tako fulminantno, da bolnik do časa obravnave postane anuričen (seveda pa je tukaj vedno vprašanje, kako hitro bolnik poišče ali prejme zdravniško pomoč).

Če lahko torej z veliko verjetnostjo izključimo parenhimsko bolezen ledvic pri bolniku z normalnim izvidom osnovnih preiskav seča, pa ne drži obratno – nenormalnosti v seču niso vedno odraz glomerulne ali tubulointersticijske bolezni. Proteinurija se lahko pojavlja tudi ob

vseh edematoznih stanjih (npr. ob dekompenzaciji srčnega popuščanja proteinurija izzveni po uspešni rekompensaciji) in celo fizioloških stanjih – nosečnosti ali povečanem telesnem naporu. V primeru hematurije, zlasti vidno krvavem seču (makrohematurije), vedno razmislimo tudi o napotitvi na urološko obravnavo, predvsem za opredelitev morebitne maligne rače v votlem sistemu pri bolnikih z dejavniki tveganja.

Medtem ko stopnja zmanjšanja vrednosti oGF in razsežnost nepravilnosti v seču v splošnem sovpadata z aktivnostjo in resnostjo ledvične bolezni, pa je glede na klinično sliko in laboratorijske izvide veliko težavneje sklepati na točen vzrok parenhimske ledvične bolezni. Zato ob sumu praviloma opravimo ledvično biopsijo (če za poseg ni zadržkov, kot je povečano tveganje za krvavitve). Kot vsak drug organ ima tudi ledvica na voljo le omejen nabor odzivov na bolezenske dejavnike, zato se lahko raznoliki bolezenski mehanizmi kažejo z enako patohistološko sliko. Drži tudi, da se lahko ena bolezen glede na značilnosti posameznika kaže z različnimi patohistološkimi vzorci bolezni. V klinični nefrologiji trenutno še ni konsenza glede enotne kategorizacije oz. poimenovanja bolezni (1,2). Tako se lahko ena bolezen skriva pod tremi različnimi imeni, glede na to, ali je diagnoza klinična (hitro napredujoči potekajoči glomerulonefritis), patohistološka (ekstrakapilarni polmesečasti glomerulonefritis) ali etiopatogenetska (glomerulonefritis, povezan s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani). Z vse večjim razumevanjem nastanka ledvičnih bolezni odkrivamo nove genetske nagnjenosti za ledvično bolezen, patogenetska protitelesa in součinkovanje različnih komponent imunskega sistema. Zato se kategorizacija predvsem glomerulnih bolezni s povsem opisnih diagnoz premika iz patohistološkega opisa (npr. membranoproliferativni glomerulonefritis) na etiopatogenetske diagnoze (npr. proliferativni glomerulonefritis, povezan z monoklonskimi depoziti IgG3/kapa), pomembno pa se spreminja tudi pristop k zdravljenju.

Navedeni dejavniki otežujejo razumevanje glomerulnih in tubulointersticijskih bolezni, ki jih zato pogosto spregledamo. Natančen opis nastanka in zdravljenja posameznih glomerulnih in tubulointersticijskih bolezni presega obseg tega prispevka, a za ustrezno začetno obravnavo in napotitev niti ni potreben. Razdelitev, ki je poenostavljena, a še vedno dovolj uporabna za klinično prakso, temelji na usmerjeni anamnezi in kliničnem pregledu ter na izvidih osnovnih laboratorijskih preiskav. Če na njihovi podlagi postavimo utemeljen sum na glomerulno in tubulointersticijsko bolezen, je naslednji najboljši korak napotitev k ustreznemu specialistu oz. na bolnišnično obravnavo. Zainteresirani bralec lahko dodatne informacije o navedenih boleznih najde v priporočni literaturi (3–7).

OBRAVNAVA BOLNIKA S SUMOM NA GLOMERULNO ALI TUBULOINTERSTICIJSKO BOLEZEN GLEDE NA KLINIČNO SLIKO

1. Brezsimptomna (perzistentna in rekurentna) hematurija

Da izključimo lažno najdbo zaradi fizioloških vzrokov, moramo potrditi hematurijo v vsaj dveh od treh vzorcev v obdobju vsaj 90 dni (8). Razmejitev med benigno najdbo posameznih eritrocitov v seču ali postavitvijo diagnoze brezsimptomna hematurija je odvisna od vsakega laboratorija, meja pa je običajno postavljena pri več kot 4–5 eritrocitov na polje velike povečave ob pregledu sedimenta urina. Listič za zaznavanje hematurije je zelo občutljiv in pozitiven že pri nizkem številu eritrocitov v seču. Izjemoma je lahko lažno pozitiven v primeru prostega hemoglobina (znak znotrajžilne hemolize) ali mioglobina (znak rhabdomiolize), a imajo v tem primeru bolniki klinično sliko, ki je povezana s temi bolezenskimi stanji, in torej niso brez simptomov. Prav tako imajo tipično klinično sliko bolniki, pri katerih je hematurija posledica ledvičnih kamnov ali okužbe sečil.

Glede na dejavnike tveganja (moški spol, starost > 40 let, anamneza kajenja, jemanje nesterooidnih antirevmatikov, izpostavljenost določenim kemikalijam, predhodnemu obsevanju medenice ali kemoterapiji, predvsem z alkilirajočimi zdravili kot je ciklofosfamid) je smiselna napotitev na dodatne slikovne preiskave (UZ trebuha ali CT urografija) in na urološki pregled s cistoskopijo (9). Urološko obravnavo izpustimo le pri mlajših bolnikih (< 40 let) brez drugih dejavnikov tveganja za malignom sečil ali ko lahko kot izvor hematurije prepričljivo opredelimo glomerulno bolezen (v tem primeru se hematurija z uspešnim zdravljenjem bolezni zmanjša oz. izgine).

Pri bolnikih z ohranjenim ledvičnim delovanjem in brez bolezenske proteinurije je indicirano spremljanje izvidov urina, oGF in krvnega tlaka vsaj enkrat letno, lahko tudi pri izbranem osebnem zdravniku (8). Spremljanje je potrebno, ker je brezsimptomna hematurija povezana z 20-krat večjim tveganjem ledvične bolezni v primerjavi s posamezniki brez te nepravilnosti, kar se najprej pokaže s porastom proteinurije in povišanim krvnim tlakom (10). Brezsimptomna hematurija je lahko prvi znak IgA-nefropatije ali avtosomno dominantne oblike Alportovega sindroma, ki se pogosto skriva za diagnozo »bolezen tankih membran« (11). Če ima bolnik družinsko anamnezo ledvične bolezni ali odpovedi, je že vztrajajoča mikrohematurija zadostna indikacija za napotitev na ultrazvočno preiskavo trebuha (npr. pri družinski anamnezi policistične bolezni ledvic) in specialistično obravnavo. Pravočasna uvedba podpornega zdravljenja, predvsem z zaviralci sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pa tudi z usmerjenim zdravljenjem (če je na voljo), namreč lahko pomembno upočasni ali celo prepreči odpoved ledvic s potrebo po nadomestnem zdravljenju.

2. Brezsimptomna proteinurija

Prehodne povečane izgube beljakovin s sečem (> 0,15 g/dan oz. > 0,3 g/dan pri nosečnicah) so lahko posledica povečanih obremenitev, npr. vročinskega stanja ali večjih telesnih naporov. Občasno pri mladostnikih ugotovimo t. i. ortostatsko proteinurijo, ki jo od patološke proteinurije razlikujemo z določitvijo proteinurije v prvem in drugem jutranjem vzorcu seča – praviloma je prvi vzorec brez proteinurije, v drugem vzorcu pa zaradi hemodinamskih vzrokov pride do čezmernih izgub beljakovin s sečem. Ortostatska proteinurija je benigna najdba, ki praviloma do odrasle dobe izzveni.

Glede na koncentracijo seča je lahko listič za določitev proteinov v seču lažno negativen (pri zelo razredčenem urinu) ali lažno pozitiven (pri zelo koncentriranem urinu; npr. semikvantitativna določitev proteinov 2+ na lističu še vedno lahko predstavlja fiziološko proteinurijo). Kvantitativna določitev albuminurije (*angl.* urine albumin-to-creatinine ratio, UACR) je bolj občutljiva in zanesljiva metoda kot kvantitativna določitev proteinov v seču (U-Proteini/U-Kreatinin), zato jo uporabljamo za presejanje ledvične okvare pri sladkorni bolezni in arterijski hipertenziji pa tudi za opredelitev tveganja srčno-žilnih bolezni in napredovanje ledvične bolezni (7,8). O ugodnem izvidu govorimo pri vrednosti UACR < 3 g/mol ali < 30 mg/g, medtem ko vrednosti > 30 g/mol ali > 300 mg/g pomenijo hudo albuminurijo (7). Vmesne vrednosti sicer predstavljajo blago albuminurijo, a že povečano tveganje srčno-žilnih bolezni. Izrazov mikroalbuminurija in makroalbuminurija ne uporabljamo več. Določitev beljakovin v seču je sicer med laboratoriji manj primerljiva, a ima prednost, da zazna tudi (sicer sorazmerno redko) tubulno proteinurijo, torej izgube drugih beljakovin z nizko molekulsko maso razen albumina, kar je na primer značilno za diseminirani plazmocitom.

Vztrajajoča proteinurija (zlasti > 0,5 g/dan) ni nikoli normalna najdba. Če jo spremlja hematurija, tudi ob ohranjenem ledvičnem delovanju govori v prid glomerulne bolezni in potrebe

po dodatni specialistični obravnavi. Pri proteinuriji nefrotskega ranga ($> 3,5$ g/dan) iščemo druge elemente nefrotskega sindroma, ki terja prednostno obravnavo v nefrološki ambulanti. Napotitev na specialistično obravnavo izjemoma ni potrebna, če gre za bolnika z dolgotrajno sladkorno boleznijo s časovno značilnim razvojem mikrovaskularnih zapletov. V tem primeru imata prednost zdravljenje sladkorne bolezni in obvladovanje dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni. V zadnjem času imamo na voljo tudi učinkovita zdravila za zmanjšanje tveganja ledvičnih in drugih zapletov (12). Če razvoj proteinurije ni tipičen (npr. nenaden pojav nefrotskega sindroma pri bolniku s kratkotrajno in dobro urejeno sladkorno boleznijo) ali so prisotni elementi nefritičnega sindroma (eritrociturija, hitro slabšanje ledvičnega delovanja), je napotitev k nefrologu morda le smiselna – sladkorna bolezen bolnika namreč ne »zavaruje« pred razvojem dodatne ledvične bolezni. V nefrološko ambulantno napotimo tudi bolnike z $\text{gFR} < 30$ ml/min/1,73 m² zaradi morebitne priprave na nadomestno zdravljenje.

3. Nefrotski sindrom

Nefrotski sindrom vključuje štiri elemente: nefrotsko proteinurijo ($> 3,5$ g/dan), otekanje, hipoalbuminemijo in hiperlipidemijo. Mehanizem nastanka je okvara podocita, ki je del glomerulne filtracijske pregrade in ključen element za njeno pravilno delovanje. Posledica je izguba selektivne prepustnosti in uhajanje beljakovin iz krvi v primarni seč (izgube so lahko tudi > 20 g/dan). Glede na trajanje bolezni in spremljajoča stanja je ledvično delovanje še ohranjeno ali pa ugotavljamo napredujočo ledvično okvaro. Krvni tlak je večinoma normalen, predvsem pri mlajših celo znižan, pri napredujoči ledvični okvari pa povišan. Za bolezen ni značilna glomerulna hematurija (torej dismorfni eritrociti in eritrocitni cilindri), a občasno v seču najdemo maloštevilne eritrocite na račun obsežne okvare glomerulne filtracijske pregrade.

Zaradi tveganja ledvične okvare in zaradi spremljajočih zapletov (npr. otekanja, ki lahko omejuje vsakodnevne aktivnosti, povečanega tveganja tromboze in okužbe) sta pomembni vzročna opredelitev z ledvično biopsijo in čimprejšna uvedba specifičnega zdravljenja (običajno imunosupresivnega). Najpogostejša vzroka nefrotskega sindroma sta membranska nefropatija in primarna podocitopatija, ki vključuje bolezen z minimalnimi spremembami in fokalno segmentno glomerulosklerozo (FSGS). Pravo malo revolucijo je pri zdravljenju membranske nefropatije prineslo odkritje patogenetskih protiteles, uperjenih proti receptorju za fosfolipazo A2 (*angl.* phospholipase A2 receptor, PLA2R) (13). Ker so ta protitelesa tako specifična, imajo veliko diagnostično in prognostično vrednost, s spremljanjem ravni protiteles pa je bistveno lažja tudi odločitev o zdravljenju, ki je večinoma usmerjeno v zavoro nastanka protiteles anti-PLA2R (7). Poznamo tudi sekundarne oblike membranske nefropatije, ki so npr. posledica okužbe z virusom hepatitisa B ali maligne bolezni, ki jih zdravimo vzročno, po čemer nefrotski sindrom praviloma izzveni. Membranska nefropatija je sicer primer bolezni s precej jasno in premočrtno obravnavo, kar še zdaleč ne velja za vse vzroke nefrotskega sindroma.

Pri bolniku z na novo postavljeno diagnozo nefrotski sindrom je pomembna takojšna uvedba simptomatskega zdravljenja. Za zmanjšanje oteklín posežemo po diuretikih, običajno diuretikih zanke, ki jih občasno predpišemo tudi v visokih odmerkih. Pri izraziti hipoalbuminemiji (običajno < 25 g/l) uvedemo profilaktično antikoagulacijsko zdravljenje z nizkomolekularnim heparinom. Pri bolnikih z dokazano trombozo je prva izbira antikoagulacijskega zdravljenja prav tako nizkomolekularni heparin v terapevtskih odmerkih do razjasnitve diagnoze (ledvične biopsije) in nato uvedba varfarina, saj novejši oralni antikoagulant zaradi vezave na serumске beljakovine in nepredvidljive farmakodinamike ob nefrotskem sindromu za to indikacijo

za zdaj niso odobreni (14). Ukinemo tudi nesteroidne antirevmatike, ker lahko pripomorejo k akutni ledvični okvari ob nefrotskem sindromu ali nefrotski sindrom celo sprožijo.

Proteinurijo nefrotskega ranga brez drugih elementov nefrotskega sindroma ugotovimo pri nekaterih bolnikih z dolgotrajno ledvično boleznijo (zaradi katerega koli vzroka), kar odraža napredovale oz. kronične spremembe (sekundarno FSGS, ki jo včasih težko razlikujemo od primarne podocitopatije). V teh primerih lahko ponudimo bolniku le optimalno podporno zdravljenje. To poleg zdravega življenjskega sloga (vključno z omejitvijo vnosa soli na < 5 g/dan, doseganjem zdrave telesne teže in opustitvijo kajenja) vključuje še uvedbo zaviralcev RAAS (tj. zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali angiotenzinskih receptorjev), v zadnjem času pa tudi zaviralcev natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 (*angl.* sodium-glucose transport protein 2, SGLT-2). Skrbeti moramo tudi za urejen krvni tlak (< 120 mmHg ob standardiziranih meritvah ali celodnevnom merjenju krvnega tlaka, če bolnik to dobro prenaša) in obvladovati druge dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni (15).

4. Nefritični sindrom

Nefritični sindrom nastane zaradi vnetja v ledvičnih telescih (glomerulonefritis), torej tvorbe ali odlaganja imunskih kompleksov v subendotelnem prostoru, in posledičnega vdora vnetnic v glomerul, kar imenujemo tudi proliferativna oblika glomerulne bolezni. Akutni nefritični sindrom v ožjem pomenu besede se kaže z nenadnim (tj. v nekaj dneh) nastankom oteklina, povišanega krvnega tlaka in oligurije, laboratorijsko pa s povečanjem vrednosti kreatinina in glomerulno hematurijo, tj. dismorfniimi eritrociti in redkeje eritrocitnimi cilindri, kar se klasično kaže s temno rjavim urinom barve pravega čaja ali kokakole. Vzrok bolezni je postreptokokni glomerulonefritis, večinoma pri otrocih, kar danes vidimo le redko.

Precej bolj pogosto ugotavljamo kronični nefritični sindrom, ki neopaženo oz. brezsimptomno napreduje leta ali celo desetletja, preden nenormalnosti v seču (z zmanjšanjem oGF ali brez) odkrijemo naključno. Žal občasno te bolnike odkrijemo šele, ko razvijejo simptome napredovale ledvične bolezni. V veliko pomoč je ultrazvočni pregled sečil, da izključimo morebitne druge vzroke ledvične okvare (obstrukcijo, prirojene nepravilnosti v sečilih, vključno s solitarno ledvico, in dedne cistične bolezni ledvic), ampak tudi razjasnimo, ali je ledvična bolezen prisotna že dalj časa, na kar lahko posumimo, če so ledvice že zmanjšane in s stanjšanim, hiperehogenim in valovitim parenhimom.

V svetu je najpogostejši vzrok kroničnega nefritičnega sindroma IgA-nefropatija, ki se sicer lahko kaže na različne načine, a najpogosteje kot kronični nefritični sindrom. Običajno prizadene mlade ljudi in pogosto privede do končne ledvične odpovedi, vsaj delno tudi zato, ker do nedavnega za zdravljenje IgA-nefropatije ni bilo na voljo tarčnega zdravljenja (16). Za upočasnitev bolezni je ključno, da diagnozo (z ledvično biopsijo) postavimo pred pojavom nepopravljivih kroničnih sprememb v glomerulih in intersticiju. Čeprav je pri opredelitvi drugih vzrokov za kronični nefritični sindrom (npr. lupusni nefritis) lahko v pomoč imunoserologija, lahko dokončno diagnozo postavimo le z ledvično biopsijo.

5. Hitro napredujoči glomerulonefritis

Posebna podvrsta nefritičnega sindroma je hitro napredujoči glomerulonefritis (*angl.* rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN), katerega patohistološki ekvivalent je ekstrakapilarni polmesečasti glomerulonefritis. Zaradi izrazitega vnetja v glomerulu počasi glomerulna bazalna membrana z izlivom vnetnic v Bowmanov prostor, kar ima tipičen izgled na ledvični biopsiji (17). Najpogostejši vzrok RPGN je vaskulitis, posredovan s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (*angl.* anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA). Izrazito redka, a običajno

s fulminantnim potekom, je bolezen, povezana s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani (*angl.* antibodies against glomerular basement membrane, anti-GBM). Občasno se s sliko RPGN kažejo IgA-nefropatija, lupusni nefritis in drugi glomerulonefritisi. Vse oblike RPGN terjajo čimprejšnjo diagnostično obravnavo in uvedbo specifičnega zdravljenja, a ob prvem stiku z bolnikom seveda težko razberemo, da gre za tovrstno bolezen.

Sum postavimo pri bolniku, ki toži za nekaj tednov trajajočim slabim počutjem, lahko s simptomi B (vročino, nočnim potenjem in nehotenim hujšanjem), novonastalim otekanjem in povišanim krvnim tlakom (ali neurejeno arterijsko hipertenzijo pri bolniku, pri katerem je bil krvni tlak pred boleznijo v ciljnem območju). Pogosta je prizadetost kože v sklopu vaskulitisa, ki se kaže kot purpura. Ledvično delovanje je lahko do takrat, ko bolnik poišče zdravniško pomoč, že pomembno okrnjeno, pregled urina pa razkrije hematurijo in proteinurijo. Pri huje potekajoči bolezni ugotavljamo pomembno povišane vrednosti vnetnih kazalcev. Pogosto bolniki z vaskulitisom pred postavitvijo pravilne diagnoze na ta račun drug za drugim prejmejo zdravljenje z več različnih antibiotikov.

Problematično je tudi, ker je med pretežno avtoimunskimi vzroki RPGN »vsiljivec« obinfekcijski glomerulonefritis, zlasti v povezavi s subakutnim bakterijskim endokarditisom. Da je situacija še bolj zapletena, se tako ANCA-vaskulitis kot z endokarditisom povezan glomerulonefritis kažeta z nespecifičnimi konstitutivnimi simptomi (slabo počutje, inapetenca, mialgije), vročino in povišanimi vrednostmi vnetnih kazalnikov. Septični emboli pri endokarditisu včasih posnemajo kožno prizadetost v sklopu vaskulitisa, protitelesa ANCA pa so lahko pozitivna tudi ob okužbi (običajno sicer v nižjih titrih in s prisotnostjo več različnih protiteles) (18). Zdravljenje obeh se seveda bistveno razlikuje.

RPGN se torej kaže z izrazito proliferativnim sedimentom (pomembno glomerulno hematurijo, ki je včasih makroskopska), proteinurijo (običajno ne preseže praga nefrotske proteinurije) in s hitrim porastom vrednosti kreatinina. Brez ledvične biopsije ga težko razlikujemo od nefritičnega sindroma, ki se je zapletel z epizodo akutne ledvične okvare. Pogosto nam pri tem pomaga izvid imunoserologije (prisotnost ANCA ali protiteles proti glomerulni bazalni membrani). Ta sindrom je sicer redek, vendar klinično pomemben, ne samo, ker lahko v nekaj tednih ali celo dnevih privede do končne odpovedi ledvic, ampak ker tipično prizadene tudi druge organe. Najpomembnejša zunajledvična prizadetost so pljuča, kar lahko privede do t. i. pulmorenalnega sindroma, ki je kombinacija alveolne krvavitve (s hemoptizami in akutno respiracijsko insuficienco) in naglo potekajoče ledvične okvare. To stanje je v vseh ozirih urgentno in življenje ogrožujoče (17).

6. Tubulointersticijska okvara

Tubulointersticijske bolezni so izrazito heterogena skupina bolezni, katerih skupna lastnost je okvara delovanja tubulov s posledičnim intersticijskim edemom in v kasnejših fazah intersticijsko fibrozo. Prizadetost tega dela ledvičnega parenhima se kaže predvsem s porastom vrednosti kreatinina, proteinurijo in (odvisno od vzroka bolezni) hematurijo in/ali sterilno piurijo (levkociti v seču brez pridružene bakteriurije). Eozinofilci v urinu (ob sumu na zdravili povzročen akutni intersticijski nefritis) so premalo občutljivi in specifični, da bi v tem kontekstu imeli diagnostično vrednost (19).

Proteinurija je praviloma blaga do zmerna (< 2 g/dan). Tubulna proteinurija pomeni izgubo beljakovin z nizko molekulsko maso, pri kateri (v nasprotju z glomerulnimi boleznimi oz. glomerulno proteinurijo) albumin predstavlja manjši delež, povečane pa so izgube mikroglobulinov α_1 in β_2 . Če gre predvsem za povečano izločanje prostih lahkih verig, govorimo o prelivni

proteinuriji (zaradi povečanega nastanka prostih lahkih verig in posledično povečane glomerulne filtracije teh beljakovin je presežena kapaciteta tubulnih celic za reabsorpcijo), ki je patognomonična za čepno nefropatijo kot zaplet diseminiranega plazmocitoma.

Dedne tubulointersticijske bolezni vključujejo policistično bolezen ledvic in medularno cistično bolezen, pri kateri lahko diagnozo postavimo že s slikovnimi preiskavami. Večinoma (vendar ne vedno) ima bolnik pozitivno družinsko anamnezo ledvične bolezni. Akutni tubulointersticijski nefritis je lahko tudi posledica okužb, v klinični praksi pa to diagnozo postavimo predvsem pri okužbah z legionelo, hantavirusi in leptospiro, pri katerih je zdravljenje vzročno. Zaradi hudega poteka bolezni in morebitne potrebe po dializnem zdravljenju bolnike navadno zdravimo v bolnišnici. Pojavi se lahko tudi pri avtoimunskih boleznih, najpogostejše pri sarkoidozi, pri kateri ledvično prizadetost običajno ugotovimo že po postavitvi diagnoze.

Akutni intersticijski nefritis v ožjem pomenu besede je preobčutljivostna reakcija na zdravila. Najpogostejši »krivci« so antibiotiki in nesteroidni antirevmatiki, v zadnjem času pa kot vzrok vedno pogostejše prepoznamo zaviralce protonske črpalke in predvsem imunoterapijo (*angl.* immune checkpoint inhibitors), seznam povezanih zdravil pa je dolg in teoretično neomejen (20). Klasična klinična slika febrilnega stanja, makulopapuloznega izpuščaja, artralgiij in eozinofilije je dandanes redka. Prav tako ni nujno, da se ledvična okvara pojavi kmalu po izpostavitvi zdravilu, ampak je lahko zakasnjena več mesecev in se pojavi celo po ukinitvi zdravila. Raznolika je tudi hitrost nastanka, saj lahko v nekaj dneh do tednih privede do dializne odvisnosti, ali pa tubulointersticijsko bolezen ugotovimo pri bolniku s počasi rastočim kreatininom brez drugega jasnega vzroka. Dokončna opredelitev bolezni je možna le z ledvično biopsijo. Temelj zdravljenja je ukinitvev vzročnega zdravila, pri vztrajanju ledvične okvare pa razmislek o (pravočasni) uvedbi kortikosteroidnega zdravljenja. Tega uvedemo redko, ker bolezen pogosto ni prepoznana, zamude v postavitvi diagnoze pa pogosto pomenijo, da so prisotne že nepopravljive fibrozne spremembe, katerih zdravljenje pogosto ni smiselno.

ZAKLJUČEK

V prispevku predstavljamo najpogostejše sindrome, s katerimi se kažejo glomerulne in tubulointersticijske ledvične bolezni. Namen prispevka je orisati pristop k bolniku s sumom na parenhimsko ledvično bolezen in predstaviti kompleksnost tega področja, ki se še vedno razvija. Nove raziskave ne prispevajo zgolj k boljšemu razumevanju nastanka glomerulnih in tubulointersticijskih bolezni, ampak tudi odpirajo nove možnosti zdravljenja. To pa ne sme zadržati nudenja optimalnega podpornega zdravljenja ledvične bolezni vsakemu bolniku, upoštevanja izbire in odmerjanja zdravil glede na stopnjo ledvičnega delovanja, obvladovanja zapletov napredovale ledvične okvare in predvsem celostne obravnave vsakega bolnika.

LITERATURA

1. Sethi S, De Vriese AS, Fervenza FC. Acute glomerulonephritis. *Lancet* 2022;399:1646-63.
2. Anders HJ, Kitching AR, Leung N, Romagnani P. Glomerulonephritis: immunopathogenesis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2023;23:453-71.
3. Peršič V, Vajdič Trampuž B. Klinična predstavitev glomerulnih bolezni. In: Košnik M, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino; 2018. p. 971-81.
4. Kveder R. Prepoznavanje in zdravljenje najpomembnejših glomerulnih bolezni. In: Lindič J, Kovač D, Kveder R, Malovrh M, Pajek J, Aleš Rigler A, Škoberne A, eds. *Bolezni ledvic*. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo; 2014. p. 201-47.
5. Rennke HG, Denker BM. Pathogenesis of major glomerular and vascular diseases. In: Rennke HG, Denker BM. *Renal pathophysiology: The essentials*. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. p. 216-69.
6. Floege J, Feehally J. Introduction to glomerular disease: Clinical presentations. In: Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ, eds. *Comprehensive clinical nephrology*. Edinburgh: Elsevier; 2019. p. 184-98.
7. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100:753-79.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease: assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2021. Dosegljivo 19.9.2023 na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203>.
9. Gontero P, Compérat E, Dominguez Escrig JL, Liedberg F, Mariappan P, Masson-Lecomte A, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer. Arnhem (NL): 2023. Dosegljivo 19.9.2023 na: <https://uroweb.org/guidelines/non-muscle-invasive-bladder-cancer>.
10. Vivante A, Afek A, Frenkel-Nir Y, Tzur D, Farfel A, Golan E, et al. Persistent asymptomatic isolated microscopic hematuria in Israeli adolescents and young adults and risk for end-stage renal disease. *JAMA* 2011;306:729-36.
11. Thorner PS. Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2007; 106:c82-8.
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2022;102:Suppl 5:S1-S127.
13. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361:11-21.
14. Gerstein J, Battu K, Reich HN. Prophylactic Anticoagulation in Nephrotic Syndrome. *Kidney* 2023;360. Online ahead of print.
15. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021;99:559-69.
16. Pitcher D, Braddon F, Hendry B, Mercer A, Osmaston K, Saleem MA, et al. Long-term outcomes in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023;18:727-38.
17. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* 2020; 75:124-37.
18. Boils CL, Nasr SH, Walker PD, Couser WG, Larsen CP. Update on endocarditis-associated glomerulonephritis. *Kidney Int* 2015;87:1241-9.
19. Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:461-70.
20. Gupta S, Short SAP, Sise ME, Prosek JM, Madhavan SM, Soler MJ, et. Acute kidney injury in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2021; 9:e003467.

BOLNIK Z LEDVIČNOŽILNO BOLEZNIJO

PATIENT WITH RENAL VASCULAR DISEASE

NEVA BEZELJAK

IZVLEČEK

Ledvičnožilna bolezen obsega različne klinične sindrome, ki so posledica hipoperfuzije ledvic. Večino stanj lahko pripišemo generalizirani aterosklerozi, nastanejo pa tudi zaradi redkejših, neaterosklerotičnih bolezni, kot so fibromuskularna displazija in sistemski vaskulitisi. Vse več je iatrogeno povzročenih ledvičnožilnih bolezni, ki so posledica interventnih žilnih posegov. Posebna entiteta so sindromi v sklopu trombotične mikroangiopatije, ki največkrat prizadenejo prav ledvice. Na ledvičnožilno bolezen moramo pomisliti tudi pri slabšanju delovanja presajene ledvice. Klinična slika in stopnja ledvične okvare sta odvisni od vrste in velikosti vpletene žile, razvitosti kolateralnega sistema ter od dejstva, ali gre za prizadetost ene ledvice, obeh ledvic ali solitarne ledvice. Bolezen je lahko sistemska ali pa gre le za prizadetost ledvic. Najpogosteje se kaže z ledvičnožilno hipertenzijo in kronično ledvično boleznijo na račun ishemije. Nekaterih oblik ne prepoznamo oziroma jih diagnosticiramo prepozno, zato lahko pripeljejo do končne ledvične odpovedi. Preprečevanje in zdravljenje temeljita na obvladovanju dejavnikov tveganja za aterosklerozo, v nekaterih primerih pa pride v poštev imunosupresivno zdravljenje ali revaskularizacijski poseg. Bolniki z ledvičnožilno boleznijo najpogosteje umrejo zaradi srčno-žilnih zapletov.

Ključne besede: ateroskleroza, ledvičnožilna hipertenzija, zožitev ledvične arterije, fibromuskularna displazija, kronična ledvična bolezen, ateroembolična bolezen, trombotična mikroangiopatija.

ABSTRACT

Renal vascular disease is a result of renal hypoperfusion due to vascular pathology and presents as wide variety of clinical syndromes. The main cause is usually generalized atherosclerosis, however it can be attributed to non-atherosclerotic diseases, such as fibromuscular dysplasia and systemic vasculitis. Endovascular interventions are also an important causative factor. Thrombotic microangiopathy is another entity that largely affects renal vasculature. Renal vascular disease should also always be considered in deterioration of kidney allograft function. Clinical presentation is determined by the type and caliber of the vessel involved, the condition of the collateral blood supply as well as whether one or both kidneys are involved. Disease can be systemic or limited to kidneys. In the majority of patients renal vascular disease presents as hypertension and chronic kidney disease due to ischemia. Some of the clinical syndromes still remain unrecognized and lead to end-stage kidney disease. Prevention and treatment are directed to management of atherosclerosis risk factors. Immunosu-

ppressive medications or interventional revascularization are considered in some cases. Cardiovascular diseases are the leading cause of death in patients with renal vascular disease.

Keywords: atherosclerosis, renovascular hypertension, renal artery stenosis, fibromuscular dysplasia, chronic kidney disease, atheroembolic disease, thrombotic microangiopathy.

UVOD

Ledvičnožilna bolezen obsega različne klinične sindrome, ki nastanejo zaradi zožitve ledvičnih arterij ali ven in posledične motnje krvnega pretoka (1). Največkrat je vzrok generalizirana ateroskleroza in je povezana z visokima srčno-žilno obolevnostjo in umrljivostjo. Klinična slika in stopnja ledvične okvare sta odvisni od vrste in velikosti vpletene žile, razvitosti kolateralnega sistema in dejstva, ali gre za prizadetost ene ledvice, obeh ledvic ali solitarne ledvice (2). Najpogosteje se kaže z ledvičnožilno hipertenzijo in ishemično boleznijo ledvic, medtem ko so ostale oblike manj pogoste (3).

Tabela 1. Klinični sindromi, povezani z ledvičnožilno boleznijo. Prirejeno po (4) in (5).

Ledvičnožilna hipertenzija
Ishemična bolezen ledvic
Ledvični infarkt
Ateroembolična ledvična bolezen
Tromboza ledvične vene
Zožitev in tromboza žila presajene ledvice

ISHEMIČNA BOLEZEN LEDVIC IN LEDVIČNOŽILNA HIPERTENZIJA

Ledvičnožilna hipertenzija (*angl.* renovascular hypertension, RVH) nastane zaradi zmanjšane prekrvitve ene ledvice, obeh ledvic ali solitarne ledvice. Kaže se z labilno in neodzivno hipertenzijo in je glavni krivec sekundarne hipertenzije (6). Najpogosteje nastane zaradi aterosklerotične zožitve ledvične arterije (90 %), medtem ko so ostali vzroki bolj redki. Mednje sodijo fibromuskularna displazija, sistemski vaskulitisi, anevrizma, disekcija, tromboza ali embolija v ledvično arterijo, aortna disekcija, pritisk na ledvično arterijo zaradi metastatskega tumorja ali feokromocitoma in ateroembolična ledvična bolezen. Hipoperfuzija sčasoma pripelje do zmanjšanja ledvične mase, kar se kaže z zmanjšanjem vrednosti ocenjene glomerulne filtracije. Sindrom imenujemo ishemična ledvična bolezen (7). Zmanjšanje ledvičnega delovanja je navadno kombinacija ishemične in hipertenzivne poškodbe ledvičnega tkiva, pri čemer moramo poudariti, da je ateroskleroza največkrat difuzna in da poleg glavne arterije prizadene tudi segmentne in znotrajledvične arterije.

Patofiziologija. Kritično zmanjšanje ledvičnega krvnega pretoka navadno nastopi ob 70-odstotni zožitvi svetline ledvične arterije. Ker odpove samouravnavanje, se zaradi vzdrževanja normalnega perfuzijskega tlaka aktivirajo kompenzatorni mehanizmi. Glavno vlogo ima sistem renin-angiotenzin II-aldosteron (*angl.* renin-angiotensin-aldosteron-system, RAAS), kar se odraža z vazokonstrikcijo ter zadrževanjem natrija in vode (8). Ostali mehanizmi, ki prispevajo k hipertenziji, so aktiviranje simpatika, sproščanje endotelina, zmanjšano nastajanje dušikovega oksida, vnetni procesi in remodelacija žilja (9). Hipertenzija povzroči tudi okvaro mikrožilja na neprizadeti ledvici, vse skupaj pa vodi v zmanjšanje mase nefronov, fibrozo in kronično ledvično bolezen (KLB). Glede na to, ali gre za prizadetost ene

ledvice, obeh ledvic ali solitarne ledvice, razlikujemo dva mehanizma nastanka RVH, ki jih moramo upoštevati pri obravnavi bolnika. Pri prizadetosti ene ledvične arterije začne zdrava ledvica izločati presežek natrija in vode, kar vodi v vztrajno hipoperfuzijo prizadete ledvice in s tem v stalno izločanje renina (8). RVH torej povzročata angiotenzin II in aldosteron. Če sta prizadeti obe ledvici ali arterija solitarne ledvice, se voda in natrij zadržujeta, posledica pa je volumsko pogojena hipertenzija.

Aterosklerotična ledvičnožilna bolezen (ARVB¹) je daleč najpogostejši vzrok zožitve ledvične arterije in je odraz generalizirane ateroskleroze. Zožitev značilno izvira iz aorte, prisotna je ostialno in na prvi tretjini ledvične arterije, pri napredovali obliki pa so prizadete tudi drobne žile. Natančne razširjenosti v splošni populaciji ne poznamo, saj veliko bolnikov nima simptomov, kar 54 % bolnikov s sistoličnim srčnim popuščanjem pa ima hkrati tudi zožitev ledvične arterije (10). V podskupini bolnikov s pridruženo KLB je teh bolnikov kar 68 %. Polovično zožitev svetline so z neinvazivnimi preiskavami potrdili pri 45 % bolnikov s periferno arterijsko obstruktivno boleznijo in pri 14–30 % bolnikov s potrjeno koronarno boleznijo (11). Bolniki so kadilci in imajo hkrati sladkorno bolezen, hiperlipidemijo, pogosto tudi karotidno bolezen in KLB zaradi drugih vzrokov. Pri njih je tveganje srčno-žilnega dogodka kar dva- do trikrat večje kot pri bolnikih brez zožitve (12).

Fibromuskularna displazija (FMD) je idiopatska, nevnetna in neaterosklerotična bolezen, ki povzroča zožitev na distalnih dveh tretjinah malih in srednje velikih arterij. Ogrožene so predvsem ženske med 15. in 55. letom starosti. Najpogosteje ugotavljamo prizadetost ledvičnih in karotidnih arterij (13). Klinična slika je odvisna od vrste prizadetih arterij. Včasih je bolezen popolnoma brez simptomov in jo ugotovimo naključno s slikovnim diagnosticiranjem.

Klinična slika in diagnosticiranje. Klinična slika je zelo raznolika. Zožitev ledvične arterije pogosto ugotovimo povsem naključno s slikovnimi preiskavami. Največkrat se kaže s hudo, z zdravili neobvladljivo hipertenzijo in KLB. Pri bolnikih z refraktrano hipertenzijo zožitev ugotovimo v 10–40 % (14). Nanjo moramo pomisliti, če se je v enem tednu po uvedbi zdravil za zaviranje RAAS podvojila izhodiščna vrednost kreatinina, pri akutni ledvični odpovedi, pri pljučnem edemu in dekompenzacijah srčnega popuščanja, predvsem pa pri znani KLB in hipertenziji. Nanjo pomislimo, če s slikovnimi preiskavami ugotovimo asimetrijo v velikosti ledvic. Na FMD največkrat posumimo pri mlajših bolnicah s spontano disekcijo ali anevrizmo možganskega, ledvičnega ali drugega žilja. V anamnezi so pogosto glavoboli, tinitus ali možganska kap.

Tabela 2. Klinična slika pri bolniku z zožitvijo ledvične arterije (2–5,17,19).

Nenadno nastala hipertenzija pri bolniku, mlajšem od 30 let ali starejšem od 55 let
Pospešena, neodzivna ali maligna hipertenzija z okvaro tarčnih organov
Neopredeljena ledvična okvara pri bolniku z dejavniki tveganja in aterosklerozo
Akutna ledvična odpoved po uvedbi zaviralca angiotenzinske konvertaze ali antagonista receptorjev angiotenzina II
Asimetrija v velikosti ledvic (> 1,5 cm)
Ponavljajoča se nepojasnjena srčna popuščanja z ohranjenim iztisnim deležem
Ponavljajoči se nepojasneni pljučni edemi

Ob utemeljenem kliničnem sumu na zožitev ledvične arterije je metoda izbire ultrazvočna dopplerska preiskava. Za razliko od računalniške tomografije (CT) in magnetnoresonančne angiografije (MRA), s katerima si prikažemo predvsem morfologijo in anatomske posebnosti

¹ Sinonim: aterosklerotična renovaskularna bolezen, ARVB.

žilja, ultrazvočna preiskava poda tudi funkcionalne značilnosti ledvičnih arterij in parenhima, ki pomembno vplivajo na odločitev o smiselnosti in pričakovanem izidu revaskularizacijskega posega. Z rezistenčnim in drugimi dopplerskimi indeksi lahko ocenimo vpliv zožitve na znotrajledvično hemodinamiko, okvaro na ravni mikrocirkulacije in viabilnost ledvičnega tkiva (15). Pri kroničnih spremembah, zmanjšani ledvici in prizadetosti mikrocirkulacije gre za nepovratno ledvično okvaro, zato invazivne metode zdravljenja niso več smiselne.

Zdravljenje. Temelj zdravljenja je zdravljenje z zdravili in nefarmakološki ukrepi, s katerimi obvladujemo dejavnike srčno-žilnega tveganja in varujemo ledvično delovanje. Veljajo splošna priporočila glede zaželenih vrednosti krvnega tlaka in uvažanja antihipertenzivnih zdravil (16). V prvi vrsti priporočamo zaviralce RAAS, ki dokazano zmanjšujejo umrljivost. Pri uvažanju je potrebna pozornost z načrtovanim spremljanjem ledvičnega delovanja in vrednosti kalija v enem tednu po pričetku jemanja in kasneje v rednih časovnih intervalih. Ob poslabšanju ledvičnega delovanja za več kot 30 % zdravilo ukinemo. V primeru zožitve arterije obeh ledvic ali solitarne ledvice se zaviralcem RAAS večinoma izogibamo. Uvedemo statin, vrsto in odmerek pa prilagodimo stopnji ledvičnega delovanja. V opazovalnih raziskavah so potrdili ugoden učinek preventivnega odmerka aspirina tudi pri bolnikih z ARVB. Poskrbeti moramo za urejene vrednosti krvnega sladkorja. Pomembno je, da bolnik opusti kajenje, ohranja primerno telesno težo in skrbi za telesno aktivnost. Omejimo tudi vnos soli. Pri določenih skupinah bolnikov pride poleg zdravljenja z zdravili v poštev tudi invazivno zdravljenje. Presoja, ali je bolnik primeren kandidat za invazivno zdravljenje, je kompleksna in odvisna od več dejavnikov. Predvsem sta pomembni klinična slika in stopnja ledvične okvare, upoštevamo pa tudi pridružene bolezni, pričakovano življensko dobo, tveganja, tehnično izvedljivost posega in morebitne zaplete. Za kirurško revaskularizacijo se odločimo redko – v primeru anatomskih anomalij, hkratnih bolezni aortoiliakalnega žilja, ponavljajočih se zožitev ledvične arterije in alergije na kontrastno sredstvo (17). Metoda izbire je perkutana transluminalna angioplastika (*angl.* percutaneous transluminal renal angioplasty, PTRa) z vstavitvijo žilne opornice. Pri FMD stentiranje prizadete arterije običajno ni potrebno (18). Za PTRa se odločimo pri bolnikih, ki imajo dokazano hemodinamsko pomembno zožitev ledvične arterije in enega naslednjih kliničnih fenotipov (19):

1. ponavljajoče se dekompenzacije srčnega popuščanja ob ohranjeni srčni funkciji, pljučne edeme in akutni koronarni sindrom;
2. refraktarno, pospešeno ali maligno hipertenzijo kljub optimalnemu antihipertenzivnemu zdravljenju oziroma neprenašanje zdravil;
3. dokazano akutno poslabšanje ledvičnega delovanja, ki je posledica zožitve ledvične arterije.

Za revaskularizacijo niso primerni bolniki:

1. z naključno najdbo zožitve brez kakršnih koli simptomov;
2. s stabilnim ledvičnim delovanjem in urejenim krvnim tlakom z ustreznim antihipertenzivnim zdravljenjem;
3. brez predpisanega optimalnega zdravljenja;
4. z napredovalo KLB (3.–5. stopnje);
5. z zmanjšano ledvico (7 cm ali manj);
6. odvisni od dialize vsaj tri mesece.

Zapleti PTRa se pri izkušenih izvajalcih pojavijo v približno 2 % primerov. Neustrezen kandidat in indikacija pomenita večjo verjetnost zapletov in neugodnega izida zdravljenja. Navedeno pričakujemo zaplete na vbodnem mestu femoralno. Redkeje pride do ateroembolizmov,

retroperitonealnega hematoma, ruptуре ledvične arterije, disekcije aorte ali ledvične arterije, kontrastne nefropatije ali ledvičnega infarkta. Omeniti moramo tudi reperfuzijsko okvaro, ki po revaskularizaciji dodatno poslabša delovanje ledvice (20). Pri ustrezno izbranih bolnikih lahko po posegu pričakujemo znižanje krvnega tlaka in izboljšanje ledvičnega delovanja. Antihipertenzivnega zdravljenja v večini ne moremo dokončno ukiniti, lahko pa zmanjšamo količino zdravil, ki jih prejema bolnik. Poudariti moramo, da je zožitev ledvične arterije največkrat posledica dolgotrajne esencialne arterijske hipertenzije, ki je privedla do kroničnih nepovratnih sprememb na ledvici, in ne njen vzrok. Zožitev se po angioplastiki lahko ponovi, kar opažamo v 34 % primerov po razširitvi zožitve zaradi FMD. V dveh letih po posegu se zožitev ponovno pojavi pri 15–30 % bolnikov z ARVB (20). Po posegu je potrebno obdobjo spremljanje pretoka z ultrazvočno dopplersko preiskavo.

Napoved izida. Obolevnost in umrljivost sta pri bolnikih z aterosklerotično ledvično boleznijo izjemno visoki in se ob uvedbi dialize dodatno povečata. Glavni krivec so srčno-žilne bolezni in zapleti.

INFARKT LEDVICE

Infarkt ledvice nastane ob nenadni prekinitvi krvnega pretoka skozi ledvico. Povzročajo ga venska ali arterijska tromboza in embolija v ledvično arterijo. Nastopi ob poškodbah, po endovaskularnih posegih, pri antifosfolipidem sindromu in drugih hiperkoagulabilnih stanjih ter ob disekciji in anevrizmi ledvične arterije ali aorte. Kaže se z bolečino v trebuhu, ledveno ali v dimljah, ter povišano telesno temperaturo, bruhanjem in povišanim krvnim tlakom. V urinu najdemo mikroskopsko ali makroskopsko hematurijo in proteinurijo, v krvi pa levkocitozo ter povišane vrednosti laktat dehidrogenaze (LDH), transaminaz, kreatin kinaze (CK) in alkalne fosfataze. Če sta prizadeti obe ledvici ali solitarna ledvica, se razvije anurija. V približno četrtini primerov ne povzroča simptomov in jo ugotovimo naključno s slikovnimi preiskavami. Zdravljenje je podporno, glede na vzrok pa pride v poštev tudi antikoagulantno zdravljenje.

ATEROEMBOLIČNA LEDVIČNA BOLEZEN

Ateroembolična ledvična bolezen je posledica generalizirane ateroskleroze in nastane zaradi zapore manjših ledvičnih arterij s holesterolnimi emboli. Redko nastopa samostojno – navedno gre za večsistemsko bolezen s hkratno prizadetostjo kože, drugih trebušnih organov, skeletnih mišic spodnjih udov, oči in/ali osrednjega živčnega sistema (21). Ledvice so zaradi bližine ledvičnih arterij z abdominalno aorto in velikega krvnega pretoka prizadete pri 75 % bolnikov (21). Natančnega podatka o razširjenosti ni, ker bolezni pogosto ne prepoznamo.

Patofiziologija. Ateroembolična ledvična bolezen nastane zaradi delne zapore ledvičnih arteriol in glomerulnih kapilar s holesterolnimi kristali, ki se razpršijo iz razpočenega aterosklerotičnega plaka, največkrat v abdominalni aorti. Na mestih, kjer se kristali zagostijo, pride do poškodbe entodela, lokalne vnetne reakcije in nekroze (22). Znotrajžilna fibroza nato dokončno zapre žilo in povzroči ishemijo. Ishemična področja sproščajo renin, kar aktivira sistem RAAS. Pri bolnikih z generalizirano aterosklerozo lahko pride do spontane embolizacije, a so tovrstni dogodki redki. Večinoma je bolezen povzročena iatrogeno in sledi mehaniški poškodbi žile ob angiografskemu ali kirurškemu posegu (23). Med sprožilnimi dejavniki opisujejo tudi antikoagulantno in fibrinolitično zdravljenje, tako periproceduralno in tudi kot del rednega zdravljenja zaradi najrazličnejših indikacij (23).

Klinična slika in diagnosticiranje. Klinična slika je odvisna od mesta in velikosti razpočenega plaka, mesta zagostitve holesterolnih kristalov ter obsega in ponovitev holesterolnih prh. Bolnik toži za splošnimi simptomi, kot so povišana telesna temperatura, oslabelelost, mialgije, hujšanje in inapetenca. Prisotna je labilna hipertenzija. Zunajledvična prizadetost lahko pomaga pri postavitvi diagnoze. Koža je prizadeta v 60 % primerov in se kaže kot livedo reticularis, cianoza prstov na spodnjih udih, petehije, purpura ali nekrotične razjede. Bolnik lahko navaja številne druge težave, kot so bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje, gastrointestinalne krvavitve, angina, nevrološki izpadi in motnje vida. Delovanje ledvic se lahko poslabša akutno, subakutno ali poteka kot kronična ledvična bolezen. Akutna ledvična okvara se pojavi nekaj dni po sprožitvenem dogodku. Za razliko od kontrastne nefropatije poslabšanje navadno nastopi šele po približno sedmih ali več dneh. Subakutna okvara nastane po več tednih, od sprožilnega dogodka pa lahko mine tudi več kot 6 mesecev. Je najpogostejša ledvična prezentacija in nastane zaradi ponavljajočega se pršenja holesterolnih embolov, zakašnitev v klinični sliki pa je posledica vnetne reakcije, ki ji sledi popolna zavora arteriole (5). Kronične oblike pogosto ne prepoznamo, saj okvaro pripišemo drugim bolezenskim stanjem in pridruženim boleznim, kot sta sladkorna bolezen in arterijska hipertenzija.

Na ateroembolično ledvičnožilno bolezen posumimo pri bolniku z difuzno aterosklerozo in postopnim slabšanjem ledvičnega delovanja. Bolnik ima v zadnjih 6 mesecih v anamnezi pogosto poseg na ožilju, a ne nujno. Je starejši od 50 let, moški in kadilec, s pridruženim povišanim krvnim tlakom, sladkorno boleznijo in dislipidemijo. Trpi zaradi srčnega popuščanja, koronarne bolezni, možganskožilne bolezni, anevrizme abdominalne aorte in periferne žilne bolezni.

Laboratorijski izvidi lahko pokažejo povišane vrednosti ledvičnih retentov, sedimentacije, C-reaktivnega proteina (CRP), LDH in CK, amilaze, včasih tudi jetrnih encimov, ter levkocitozo in anemijo kroničnega vnetja. Glede na podatke iz literature je eozinofilija v krvi prisotna v 57 % primerov in je lahko zgolj prehodna (24). Povišane vrednosti laktata kažejo na ishemijo prebavil. Rezultat urinske analize je precej nespecifičen, pri aktivnem vnetju pa lahko zabeležimo praktično vse najdbe, od (večinoma) nenefrotske proteinurije in mikrohematurije do piurije in/ali eozinofilurije.

V diferencialni diagnozi moramo izključiti sistemske vezivnotkivne bolezni, vaskulitise, infekcijski endokarditis, malignom in alergijski intersticijski nefritis. Pomisliti je potrebno na kontrastno nefropatijo, ki prizadene predvsem bolnike z že znano, napredovalo obliko KLB, pojavi pa se po preteku 48 ur od slikovne preiskave. Dokončno diagnozo lahko postavimo samo z biopsijo prizadetega tkiva ali organa in s patohistološko preiskavo. Pogosto se zaradi manjšega tveganja odločimo za biopsijo kože ali mišice. V primeru nepojasnjene ledvične okvare in prisotnih dejavnih tveganj je smisel pregled očesnega ozadja, s katerim lahko na razcepiščih mrežnične ožilja odkrijemo rumene depozite, t. i. Hollenhorstove plake.

Zdravljenje. Specifičnega zdravljenja ne poznamo. Obravnava temelji na preprečevanju in podpornem zdravljenju. Obvladati moramo dejavnike tveganja za napredovanje ateroskleroze. Labilno hipertenzijo urejamo z zaviralci RAAS. V skladu s smernicami uvedemo preventivni odmerek acetilsalicilne kisline in statin v prilagojenem odmerku glede na ledvično delovanje. Pri povišanih vrednostih sedimentacije in CRP se ob sistemskih simptomih včasih odločimo za uvedbo nizkega odmerka metilprednizolona.

Napoved izida bolezni. Ateroembolična ledvična bolezen je povezana s slabo napovedjo izida. Ledvično delovanje se spontano delno izboljša pri približno tretjini bolnikov. Kar 30–55

% bolnikov z akutno in subakutno obliko bolezni potrebuje nadomestno zdravljenje in le 21–28 % lahko pričakuje dializno neodvisnost (23). Približno 23–32 % bolnikov utрпи končno ledvično odpoved (25). Pogoste so srčno-žilne bolezni in celo smrt (26).

ŽILNA BOLEZEN PRESAJENE LEDVICE

Tromboza arterije ali vene presajene ledvice je redka, a v veliki večini privede do zgodnje izgube presadka. Do tromboze največkrat pride v prvih dneh po presaditvi in je posledica kirurške tehnike, poškodbe žilne stene, zoženja v predelu anastomoze, prepogibanja žile ali zunanega pritiska na žilo (27). Ostali vzroki so enaki kot pri trombozi nativnega ledvičnega žilja. Nanjo posumimo, če bolnik nenadno preneha izločati urin ali če se diureza močno zmanjša. Predel nad presadkom je boleč in nabrekel, opažamo makrohematurijo. Potrebni sta kirurško ukrepanje in zdravljenje z antikoagulantmi. Zožitev ledvične arterije uvrščamo med pozne zaplete presaditve ledvice. Nastane zaradi ateroskleroze prejemnikove arterije, kirurške tehnike šivanja anastomoze in zaradi predolge ali zavite arterije. Ukrepamo enako kot pri zožitvi nativne ledvične arterije.

TROMBOZA LEDVIČNE VENE

Tromboza ledvične vene se navadno pojavi v sklopu nefrotskega sindroma, po žilnih in drugih kirurških posegih v trebuhu, v sklopu hiperkoagulabilnih stanj, kot so malignomi in antifosfolipidni sindrom, ter pri poškodbah in okužbah (2). Akutna tromboza povzroča simptome in je povezana z ledveno in trebušno bolečino. Bolnik ima povišano telesno temperaturo, bruha ali navaja slabost, včasih ima povišan krvni tlak. V primeru tromboze vene solitarne ledvice se poslabša ledvično delovanje. V urinu se pojavijo proteinurija, mikrohematurija in piurija. Huda zapleta sta infarkt in ruptura ledvice z retroperitonealno krvavitvijo. V diferencialni diagnozi lahko akutno trombozo zamenjamo z akutnim pielonefritisom ali nefrolitiazom. Krodnična tromboza lahko poteka povsem brez simptomov, saj preplet venskih kolateral omogoča bolj ali manj ohranjeno ledvično delovanje (2,4).

TROMBOTIČNA MIKROANGIOPATIJA

Trombotična mikroangiopatija je bolezensko stanje, ki nastane zaradi endotelne poškodbe žilne stene arteriol in kapilar ter znotrajžilnih tromboz. Zapora svetline žile vodi v ishemično okvaro distalno od mesta mikrotromboze in povzroči popuščanje prizadetega organa. Bolezen je sistemska. Najpogostejše so vpleteni osrednji živčni sistem in ledvice, prisotna je tudi maligna hipertenzija. Nekatere podskupine TMA so lahko smrtno, zato moramo ob ustreznih klinični in laboratorijski sliki nanjo posumiti pravočasno. Poznamo različne vrste TMA, pri večini pa v laboratorijskih izvidih beležimo trombocitopenijo in znake mikroangiopatične hemolitične anemije (28). Pri izolirani ledvični prizadetosti v krvni sliki pogosto ni večjih odstopanj, diagnozo pa postavimo z ledvično biopsijo. Trombotična trombocitopenična purpura je redka sistemska oblika TMA, ki je posledica pridobljenega ali prirojenega pomanjkanja ADAMTS13. Če je ne prepoznamo in ne zdravimo, je smrtnost večja od 90 %. Prevladujejo nevrološki simptomi, ledvična prizadetost pa je v primerjavi z ostalimi oblikami TMA manj pogosta. Zdravimo jo z membransko plazmaferezo in imunosupresijo.

Pri hemolitično-uremičnem sindromu (HUS) poleg klasičnih sprememb v krvni sliki ugotavljamo hudo ledvično prizadetost. Tipično obliko HUS povzroča toksin Shiga in se lahko pojavi ob okužbi z enterohemoragično *E. coli*. Pogostejša je pri otrocih ter se kaže z bolečinami v trebuhu, krvavo drisko in bruhanjem. Zdravljenje je podporno. Atipični HUS (aHUS) v grobem

delimo v dve skupini. Primarni aHUS je posledica prirojenih ali pridobljenih komplementnih motenj, ki povzročajo čezmerno aktivacijo alternativne poti. Zunajledvična prizadetost je pri tej obliki TMA manj pogosta. Zdravljenje temelji na antikomplementnih zaviralcih. Sekundarni aHUS srečamo v nosečnosti, po presaditvi solidnega organa, ob različnih okužbah ali rakavih boleznih, pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo in kalcinevrinskimi inhibitorji, ter pri različnih avtoimunskih boleznih in maligni hipertenziji (28,29). Našteta stanja so pogosto sprožilni dejavniki, posameznik pa ima genetsko nagnjenost k bolezni. Zdravimo osnovno bolezen oziroma stanje in ukinemo toksično zdravilo.

LITERATURA

1. Herrmann SM, Textor SC. Current Concepts in the Treatment of Renovascular Hypertension. *Am J Hypertens* 2018;31:139–49.
2. Textor SC, Greco BA. Renovascular hypertension and ischemic renal disease. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, eds. *Comprehensive clinical nephrology*. St Louis: Elsevier Saunders; 2015. p. 453–69.
3. Mishima E, Suzuki T, Ito S. Selection of Patients for Angioplasty for Treatment of Atherosclerotic Renovascular Disease: Predicting Responsive Patients. *Am J Hypertens* 2020;33:391–401.
4. Greco BA, Dwyer JP, Lewis JB. Trombembolic renovascular disease. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. St.Louis: Elsevier Saunders; 2015. p. 767–78.
5. Aleš Rigler A. Trombembolična in ateroembolična ledvična bolezen. In: Lindič J, Kovač D, Kveder R, Malovrh M, Pajek J, Aleš Rigler A, Škoberner A, eds. *Bolezni ledvic*. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Slovensko nefrološko društvo; Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2014. p.333–9.
6. Herrmann SM, Textor SC. Renovascular Hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019;48:765–78.
7. Abumowad A, Saad A, Ferguson CM, Eirin A, Woollard JR, Herrmann SM, et al. Tissue hypoxia, inflammation, and loss of glomerular filtration rate in human atherosclerotic renovascular disease. *Kidney Int* 2019;95:948–57.
8. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension. I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med* 1934;59:347–79.
9. Textor SC, Lerman LO. Paradigm Shifts in Atherosclerotic Renovascular Disease: Where Are We Now? *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2074–80.
10. de Silva R, Loh H, Rigby AS, Nikitin NP, Witte KK, Goode K, et al. Epidemiology, associated factors, and prognostic outcomes of renal artery stenosis in chronic heart failure assessed by magnetic resonance angiography. *Am J Cardiol* 2007;100:273–9.
11. Conlon PJ, O'Riordan E, Kalra PA. New insights into the epidemiologic and clinical manifestations of atherosclerotic renovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2000;35:573–87.
12. Hicks CW, Clark TWI, Cooper CJ, de Bhailís ÁM, De Carlo M, Green D, et al. Atherosclerotic Renovascular Disease: A KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) Controversies Conference. *Am J Kidney Dis* 2022;79:289–301.
13. Sanidas EA, Seferou M, Papadopoulos DP, Makris A, Viniou NA, Chantziara V, et al. Renal Fibromuscular Dysplasia: A Not So Common Entity of Secondary Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016;18:240–6.
14. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;344:431–42.

15. Buturović-Ponikvar J. Ultrazvočna in doplerska preiskava ledvic. In: Lindič J, Kovač D, Kveder R, Malovrh M, Pajek J, Aleš Rigler A, Škoberne A, eds. *Bolezni ledvic*. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Slovensko nefrološko društvo; Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2014. p.65–74.
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021;99(3S):S1-S87.
17. Bhalla V, Textor SC, Beckman JA, Casanegra AI, Cooper CJ, Kim ESH, et al. American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Hypertension; Council on Peripheral Vascular Disease; and Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Revascularization for Renovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2022;79:e128-e143.
18. Olin JW, Gornik HL, Bacharach JM, Biller J, Fine LJ, Gray BH, et al. American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association Council on Functional Genomics and Translational Biology; American Heart Association Council for High Blood Pressure Research; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; American Heart Association Stroke Council. Fibromuscular dysplasia: state of the science and critical unanswered questions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:1048-78.
19. Ritchie J, Green D, Chrysochou C, Chalmers N, Foley RN, Kalra PA. High-risk clinical presentations in atherosclerotic renovascular disease: prognosis and response to renal artery revascularization. *Am J Kidney Dis* 2014;63:186-97.
20. Kovač D. Renovaskularna hipertenzija in ishemična bolezen ledvic. In: Lindič J, Kovač D, Kveder R, Malovrh M, Pajek J, Aleš Rigler A, Škoberne A, eds. *Bolezni ledvic*. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Slovensko nefrološko društvo; Klinični oddelek za nefrologijo Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2014. p. 324–32.
21. Saric M, Kronzon I. Cholesterol embolization syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2011;26:472-9.
22. Li X, Bayliss G, Zhuang S. Cholesterol Crystal Embolism and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci* 2017;18:1120.
23. Scolari F, Ravani P, Gaggi R, Santostefano M, Rollino C, Stabellini N, et al. The challenge of diagnosing atheroembolic renal disease: clinical features and prognostic factors. *Circulation* 2007;116:298-304.
24. Modi KS, Rao VK. Atheroembolic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1781-7.
25. Scolari F, Ravani P, Pola A, Guerini S, Zubani R, Movilli E, et al. Predictors of renal and patient outcomes in atheroembolic renal disease: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1584-90.
26. Frank RD. Cholesterinemبولie-Syndrom: eine seltene, aber schwerwiegende Komplikation bei Atherosklerose [Cholesterol embolism syndrome: a rare, but severe complication in patients with atherosclerosis]. *Dtsch Med Wochenschr* 2012;137:1130-4.
27. Kmetec A, Kirurški problemi po presaditvi ledvice. In: Arnot M, Kandus A, Bren A, Buturović-Ponikvar J, eds. *Presaditev ledvic*. Ljubljana; Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2009. p.135–42.
28. Večerič-Haler Ž. Trombotična mikroangiopatija – klasifikacija in diagnostika. In: Aleš Rigler A, Večerič-Haler Ž, eds. *Komplement in bolezni ledvic*. Ljubljana: Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2023. p.37-51.
29. Thompson GL, Kavanagh D. Diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathy. *Int J Lab Hematol* 2022;44:Suppl 1:101-13.



AKTUALNE TEME

1.7

ANTIBIOTIKI IN SEPSA – ALI HITROST RES ŠTEJE?

ANTIBIOTICS AND SEPSIS – DOES TIME TO ANTIBIOTIC REALLY COUNT?

MILICA LUKIĆ¹, TEO VAJDL², HUGON MOŽINA^{2,3}

IZVLEČEK

Mednarodne smernice za zdravljenje sepse in septičnega šoka močno priporočajo zgodnje dajanje širokospektralnih antibiotikov – pri bolnikih z možno sepsa in septičnim šokom takoj ali v eni uri po prepoznavi sepse, pri bolnikih z možno sepsa brez septičnega šoka pa v treh urah. Priporočilo je podprto s številnimi raziskavami, ki kažejo, da je zamuda pri uvedbi anti-biotičnega zdravljenja povezana z višjo stopnjo umrljivosti. Zaradi večinoma opazovalne narave raziskav in neupoštevanja dejavnikov, kot so resnost bolezni, osnovne bolezni in ustreznost protimikrobnega zdravljenja, moramo rezultate tolmačiti z zadržkom, zlasti pri bolnikih z možno sepsa in brez znakov septičnega šoka. Ker lahko nepotrebna raba anti-biotikov povzroči resne neželene učinke, je pri bolnikih z manjšo verjetnostjo sepse pri-po-ročljivo, da pred uvedbo antibiotičnega zdravljenja ocenimo verjetnost okužbe. Velja tudi, da z antibiotičnim zdravljenjem morebitnega septičnega šoka nikakor ne smemo odlašati.

Ključne besede: sepsa, septični šok, zdravljenje z antibiotiki, zgodnje dajanje.

ABSTRACT

International guidelines for management of sepsis and septic shock strongly recommend administering broad-spectrum antibiotics to patients with possible sepsis and septic shock immediately or within one hour of recognition and within three hours in patients with possible sepsis without shock. The recommendation is supported by considerable amount of data demonstrating that delays in antibiotic treatment are associated with higher mortality rates. Due to mostly observational nature of the studies and failure to adequately adjust for severity of illness, comorbidities and appropriateness of antibiotic treatment, these data should be interpreted with caution, especially in patients with possible sepsis and no signs of shock. As unnecessary antibiotic use may cause some serious adverse effects, it is advisable to investigate probability of infection in a subgroup of patients with lower likelihood for sepsis. On the contrary, antibiotic treatment of possible septic shock should not be delayed.

Keywords: sepsis, septic shock, antibiotic treatment, timing of administration.

UVOD

Sepsa je pomemben javnozdravstveni problem, saj prizadene več kot 30 milijonov ljudi po vsem svetu. Definicija sepse se je spreminjala, k čemur so odločilno prispevala nova spoznanja o patogenezi bolezni. Leta 2016 je mednarodna projektna skupina Združenja za intenzivno medicino (*angl.* Society of Critical Care Medicine) in Evropskega združenja za intenzivno medicino (*angl.* European Society of Intensive Care Medicine) na novo opredelila sepso kot življenje ogrožajočo okvaro organov zaradi neuravnoteženega imunskega odziva na okužbo, septični šok pa kot hujšo obliko sepse, ko se pojavi potreba po vazoaktivni podpori za vzdrževanje srednjega arterijskega tlaka nad 65 mmHg, oziroma vztrajanje povišane vrednosti serumskega laktata nad 2 mmol/l ob ustreznem tekočinskem oživiljanju (1). Predhodna definicija sepse je temeljila na merilih za sindrom sistemskega vnetnega odziva (*angl.* systemic inflammatory response syndrome, SIRS) ob prisotnosti okužbe, med tem ko nova definicija opredeljuje življenjsko ogrožene posameznike. Zaradi spoznanja, da sepsa ni zgolj vnetni odziv organizma, pač pa zgodnji preplet vnetnih in protivnetnih imunskih odzivov ter številnih sprememb v delovanju organov, so merila za sindrom sistemskega vnetnega odziva (SIRS) umaknili iz sodobnega koncepta sepse.

Zgodnje protimikrobno zdravljenje sodi med najbolj učinkovite ukrepe, ki vodijo v ugoden izid zdravljenja sepse in septičnega šoka. Priporočilo za zgodnjo uvedbo antibiotičnega zdravljenja je podprto z raziskavami, v katerih so dokazali, da je zakasnitev z antibiotičnim zdravljenjem povezana z večjo smrtnostjo (2,3). V predhodnih smernicah za zdravljenje sepse in septičnega šoka je visoka stopnja priporočila povzročila, da so v nekaterih okoljih zgodnje dajanje antibiotika uvrstili med standardizirane protokole za zdravljenje sepse. Ker je bilo neupoštevanje protokola obravnavano kot strokovni odklon s finančnimi posledicami za bolnišnico, se je poraba antibiotikov pričakovano povečala, čeprav dosledno upoštevanje protokola ni bilo jasno povezano z boljšimi izidi zdravljenja (4,5). V prispevku predstavljamo stališča trenutno veljavnih smernic o času uvedbe antibiotičnega zdravljenja pri sepsi in septičnem šoku s poudarkom na dokazih, na osnovi katerih so bila pripravljena priporočila.

SMERNICE ZA ANTIBIOTIČNO ZDRAVLJENJE SEPSE IN SEPTIČNEGA ŠOKA

Zgodnja uvedba antibiotičnega zdravljenja sodi med temeljna priporočila mednarodnih smernic za zdravljenje sepse in septičnega šoka (6). V predhodni različici smernic iz leta 2016 je bilo objavljeno priporočilo, da moramo zdravljenje z antibiotiki uvesti v prvi uri od prepoznane sepse in septičnega šoka (7). Ker je v eni uri pogosto težko potrditi diagnozo sepse, je v nekaterih okoljih prišlo do čezmernega predpisovanja antibiotikov bolnikom z možno sepo, za katere se je med nadaljnjo obravnavo izkazalo, da imajo drugo bolezensko stanje (6). V zadnji različici smernic so priporočilo nekoliko spremenili, pri čemer je hitrost uvedbe antibiotičnega zdravljenja pogojena z verjetnostjo sepse in s klinično oceno resnosti bolezni. Ob oceni, da ima bolnik zelo verjetno sepso ali možen septični šok, priporočajo uvedbo antibiotika v eni uri od prepoznane bolezni. Če je možna diagnoza sepse, a bolniki nimajo kliničnih znakov septičnega šoka, priporočajo hitro oceno verjetnosti okužbe na osnovi klinične slike ter laboratorijskih in mikrobioloških preiskav, nato pa uvedbo antibiotika v treh urah od začetka obravnave, če je sepsa verjetna (6). Obe priporočili sta bili podani kot močni, pri čemer kakovost dokazov v skupini bolnikov s septičnim šokom ocenjujejo kot nizko, v skupini bolnikov s sepo pa kot zelo nizko.

Podobno priporočilo glede odločitve o uvedbi antibiotičnega zdravljenja so izdali v nizozemskih smernicah iz leta 2022 (8). Glavna razlika glede na mednarodna priporočila je, da se niso želeli opredeliti do časovnega intervala, v katerem je potrebno pričeti z antibiotičnim zdravljenjem, kar so obrazložili s pomanjkanjem dokazov. Namesto jasno opredeljenih časovnih intervalov priporočajo, da s protimikrobnim zdravljenjem septičnega šoka pričnemo takoj po njegovi prepoznavi oziroma takoj, ko je to možno. Pri bolnikih z možno sepsa, ki nimajo kliničnih znakov septičnega šoka, pred odločitvijo za hitro uvedbo antibiotika svetujejo, da razmislimo o prednostih in morebitnih škodljivih učinkih prehitro uvedenega zdravljenja.

ZGODNJE ANTIBIOTIČNO ZDRAVLJENJE – ZA IN PROTI

O vplivu časa do uvedbe antibiotičnega zdravljenja na izid sepse je bilo objavljenih več kot 30 raziskav, a rezultati niso enotni. Najbolj znana in največkrat citirana je raziskava Kumarja in sod., v kateri so pokazali, da se z vsako uro zakasnitve antibiotičnega zdravljenja septičnega šoka smrtnost poveča za 7,6 % (9). Čeprav ima raziskava precej metodoloških pomanjkljivosti (retrospektivna, opazovalna, dolg časovni interval vključevanja bolnikov, heterogenost populacije), je bilo njeno sporočilo dovolj močno, da so ga povzeli v mednarodnih priporočilih. Rezultate omenjene raziskave so podprli v več retrospektivnih opazovalnih raziskavah, ki so sledile (10,11,12). Poleg retrospektivne zasnove imajo te raziskave nekaj dodatnih pomanjkljivosti, ki bi jih morali upoštevati pri tolmačenju rezultatov (13). Ena izmed njih je, da v številnih raziskavah bolnikov niso razporedili v skupine glede na resnost bolezni, kar daje vtis, da je zgodnje antibiotično zdravljenje povezano z neugodnim izidom tudi pri bolnikih s sumom na sepsa in s klinično blago izraženo boleznijo. V nekaterih novejših raziskavah, v katerih so pri analizi rezultatov upoštevali resnost bolezni, so ugotovili, da zgodnje antibiotično zdravljenje vpliva na preživetje predvsem pri bolnikih s klinično sliko septičnega šoka. V multicentrični raziskavi, v katero so vključili 49.331 bolnikov, se razmerje obetov za bolnišnično smrtnost z vsako dodatno uro od pregleda v urgentnem centru do dajanja antibiotika pri bolnikih, ki potrebujejo vazoaktivno podporo, poveča za 1,04 (1,07; 95-odstotni interval zaupanja (IZ) 1,05–1,09), pri bolnikih brez vazopresornega zdravljenja pa za 1,01 (95-odstotni IZ 0,99–1,04) (3). O zelo podobnih rezultatih so poročali Liu in sod., saj je bilo v njihovi raziskavi razmerje obetov za bolnišnično smrtnost z vsako zamujeno uro do antibiotika večje za 1,09 (1,14 za skupino bolnikov s septičnim šokom) (14). V lanskem letu so objavili prospektivno raziskavo, v kateri so dokazali statistično pomembno manjšo smrtnost v bolnišnici pri bolnikih s septičnim šokom, ki so antibiotik prejeli v eni uri od prepoznavne bolezni. Ugotovili so, da je tveganje za smrt med zdravljenjem v bolnišnici z vsako uro zakasnitve z antibiotičnim zdravljenjem večje za 35 % ($p = 0,042$), medtem ko v skupini bolnikov s sepsa brez septičnega šoka tega trenda niso opažali (15).

Pri bolnikih s klinično sliko sepse brez septičnega šoka povezava med zgodnjim antibiotičnim zdravljenjem in izidom bolezni ni bila jasna. V dveh objavljenih randomiziranih raziskavah niso ugotovili statistično pomembnih razlik v preživetju bolnikov, ki so antibiotik prejeli bolj zgodaj, kar je veljalo tudi, če so antibiotik prejeli prehospitalno (16,17). Podatki opazovalnih raziskav so pokazali, da je bilo preživetje teh bolnikov slabše, če so antibiotično zdravljenje uvedli kasneje kot v 3–5 urah po prepoznavanju sepse. Da je daljši čas do antibiotičnega zdravljenja pri bolnikih z blago klinično sliko dopusten, so pokazali tudi v letos objavljeni retrospektivni raziskavi, v katero so vključili več kot 9.000 bolnikov z eno ali več epizodami bakteriemije. V raziskavi, v kateri je 30-dnevna smrtnost znašala 11,8 %, je bilo neustrezno antibiotično zdravljenje 12 ur po odvzemu hemokultur povezano z višjo

30-dnevno smrtnostjo. Zaradi majhnega števila kritično bolnih, ki so bili vključeni v raziskavo, je tolmačenje rezultatov za to skupino verjetno neustrezno, pri bolnikih brez znakov septičnega šoka pa izid raziskave kaže na varno možnost daljšega časovnega intervala do uvedbe antibiotika (18).

Poleg neupoštevanja stratifikacije resnosti bolezni so druge pomembne pomanjkljivosti raziskav, ki so se ukvarjale z vprašanjem časa uvedbe antibiotskega zdravljenja, povezane z osnovnimi boleznimi (neupoštevanje števila bolezni in narave bolezni), trajanjem časovnega intervala do uvedbe antibiotika (kratek ali zelo dolg), vključevanjem bolnikov, pri katerih okužba ni bila dokazana, in upoštevanjem začetnih kliničnih znakov sepse. V večini raziskav tudi niso ocenjevali ustreznosti antibiotskega zdravljenja glede na občutljivost povzročiteljev okužbe. S spremembo definicije sepse se je spremenila tudi populacija bolnikov, ki so bili vključeni v novejša raziskava (1,6).

Nekritično in nepotrebno antibiotsko zdravljenje je povezano s številnimi zapleti, o katerih v omenjenih raziskavah večinoma niso poročali. Poleg vpliva antibiotskega zdravljenja na večjo odpornost mikroorganizmov na protimikrobna zdravila ima antibiotsko zdravljenje še številne druge neugodne učinke. Zelo neugoden je učinek na mikrobioto prebavil, ki v organizmu igra pomembno homeostatsko vlogo. Antibiotsko zdravljenje je lahko povezano z akutno okvaro delovanja ledvic, okužbo z bakterijo *Clostridioides difficile*, okvaro jeter in celo s povečanim tveganjem sepse v prihodnosti (5,19,20). Tveganje, da bodo bolniki utrpeli škodljive učinke antibiotskega zdravljenja, je največje pri bolnikih, pri katerih je sepsa ob sprejemu sicer možna, kasneje pa se izkaže, da nimajo okužbe, ki bi zahtevala protimikrobno zdravljenje. Kako implementacija svežnjevi, ki vsebujejo navodilo za zgodnjo uvedbo antibiotikov pri bolnikih s sumom na sepsa, vpliva na porabo antibiotikov in izide zdravljenja, nazorno kažejo izsledki raziskav, v katerih so ocenjevali tovrsten ukrep, ki so ga v Združenih državah Amerike uvedli leta 2015. Šlo je sveženj ukrepov, med katerimi je bila tudi uvedba antibiotika v prvih treh urah od pregleda bolnika. Bolnišnice so morale izdajati poročila o skladnosti z ukrepi, kar je bilo med drugim merilo kakovosti obravnave. Izkazalo se je, da je bil ukrep povezan z za vsaj 10 % večjo rabo širokospektralnih antibiotikov, najbolj izrazito pa antibiotikov, ki delujejo na meticilin odporno bakterijo *Staphylococcus aureus* (MRSA) in na bakterijo *Pseudomonas aeruginosa*. V treh obsežnih analizah podatkov niso dokazali ugodnega učinka na preživetje bolnikov, povečalo pa se je število bolnikov, ki so prejeli diagnozo sepse. V skupini bolnikov z zgolj sumom na sepsa so ugotovili bolj pogoste sprejeme v bolnišnico v 30 dneh po zaključeni obravnavi, večjo pojavnost okužb v tem obdobju in pogostejši pojav akutne ledvične odpovedi, kar vse kaže na verjetne škodljive učinke antibiotskega zdravljenja, ki so ga bolniki prejeli brez utemeljene indikacije (4,5,20,21).

ZAKLJUČEK

Koncept zgodnjega antibiotskega zdravljenja sepse in septičnega šoka se v zadnjih letih spreminja. Takojšnja uvedba antibiotika je še vedno ključni ukrep pri bolnikih z možnim septičnim šokom, kaže pa, da hitrost uvedbe ni ključna komponenta antibiotskega zdravljenja pri klinično stabilnih bolnikih z možno sepsa. Pri predpisovanju antibiotika moramo poleg pravočasnosti upoštevati še številne druge komponente, ki zdravljenje opredeljujejo kot ustrezno. Pravilno predpisan antibiotik za zdravljenje sepse in septičnega šoka mora biti baktericiden ter apliciran intravensko in v največjem možnem odmerku. Izkušveno antibiotsko zdravljenje mora biti širokospektralno in usmerjeno proti verjetnemu povzročitelju okužbe – pri izbiri protimikrobnega spektra delovanja moramo posebno pozornost nameniti imunsko

oslabljenim bolnikom in bolnikom, ki so kolonizirani z večkratno odpornimi mikroorganizmi. Pri predpisovanju je potrebno upoštevati farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti učinkovine, pri čemer mora antibiotik dosegati visoke koncentracije na mestu okužbe. Upoštevanje vsega naštetega je pri zdravljenju sepse pogosto občutno bolj pomembno kot zgolj hitrost.

LITERATURA

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801–10.
2. Kalil AC, Johnson DW, Lisco SJ, Sun J. Early Goal-Directed Therapy for Sepsis: A Novel Solution for Discordant Survival Outcomes in Clinical Trials. *Crit Care Med* 2017;45:607–14.
3. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med* 2017;376:2235–44.
4. Barbash IJ, Davis BS, Yabes JG, Seymour CW, Angus DC, Kahn JM. Treatment Patterns and Clinical Outcomes After the Introduction of the Medicare Sepsis Performance Measure (SEP-1). *Ann Intern Med* 2021;174:927–35.
5. Rhee C, Yu T, Wang R, Kadri SS, Fram D, Chen HC, Klompas M; CDC Prevention Epicenters Program. Association Between Implementation of the Severe Sepsis and Septic Shock Early Management Bundle Performance Measure and Outcomes in Patients With Suspected Sepsis in US Hospitals. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2138596.
6. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021;47:1181–247.

7. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2016. *Crit Care Med* 2017;45:1–67.
8. Sieswerda E, Bax HI, Hoogerwerf JJ, de Boer MGJ, Boermeester M, Bonten MJM, et al. The 2021 Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) guidelines for empirical antibacterial therapy of sepsis in adults. *BMC Infect Dis* 2022;22:687.
9. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589–96.
10. Ferrer R, Martínez ML, Gomà G, Suárez D, Álvarez-Rocha L, de la Torre MV, et al. ABISS-Edusepsis Study group. Improved empirical antibiotic treatment of sepsis after an educational intervention: the ABISS-Edusepsis study. *Crit Care* 2018;22:167.
11. De Groot B, Ansems A, Gerling DH, Rijpsma D, van Amstel P, Linzel D, et al. The association between time to antibiotics and relevant clinical outcomes in emergency department patients with various stages of sepsis: a prospective multi-center study. *Crit Care* 2015;19:194.
12. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, Pines JM, Massone R, Furia FF, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 2010;38:1045–53.
13. Weinberger J, Rhee C, Klompas M. A Critical Analysis of the Literature on Time-to-Antibiotics in Suspected Sepsis. *Journal Inf Dis* 2020;222:S110–8.
14. Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, Baker JM, Iwashyna TJ, Bhattacharya J, et al. The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:856–863.
15. Im Y, Kang D, Ko RE, Lee YJ, Lim SY, Park S, et al. Korean Sepsis Alliance (KSA) investigators. Time-to-antibiotics and clinical outcomes in patients with sepsis and septic shock: a prospective nationwide multicenter cohort study. *Crit Care* 2022;26:19.
16. Alam N, Oskam E, Stassen PM, Exter PV, van de Ven PM, Haak HR, et al. PHANTASi Trial Investigators and the ORCA (Onderzoeks Consortium Acute Geneeskunde) Research Consortium the Netherlands. Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: a multicentre, open label, randomised trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:40–50.
17. Bloos F, Rüdell H, Thomas-Rüdell D, Schwarzkopf D, Pausch C, Harbarth S, et al. MEDUSA study group. Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med* 2017;43:1602–12.
18. Van Heuverswyn J, Valik JK, Desirée van der Werff S, Hedberg P, Giske C, Naucclér P. Association Between Time to Appropriate Antimicrobial Treatment and 30-day Mortality in Patients With Bloodstream Infections: A Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2023;76:469–78.
19. Arulkumaran N, Routledge M, Schlebusch S, Lipman J, Morris AC. Antimicrobial-associated harm in critical care: a narrative review. *Intensive Care Med* 2020;46:225–35.
20. Hiensch R, Poeran J, Saunders-Hao P, Adams V, Powell CA, Glasser A, et al. Impact of an electronic sepsis initiative on antibiotic use and health care facility-onset *Clostridium difficile* infection rates. *Am J Infect Control* 2017;45:1091–100.
21. Anderson DJ, Moehring RW, Parish A, David MZ, Hsueh K, Cressman L, et al. The Impact of Centers for Medicare & Medicaid Services SEP-1 Core Measure Implementation on Antibacterial Utilization: A Retrospective Multicenter Longitudinal Cohort Study With Interrupted Time-Series Analysis. *Clin Infect Dis* 2022;75:503–11.

MOTNJE PREHRANSKEGA STANJA, KI SO KLINIČNO RELEVANTNE ZA STAREJŠEGA INTERNISTIČNEGA BOLNIKA, IN NJIHOVE (PATO)FIZIOLOŠKE POSLEDICE

CLINICALLY RELEVANT NUTRITIONAL DISORDERS FOR ELDERLY INTERNAL MEDICINE PATIENT, AND THEIR (PATHO)PHYSIOLOGICAL CONSEQUENCES

NADA ROTOVNIK KOZJEK^{1,2}, GAŠPER TONIN^{2,3}

IZVLEČEK

Prehransko stanje starostnika uvrščamo med ključne dejavnike njegove kakovosti življenja in njegovega zdravja. Motnje prehranjenosti in z njimi povezana stanja so pogosti pri starostnikih v različnih socialno-zdravstvenih ustanovah in tudi v skupnosti. Pomemben dejavnik tveganja za prehransko ogroženost pri starostnikih so fiziološke spremembe zaradi staranja in nižji socialno-ekonomski status. Fiziološke spremembe, ki spremljajo staranje, se pri starostnikih lahko prekrivajo s simptomi in znaki podhranjenosti. Zato odsotnost jasnih simptomov in znakov, ki so povezani s podhranjenostjo, pogosto vpliva na pozno prepoznavo motenj prehranjenosti, ko je njihovo zdravljenje bistveno manj učinkovito. Motnje prehranjenosti pri starostniku so torej heterogena skupina bolezenskih stanj, pri katerih je ključni patogenetski dejavnik neustrezen vnos energije in hranil glede na starostnikove presnovne potrebe. Na razvoj motenj prehranjenosti pri starostnikih vplivajo tudi akutne in kronične bolezni večine organov in organskih sistemov, ki so pri starostnikih pogoste in dodatno vplivajo na vnos hrane ter spremenijo presnovno ravnovesje v smer katabolizma. Katabolna nastavitev presnove vodi neposredno v razvoj s prehranjenostjo povezanih bolezenskih stanj oziroma motenj prehranskega stanja, za katere je značilna izguba mišične mase. Ker je zdravljenje motenj prehranjenosti pri zgodnji prepoznavi zelo učinkovito in hkrati prispeva k boljšemu obvladovanju drugih bolezenskih stanj, je v zdravstveni obravnavi starostnika pomembno zgodnje prepoznanje prehranske ogroženosti zaradi atipičnih oblik podhranjenosti pri starostnikih.

Ključne besede: prehransko stanje starostnika, motnje prehranjenosti, fiziološke spremembe pri staranju, prehranska ogroženost, prehransko zdravljenje.

ABSTRACT

The nutritional status of the elderly is considered one of the key factors in their quality of life and health. Nutritional disorders and related conditions are common among the elderly in various social and health institutions and also in the community. Physiological changes due to aging and lower socio-economic status represent a significant risk for nutritional disorders in the elderly. Physiological changes accompanying aging may overlap with symptoms and signs of malnutrition in the elderly. Therefore, the absence of clear symptoms and signs associated with malnutrition often leads to late recognition of nutritional disorders, when their treatment is significantly less effective. They represent a heterogeneous group of disease states, in which the key pathogenetic factor is an inadequate intake of energy and nutrients in relation to the metabolic needs of the individual elderly. Acute and chronic diseases of most organs and organ systems, which are common in the elderly and additionally affect their food intake and change the metabolic balance in the direction of catabolism, have synergistic impact on the development of nutritional disorders in the elderly. The catabolic setting of the metabolism directly leads to the development of nutrition-related disease states or nutritional disorders with significant loss of muscle mass. Since the treatment of nutritional disorders is very effective when detected early and at the same time helps to better manage other medical conditions, early recognition of the nutritional risk of atypical forms of malnutrition in the elderly is important in the medical treatment of the elderly.

Keywords: nutritional status of the elderly, nutritional disorders, physiological changes in aging, nutritional risk, nutritional therapy.

UVOD

Prehransko stanje starostnika uvrščamo med ključne dejavnike njegovega zdravja in kakovosti življenja (1). Razširjenost (prevalenca) slabe prehranjenosti starostnikov je visoka in zajema različne motnje prehranjenosti, od čezmerne telesne mase do različnih oblik podhranjenosti in s prehranjenostjo povezanih motenj (sarkopenija, krhkost) (2,3). Ker se prebivalstvo stara, so motnje prehranjenosti pri starostnikih vse bolj pomembno zdravstveno in socialno breme. Reševanje tega zdravstvenega problema poteka tudi v okviru akcijskih prehranskih načrtov Organizacije združenih narodov v obdobju 2015–25 (*angl.* United Nations Decade of Action on Nutrition) (4).

Najpogostejša motnja prehranjenosti pri starostnikih je podhranjenost. Njen nastanek pospešujejo fiziološke spremembe zaradi staranja, zmanjšana dostopnost hrane in prisotnost drugih bolezenskih stanj (soobolevnosti). V starosti so klinično pomembna tudi stanja, ki so povezana z motnjami prehranjenosti – nizka mišična masa, sarkopenija in krhkost. V zadnjih letih vedno bolj prepoznavamo tudi negativni vpliv sarkopenične debelosti na zdravje starostnika.

Med motnje prehranskega stanja, ki so klinično relevantne za starejšega internističnega bolnika, sodi tudi debelost z adipozopatijo, ki smo jo že obravnavali v učbeniku Izbrana poglavja iz interne medicine 2022 (5).

PODHRANJENOST

Podhranjenost (*angl.* undernutrition, malnutrition) je motnja prehranjenosti, pri kateri nezadosten vnos energije ali posameznih hranil glede na potrebe telesa povzroči spremembe v telesni sestavi, delovanju telesa in kliničnem poteku bolezenskih stanj (Tabela 1) (6). Poznamo več oblik podhranjenosti. Lahko je posledica stradanja zaradi pomanjkljivega vnosa, neustreznega privzema (pri malabsorpciji) ali presnovnega izkoristka hrane (pri kaheksiji) ob sicer zadostnem vnosu hrane. Njene posledice so spremenjena telesna sestava, predvsem zmanjšanje puste mase, in izguba celične mase, kar vodi do zmanjšanja telesnih in duševnih sposobnosti. Podhranjenost se razvije ob bolezenskih stanjih z različno etiopatogenezo in je klinično najbolj pomembna motnja prehranjenosti (3).

Tabela 1. Različne oblike podhranjenosti glede na etiopatogenetske mehanizme (2,3,6).

• Podhranjenost ob boleznih s prisotnostjo vnetja
→ podhranjenost ob kronični bolezni s prisotnostjo vnetja
rakasta kaheksija in druge, za bolezni specifične oblike kaheksije
→ podhranjenost ob akutni bolezni ali poškodbi s prisotnostjo vnetja
• Podhranjenost ob boleznih brez prisotnosti vnetja
• Podhranjenost ob odsotnosti bolezni
zaradi lakote, socialno-ekonomskih razlogov, psiholoških dejavnikov

Razširjenost podhranjenosti med starostniki je visoka, a se v različnih raziskavah razlikuje glede na uporabo orodij za oceno prehranske ogroženosti in diagnosticiranje podhranjenosti (2). Po splošni oceni je prehransko ogrožena ali že podhranjena približno četrtnina starejših od 65 let (7). V skupnosti naj bi bilo podhranjenih 3,1 % starostnikov, nato pa se stopnja podhranjenosti glede na funkcionalno prizadetost povečuje. Prisotna je pri 8,7 % starostnikov, ki potrebujejo pomoč na domu, pri 22 % starostnikov v bolnišnicah in pri 28,7 % starostnikov, ki so v različnih oskrbovalnih ustanovah (8).

Posledice podhranjenosti na zdravje starostnikov so bolj kompleksne in klinično bolj izražene kot pri mlajši populaciji. Podhranjenost vpliva zlasti na zmanjšanje imunske funkcije, izgubo mišične mase, pojav hipotermije, pojavnost in stopnjo osteoporoze, spremembe vedenja in volje, kognitivne motnje in prezgodnjo smrtnost ne glede na vzrok smrti (2,9–13). Podhranjenost je vzrok slabšega celjenja ran, preležanin, padcev in dodatnih hospitalizacij ter prispeva k zgodnejši potrebi po bivanju v ustanovah za starejše (9,14).

Podhranjenost vodi neposredno v razvoj težjih oblik kroničnih bolezni, kar dodatno zvišuje zdravstvene stroške za njihovo zdravljenje (10,12).

Vzroki in dejavniki tveganja za razvoj podhranjenosti pri starejših

Vzroki podhranjenosti se pri starostnikih pogosto prepletajo, za njihovo prepoznavo in vzročno zdravljenje pa je potrebna natančna prehranska obravnava.

Pri akutnih in kroničnih bolezenskih stanjih z vnetnim odzivom je zmanjšan vnos hrane praviloma povezan z vplivom prosvetnih mediatorjev (citokinov) na center za apetit v osrednjem živčnem sistemu (15). Vnetni citokini, kot so interlevkin 1b (IL-1b), interlevkin 6 (IL-6), dejavnik tumorske nekroze alfa (TNF-α) in C-reaktivni protein (CRP), neposredno zavirajo apetit in hkrati upočasnjujejo tudi praznjenje želodca ter pospešujejo razgradnjo beljakovin v skeletnih mišicah.

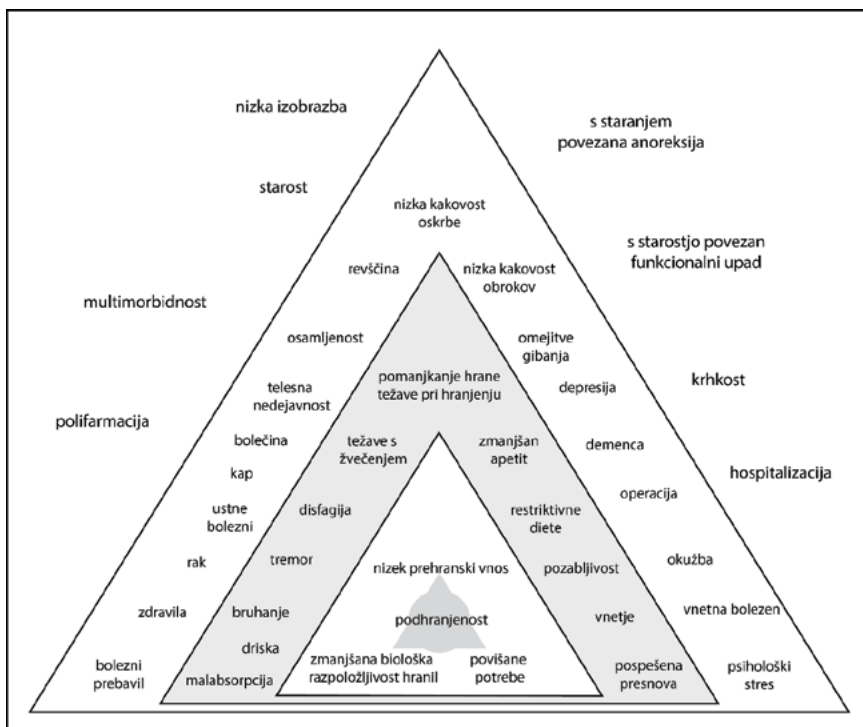
Pri bolezenskih stanjih brez vnetja je zmanjšan vnos hrane pogosto posledica težav z požiranjem (npr. po kapi, pri demenci in Parkinsonovi bolezni), neredko pa so vzrok psihološke motnje. Dodaten razlog podhranjenosti pri starostnikih so fiziološke posledice zaradi staranja, ki jih s skupnim izrazom imenujemo anoreksija zaradi staranja. Opredelimo jo kot fiziološko zmanjšanje vnosa hrane zaradi prilagoditve na manj telesne dejavnosti in nižjo stopnjo bazalne presnove v starosti, ki dolgoročno ni ustrezno uravnavana s prehranskim vnosom (16). Na razvoj anoreksije zaradi staranja kažejo tudi izsledki angleške raziskave UK National Diet and Nutrition Survey, v kateri ugotavljajo, da se vnos hrane med 75. in 84. letom starosti z 88 % zmanjša na 77 % potrebnega energijskega vnosa (17). V številnih raziskavah ugotavljajo tudi, da anoreksija zaradi staranja v veliki meri sovпада z upočasnjem praznjenjem želodca in upočasnjem prehodom hrane skozi prebavila. To v klinični praksi pomeni, da hrana ostane dlje v želodcu in je vzrok hitre sitosti po obroku. Neposredni razlog naj bi bila nižja podajnost fundusa želodca in s tem hitrejša polnjenje antruma (18). K zgodnji sitosti prispeva tudi sprememba v delovanju hormonov, ki se pojavi s starostjo (19). Hormoni, ki jih povezujemo s sitostjo, holecistokinin, leptin in glukagonu podobni peptid 1, se bolj odzovejo na stimulacijo s hrano, kar dodatno prispeva k hitrejšemu občutku sitosti. Na zmanjšanje izločanja grelina v želodcu in centralne oreksigene učinke hipotalamusa posredno vplivajo relativno zvišane vrednosti inzulina in nižje vrednosti testosterona pri moških.

Podhranjenost brez bolezenskih razlogov je posledica lakote, če hrane ni na voljo (izredne razmere), ter psiholoških in socialnih težav (izolacija) ter finančnih problemov (2).

Zdravljenje podhranjenosti

Podhranjenost je pri starostnikih pogost zdravstveni problem, ki je tesno povezan tudi s stroški obravnave v zdravstvenem sistemu in oskrbovalnih ustanovah. Zato so v okviru evropskega projekta *Malnutrition in the Elderly (MaNuEL)* razvili model za določanje determinant podhranjenosti (*angl.* Determinants of Malnutrition in Aged Persons, DoMAP), ki omogoča bolj učinkovito prepoznavanje in etiološko osnovano zdravljenje podhranjenosti (Slika 1) (20). Z uporabo modela DoMAP lahko opredelimo tudi optimalne načine prehranskega zdravljenja in ocenjujemo stopnjo nujnosti.

Čeprav je model teoretično izdelan na osnovi znanstvenih izsledkov in oblikovan kot konsenz strokovnjakov, v klinični praksi omogoča vzročni pristop k zdravljenju podhranjenosti starostnikov. Ko pri prehransko ogroženih starostnikih opravimo prehranski pregled, se lahko na osnovi modela odločimo, kateri dejavniki podhranjenosti so potencialno učinkoviti oz. dostopni za zdravljenje podhranjenosti pri posameznem starostniku. Prenos modela v strokovna priporočila in klinično prakso seveda zahteva dodatne potrditvene raziskave, že zdaj pa pomaga razumeti kompleksnost vzrokov in dejavnikov, ki vodijo v podhranjenost starostnikov, ter omogoča bolj učinkovito klinično ukrepanje.



Slika 1. Model DoMAP¹. Različna oddaljenost od središča predstavlja različne ravni možnih determinant podhranjenosti. Na ravni 1 (notranji trikotnik) so etiološki mehanizmi, na ravni 2 dejavniki, ki so neposredno povezani z mehanizmi ravni 1, in na ravni 3 (zunani trikotnik) dejavniki, ki lahko posredno prek enega od treh glavnih mehanizmov (raven 1) vodijo do podhranjenosti. Dejavniki, ki obkrožajo trikotnik, prav tako prispevajo k nastanku podhranjenosti, a je njihovo delovanje še bolj posredno.

Osnovna izhodišča za preprečevanje in zdravljenje podhranjenosti pri starostnikih

Prehranska priporočila za preprečevanje podhranjenosti pri starostnikih

Starostniki so iz presnovnega gledišča bistveno bolj heterogena populacija kot splošna odrasla populacija, zato se njihove prehranske potrebe razlikujejo od potreb starejših odraslih in jih moramo prilagajati bolj individualno. Starejša odrasla oseba praviloma potrebuje večji vnos beljakovin kot mlajša odrasla oseba, kar omogoča ohranjanje puste mase in fizioloških funkcij zaradi zmanjšane presnovne zmogljivosti za izkoristek beljakovin (21). Pri starostnikih je zaradi anabolne rezistence prav tako potreben večji vnos beljakovin pri posameznem obroku (22). Glede na priporočila Evropskega združenja za klinično prehrano in metabolizem (*angl.* European society for clinical nutrition and metabolism, ESPEN) je priporočen dnevni vnos beljakovin za preprečevanje beljakovinske podhranjenosti pri starejših odraslih vsaj 1 g beljakovin na kg telesne mase na dan (21). Skupina strokovnjakov za prehranski vnos beljakovin PROT-AGE pa priporoča dnevni vnos beljakovin 0,8–1,2 g/kg in dodaten vnos beljakovin v času bolezni in okužbe ter za ustrezno okrevanje po telesni dejavnosti. Tako starejši kronični bolniki ali tisti, ki akutno zbolijo, potrebujejo 1,2–1,5 g/kg beljakovin na dan in ob hudi bolezni celo do 2,0 g/kg beljakovin na dan (21,22). Evropska agencija za varnost hrane (*angl.* European Food Safety Authority, EFSA) priporoča splošni vnos beljakovin za vse odrasle 0,83 g/kg na dan, pri čemer ne upošteva povečanih potreb starostnikov. EFSA hkrati poudarja, da

¹ DoMAP = *angl.* Determinants of Malnutrition in Aged Person.

zdravstvene škodljivosti morebitnega zelo velikega vnosa beljakovin ne poznamo (23). Priporočljiv dnevni energijski vnos za preprečevanje podhranjenosti pri starejših odraslih je več kot 30 kcal/kg, zaradi heterogenosti populacije starostnikov pa obstajajo zelo velike razlike med posamezniki glede minimalnega potrebnega energijskega vnosa (21,22).

Ključne ovire za izvajanje strokovnih smernic klinične prehrane v zdravstvenem sistemu

Zdravstveno osebje je pri strokovnem delu dolžno slediti z znanstvenimi dokazi podprtim smernicam na posameznem področju medicine. Kljub intenzivnemu razvoju medicinske stroke klinične prehrane v zadnjih letih pa pri prehranski obravnavi starostnikov v klinični praksi opažamo pomembne odmike od kliničnih smernic (2), kar se odraža v visoki razširjenosti (prevalenci) podhranjenosti v tej starostni skupini. V Tabeli 2 povzemamo ključna priporočila kliničnih smernic za prehrano starostnika in ugotovljene odmike od strokovnih priporočil v klinični praksi. Ti odmiki so okno priložnosti za izboljšanje prehranskega stanja starostnikov ter za preprečevanje zdravstvene in ekonomske škode podhranjenosti pri starostnikih.

Tabela 2. Smernice klinične prehrane za starostnike in odmiki od njihovega izvajanja v klinični praksi. (2).

Priporočilo smernic klinične prehrane	Odmik v klinični praksi
Pri vseh starostnikih je potrebno rutinsko presejanje na podhranjenost.	Presejanje je redko, ni opredeljeno, kdo v zdravstvenem timu naj izvaja presejanje na prehransko ogroženost (medicinska sestra, dietetik). Izguba telesne mase je kot anamnestični podatek zelo redko zabeležena in tolmačena v medicinski dokumentaciji.
Pozitivnemu presejanju na prehransko ogroženost mora slediti strokovna prehranska ocena.	V vsakodnevni klinični praksi je še vedno redko, da pri posamezniku, za katerega smo na podlagi presejalnega testa ugotovili, da je prehransko ogrožen, opravimo prehransko oceno in postavimo ustrezno prehransko diagnozo. Prehranska diagnoza je potrebna za strokovno osnovano prehransko podporo in/ali zdravljenje.
Prehranska oskrba mora biti celostna in individualno usmerjena.	Prehranska oskrba starostnikov pogosto ne vključuje vseh vidikov pokritja njihovih prehranskih potreb in ni prilagojena posameznemu starostniku.
Prehranska oskrba mora biti del multimodalne in večdisciplinarne obravnave bolnikov.	Komunikacija o prehranski oskrbi znotraj zdravstvenega tima je redka, zanjo pa skrbijo posamezni zdravstveni delavci. Dietetiki so v prehransko oskrbo pogosto vključeni prepozno, ko je bistveno manj učinkovita.
Starostniki, ki so prehransko ogroženi, potrebujejo informacije, izobraževanje in svetovanje o ustrezni prehrani.	Zdravstveni delavci so pogosto premalo strokovno izobraženi in usposobljeni na področju klinične prehrane ter za izvajanje ukrepov klinične prehrane pri vsakodnevnem delu nimajo dovolj časa.
Vsem starostnikom, ki so prehransko ogroženi, je v primeru, ko kljub prehranskemu svetovanju s prilagajanjem osnovne prehrane ne pokrijemo njihovih energijskih in hranilnih potreb, treba predpisati medicinsko hrano – oralna prehranska dopolnila (OPD). Pri bolnikih moramo 1 mesec po odpustu iz bolnišnice preveriti potrebo po OPD.	Zaradi pomanjkljive komunikacije med bolnišnicami in primarno ravniyo zdravstvenega varstva je predpisovanje oralnih prehranskih dopolnil pogosto neustrezno. Slaba je tudi aderenza prehranskega zdravljenja, učinek pa je nizek.
Oralni vnos hrane lahko izboljšamo z bolniku ustrezno prilagoditvijo in obogatitvijo osnovne prehrane.	Prilagajanje prehrane in njeno bogatenje glede na bolnikove potrebe je v bolnišnicah in skupnosti redko.

NIZKA MIŠIČNA MASA, SARKOPENIJA IN SARKOPENIČNA DEBELOST

Nizka mišična masa

Nizka mišična masa ali miopenija je pri starostnikih pogosto stanje in je fiziološki znak staranja (24). Izguba mišične mase je zelo hitra ob pospešenem katabolizmu zaradi različnih bolezenskih stanj in je v starosti še hitrejša (25).

Izgubo mišične mase ocenjujemo z merjenjem telesne sestave prek ocene puste mase (6). Ker mišična masa predstavlja približno polovico puste telesne mase v telesu, z oceno količine mišične mase ne ocenjujemo samo prehranskega in presnovnega stanja, ampak tudi zdravstveno stanje posameznika (27). Nizka pusta masa odraža prizadetost mišic kot presnovnega organa in njihovo disfunkcijo ter napoveduje ogroženost za razvoj različnih bolezenskih stanj. Prizadeti so lahko delovanje imunskega odziva, struktura tkiv in/ali organov ter njihovo delovanje, kar napoveduje slabši klinični izid različnih bolezenskih stanj (Tabela 3) (26).

Tabela 3. Povezava med izgubo puste telesne mase, obolenostjo in pridruženo umrljivostjo.

Pusta telesna masa (% izgube)	Obolevnost	Pridružena umrljivost (%)
10	motena imunost, povečano tveganje okužb	10
20	upočasnjeno celjenje ran, šibkost, okužbe	30
30	prešibak za sedenje, preležanine, slabo celjenje ran	50
40	smrt, pljučnica	100

Sarkopenija

Sarkopenija je glede na dogovorno opredelitev Evropske delovne skupine za sarkopenijo pri starostnikih (*angl.* European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP2) opredeljena kot izguba mišične mase in funkcije (Tabela 4) (27).

Tabela 4. Diagnostična merila za opredelitev sarkopenije (27).

Sarkopenija	
1. merilo: majhna mišična moč*	Verjetnost sarkopenije ugotavljamo s 1. merilom. Diagnozo sarkopenija potrdimo s 1. in 2. merilom. Kadar so izpolnjena 1., 2. in 3. merilo, je prisotna huda sarkopenija . *moč stiska roke: moški < 27 kg, ženske < 16 kg; vstajanje s stola < 5 dvigov v 15 s **majhna mišična masa: 1. denzitometrično merilo = ALM/višina ² : moški < 7,0 kg/m ² , ženske < 5,5 kg/m ² 2. bioimpedančni merili: FFMI moški < 17 kg/m ² , ženske < 15 kg/m ² ; kakovost mišic: nizek fazni kot (< 4°)
2. merilo: majhna mišična masa in/ali kakovost mišic**	
3. merilo: majhna telesna zmogljivost (funkcija)***	

Legenda: * – moč stiska roke: moški < 27 kg, ženske < 16 kg; vstajanje s stola < 5 dvigov v 15 sekundah; ** – majhna mišična masa: denzitometrično merilo = ALM/višina²: moški < 7,0 kg/m², ženske < 5,5 kg/m² (ALM – apendikularna pusta masa); bioimpedančno merilo: FFMI – indeks nemaščobne mase (*angl.* fat free mass index): moški < 17, ženske < 15; kakovost mišic; *** – nizek fazni kot (< 4°).

Primarna sarkopenija je geriatrični sindrom, ki se praviloma začne razvijati fiziološko že pri približno 30.–40. letu in je posledica številnih dejavnikov, ki vplivajo na izgubo mišične mase in mišične funkcije. Po 40.–50. letu se izguba mišične mase začne pospeševati in se zmanjša za približno 3–8 % na desetletje (28,29). Po 60. letu se hitrost izgube mišične mase še poveča, ker se zaradi staranja upočasni procesi beljakovinske sinteze ter zmanjša število mišičnih in satelitskih celic, popušča pa tudi delovanje nevroendokrinega sistema (24,29). Hkrati se zmanjšuje količina telesne dejavnosti, povečuje se prehranska ogroženost, poveča pa se tudi število dejavnikov tveganja za nastanek podhranjenosti. Zmanjšanje mišične mase spremlja postopno zvišanje maščobne mase v telesu, kar vodi do sprememb v telesni sestavi in v presnovne spremembe, kot je inzulinska odpornost v starosti (28,30).

Sekundarno sarkopenijo opredelimo kot sindrom zmanjšane mišične funkcije in mišične mase v povezavi z bolezenskimi stanji, ki vodijo do izgube mišične mase (22). Ker se s staranjem povečuje število kroničnih bolezni, se etiopatogenetski dejavniki primarne sarkopenije nadgradijo z dejavniki sekundarne sarkopenije, kar še dodatno in nemalokrat kritično pospeši izgubo mišične mase. Zato je pomembno, da razvoj sarkopenije preprečujemo, jo pravočasno prepoznamo in učinkovito zdravimo.

Razširjenost (prevalenca) sarkopenije je glede na najnovejša merila EWGSOP2 pri mlajših od 60 let 8–36 % in pri starejših od 60 let 10–27 %. Razširjenost hude sarkopenije v splošni populaciji starostnikov je po ocenah 2–9 %, pri starostnikih, ki so stari 80 let ali več, pa naj bi bila glede na prva diagnostična merila EWGSOP kar 11–50 % (31).

Ker je izguba mišične mase najpogostejše povezana z motnjami prehranjenosti, je sarkopenija na področju klinične prehrane opredeljena kot bolezensko stanje, ki je pogosto pridruženo motnjam prehranjenosti (podhranjenost, sarkopenična debelost) (3,32–34).

Sarkopenična debelost

Sarkopenična debelost je motnja prehranjenosti, ki je posledica kopičenja maščobnega tkiva ob hkratni izgubi mišične mase (32,35). Starost je poleg različnih bolezenskih stanj in funkcionalnih motenj neodvisen dejavnik tveganja za razvoj sarkopenične debelosti (Tabela 5). V Tabeli 6 prikazujemo trenutni diagnostični algoritem za sarkopenično debelost, ki vključuje tudi opredelitev sarkopenije. Klinična slika in presnovno stanje sarkopenične debelosti sta posledici različnih etiopatogenetskih mehanizmov, ki pripeljejo do kopičenja maščobne mase in hkratne izgube mišične mase oz. funkcije. Sinergizem presnovnih motenj in debelosti ter nizke mišične mase in izgube njene funkcije poveča tveganje presnovnih motenj in funkcionalne prizadetosti v večji meri kot posamezno bolezensko stanje. Negativne zdravstvene posledice nezdavljene sarkopenične debelosti so močan in neodvisen dejavnik tveganja za krhkost in poslabšanje različnih kroničnih bolezenskih stanj ter vodijo v večjo splošno umrljivost in zlasti umrljivost starejših (36–38). Zato moramo biti v klinični praksi posebej pozorni na starostnike z akutnimi bolezenskimi stanji ali poslabšanjem kronične bolezni, ki nehoteno izgubljajo telesno maso – ta skupina bolnikov je namreč pogosto podhranjena.

Tabela 5. Klinična stanja in simptomi, pri katerih je pogost razvoj sarkopenične debelosti.

Dejavniki	Klinična stanja
starost > 70 let	
kronične bolezni in odpoved organov ali organskih sistemov	kronično srčno popuščanje kronična ledvična bolezen kronična prizadetost ali odpoved prebavil kronične bolezni jeter (nealkoholna maščobna jetrna bolezen, ciroza) kronične bolezni dihal kronične nevrološke in nevrodegenerativne bolezni kronični kognitivni upad (demenca) depresija presaditev organov endokrine bolezni (presnovni sindrom, sladkorna bolezen, bolezenska stanja s povišanim kortizolom, hipogonadizem, zdravljenje s kortikosteroidi) osteoarthritis nekateri oblike raka (rak dojke, rak prostate)
nedavna akutna bolezenska stanja	bolezenska stanja, ki zahtevajo hospitalizacijo (zdravljenje v intenzivni enoti, večji kirurški posegi in poškodbe), daljša imobilizacija ali zmanjšana pomičnost
pretekle težave s prehranjevanjem	nedavna anamneza zmanjšane vnosa hrane (npr. < 50 % v več kot dveh tednih) nedavna izguba telesne mase (hotena, hitra, diete) sindrom ciklične izgube in pridobivanja telesne mase nedavno hitro povečanje telesne mase dolgotrajne omejevalne diete bariatrični kirurški posegi
anamneza	pogosti padci šibkost, izčrpanost, hitra utrudljivost napredujoče zmanjšanje gibalne zmogljivosti

Tabela 6. Diagnostični proces za oceno sarkopenične debelosti.

PRESEJANJE
• presejanje ob prisotnosti dejavnikov in kliničnih stanj, ki nakazujejo povečano tveganje za sarkopenično debelost • visok ITM ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) in/ali obseg pasu ($\geq 102 \text{ cm}$ za M, $\geq 88 \text{ cm}$ za Ž) + klinični sum na sarkopenijo (simptomi, klinični znaki, vprašalnik SARC-F) • pozitivno presejanje s pozitivnima obema meriloma presejanja – za debelost in za sarkopenijo
DIAGNOSTICIRANJE
• 1. korak: spremenjena funkcija mišic – test mišične moči (meritev moči stiska roke, test vstajanja s stola v 15 sekundah ali 30 sekundah, merjenje moči iztega kolena) • 2. korak: spremenjena telesna sestava – meritev telesne sestave: primarno DXA (MM v % > 34 %, znižana ALM/TM; alternativno uporaba BIA (SMM/TM ali FFM)) *glej merila za sarkopenijo v Tabeli 4 • za postavitev diagnoze sarkopenična debelost je potrebno izpolnjevanje obeh meril – zmanjšana funkcija mišic in spremenjena telesna sestava (relativno zvišanje FM in znižanje MM – sarkopenija)
RESNOST
• stopnja I – brez bolezenskih zapletov • stopnja II – bolezenski zapleti zaradi debelosti in/ali sarkopenije (vsaj en zaplet, npr. presnovni sindrom, srčno-žilna bolezen, bolezen dihal, zmanjšanje gibalne zmogljivosti itd.)

Legenda: ITM – indeks telesne mase; DXA – dvoenergijska rentgenska densitometrija (angl. dual-energy X-ray absorptiometry); MM – maščobna masa; ALM – pusta masa na udih (angl. appendicular lean mass); TM – telesna masa; SARC-F – vprašalnik za oceno moči oziroma sposobnosti prenašanja bremen, pomoči pri hoji, dviganja s stola in padcev (angl. strength, assistance with walking, rising from a chair, climbing stairs, falls).

Patofiziološke posledice nizke mišične mase

Izguba mišične mase in njene funkcije neposredno vpliva na presnovo in funkcionalno stanje starostnika. Skeletne mišice so ključne za vse gibalne aktivnosti, od osnovnih dnevnih aktivnosti, drže in ravnotežja do telesne dejavnosti (29,39). Mišična masa je tudi ključni

presnovni in homeostatski organ, ki igra osrednjo vlogo v presnovi ter komunicira z drugimi organi in organskimi sistemom v telesu (26). Mišice imajo osrednjo vlogo pri presnovi beljakovin in v stanju pomanjkljivega energijskega in beljakovinskega vnosa predstavljajo zalogo aminokislin, s katero telo omogoča vzdrževanje beljakovinskih struktur vitalnih organov in tkiv (26,40). Zato se v stanjih relativnega ali popolnega stradanja razgrajuje mišična masa, kar vodi v izgubo puste mase. Posledice izgube puste mase so številne. Orientacijski pregled je v Tabeli 3.

Količino mišične mase lahko v klinični praksi orientacijsko ocenimo z meritvami telesne sestave (41). Tolmačenje meritev telesne sestave je zahtevno in poteka skozi prizmo kliničnega stanja posameznika. Trenutni zlati standard za oceno puste mase oz. mišične mase je dvoenergijska rentgenska denzitometrija.

ZAKLJUČEK

Ker se s staranjem izguba mišične mase in funkcije povečuje, je skrb za njeno vzdrževanje in izboljšanje ključna strategija za bolj zdravo staranje in zmanjševanje posledic različnih bolezenskih stanj (29). Na to lahko preventivno vplivamo z dejavniki življenjskega sloga (ustrezna prehrana, gibanje) in stanje nadzorujemo z meritvami telesne sestave, ki bi morale biti vključene v preventivno in kurativno zdravstveno obravnavo.

LITERATURA

1. Shlisky J, Bloom DE, Beaudreault AR, Tucker KL, Keller HH, Freund-Levi Y, et al. Nutritional Considerations for Healthy Aging and Reduction in Age-Related Chronic Disease. *Adv Nutr* 2017;8:17–26.
2. Dent E, Wright ORL, Woo J, Hoogendijk EO. Malnutrition in older adults. *Lancet* 2023; 401(10380):951–66.
3. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr* 2017; 36:49–64.

4. Baker P, Hawkes C, Wingrove K, Demaio AR, Parkhurst J, Thow AM, et al. What drives political commitment for nutrition? A review and framework synthesis to inform the United Nations Decade of Action on Nutrition. *BMJ Global Health* 2018;3:e000485.
5. Kovač MB, Rotovnik Kozjek N. Pristop k bolniku s prekomerno hranjenostjo – pogled klinične prehrane. In: Fras Z, Košnik M, eds. *Izbrana poglavja iz interne medicine*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino; Slovensko zdravniško društvo; 2022. p. 47–57.
6. Rotovnik Kozjek N, Tonin G, Puzigača L, Veninšek G, Pirkmajer S, Košir Božič T, et al. Terminologija klinične prehrane: Motnje prehranjenosti in s prehranjenostjo povezana stanja. *Zdrav Vest* 2023;92:1–15 (Epub ahead of print).
7. Leij-Halfwerk S, Verwijns MH, van Houdt S, Borkent JW, Guaitoli PR, Pelgrim T, et al. Prevalence of protein-energy malnutrition risk in European older adults in community, residential and hospital settings, according to 22 malnutrition screening tools validated for use in adults ≥65 years: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2019;126:80–9.
8. Cereda E, Pedrolli C, Klersy C, Bonardi C, Quarleri L, Cappello S, et al. Nutritional status in older persons according to healthcare setting: A systematic review and meta-analysis of prevalence data using MNA®. *Clin Nutr* 2016;35:1282–90.
9. Yeung SSY, Chan RSM, Kwok T, Lee JSW, Woo J. Malnutrition According to GLIM Criteria and Adverse Outcomes in Community-Dwelling Chinese Older Adults: A Prospective Analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2021;22:1953–9.e4.
10. Bianchi VE, Herrera PF, Laura R. Effect of nutrition on neurodegenerative diseases. A systematic review. *Nutr Neurosci* 2021;24:810–34.
11. Agarwal E, Marshall S, Miller M, Isenring E. Optimising nutrition in residential aged care: A narrative review. *Maturitas* 2016;92:70–8.
12. Sulo S, Schwander B, Brunton C, Gomez G, Misas JD, Gracia DA, et al. Nutrition-Focused Care for Community-Living Adults: Healthcare Utilization and Economic Benefits. *Value in Health Regional Issues* 2022; 32:70–7.
13. Söderström L, Rosenblad A, Thors Adolfsson E, Bergkvist L. Malnutrition is associated with increased mortality in older adults regardless of the cause of death. *Br J Nutr* 2017;117:532–40.
14. Beck AM, Dent E, Baldwin C. Nutritional intervention as part of functional rehabilitation in older people with reduced functional ability: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled studies. *J Hum Nutr Diet* 2016;29:733–45.
15. Dent E, Hoogendijk EO, Wright ORL. New insights into the anorexia of ageing: from prevention to treatment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2019;22:44–51.
16. Morley JE. Anorexia of ageing: a key component in the pathogenesis of both sarcopenia and cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8:523–6.
17. Margetts BM, Thompson RL, Elia M, Jackson AA. Prevalence of risk of undernutrition is associated with poor health status in older people in the UK. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:69–74.
18. Sturm K, Parker B, Wishart J, Feinle-Bisset C, Jones KL, Chapman I, et al. Energy intake and appetite are related to antral area in healthy young and older subjects. *Am J Clin Nutr* 2004;80:656–67.
19. van den Beld AW, Kaufman JM, Zillikens MC, Lamberts SWJ, Egan JM, van der Lely AJ. The physiology of endocrine systems with ageing. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:647–58.
20. Volkert D, Kiesswetter E, Cederholm T, Donini LM, Eglseer D, Norman K, et al. Development of a Model on Determinants of Malnutrition in Aged Persons: A MaNuEL Project. *Gerontol Geriatr Med* 2019;5:2333721419858438.
21. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr* 2019;38:10–47.

22. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:542–59.
23. Authority (EFSA) EFS. Outcome of a public consultation on the Draft Scientific Opinion of the EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) on Dietary Reference Values for protein. *EFSA Suppl Publ* 2012; 9:225E.
24. Volpi E, Nazemi R, Fujita S. Muscle tissue changes with aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7:405–10.
25. Landi F, Camprubi-Robles M, Bear DE, Cederholm T, Malafarina V, Welch AA, et al. Muscle loss: The new malnutrition challenge in clinical practice. *Clin Nutr* 2019;38:2113–20.
26. Argilés JM, Campos N, Lopez-Pedrosa JM, Rueda R, Rodríguez-Mañas L. Skeletal Muscle Regulates Metabolism via Interorgan Crosstalk: Roles in Health and Disease. *J Am Med Dir Assoc* 2016; 17:789–96.
27. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48:16–31.
28. Holloszy JO. The biology of aging. *Mayo Clin Proc* 2000;75:Suppl:S3–8; discussion S8–9.
29. Landi F, Calvani R, Tosato M, Martone AM, Fusco D, Sisto A, et al. Age-Related Variations of Muscle Mass, Strength, and Physical Performance in Community-Dwellers: Results From the Milan EXPO Survey. *J Am Med Dir Assoc* 2017;18:88.e17–88.e24.
30. Evans WJ. What is sarcopenia? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995;50:5–8.
31. Cho MR, Lee S, Song SK. A Review of Sarcopenia Pathophysiology, Diagnosis, Treatment and Future Direction. *J Korean Med Sci* 2022;37:e146.
32. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, Cederholm T, Ballesteros-Pomar MD, Batsis JA, et al. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. *Obes Facts* 2022; 15:321–35.
33. Robinson S, Cooper C, Aihie Sayer A. Nutrition and sarcopenia: a review of the evidence and implications for preventive strategies. *J Aging Res* 2012;2012:510801.
34. Nishioka S, Matsushita T, Yamanouchi A, Okazaki Y, Oishi K, Nishioka E, et al. Prevalence and Associated Factors of Coexistence of Malnutrition and Sarcopenia in Geriatric Rehabilitation. *Nutrients* 2021;13:3745.
35. Barazzoni R, Bischoff S, Boirie Y, Busetto L, Cederholm T, Dicker D, et al. Sarcopenic Obesity: Time to Meet the Challenge. *Obes Facts* 2018;11:294–305.
36. Peng TC, Chen WL, Chen YY, Chao YP, Wu LW, Kao TW. Associations between different measurements of sarcopenic obesity and health outcomes among non-frail community-dwelling older adults in Taiwan. *Br J Nutr* 2021;126:1749–57.
37. Atkins JL, Wannamathsee SG. Sarcopenic obesity in ageing: cardiovascular outcomes and mortality. *Br J Nutr* 2020;124:1102–13.
38. Du Y, Wang X, Xie H, Zheng S, Wu X, Zhu X, et al. Sex differences in the prevalence and adverse outcomes of sarcopenia and sarcopenic obesity in community dwelling elderly in East China using the AWGS criteria. *BMC Endocr Disord* 2019;19:109.
39. Shiozu H, Higashijima M, Koga T. Association of sarcopenia with swallowing problems, related to nutrition and activities of daily living of elderly individuals. *J Phys Ther Sci* 2015;27:393–6.
40. Wolfe RR. The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:475–82.
41. Buckinx F, Landi F, Cesari M, Fielding RA, Visser M, Engelke K, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9:269–78.

INTERNISTIČNE BOLEZNI DNEVNIH VOZAČEV ZARADI IZPOSTAVLJENOSTI TOKSIČNIM SNOVEM V IZPUSTIH AVTOMOBILSKIH MOTORJEV

INTERNAL DISEASES IN COMMUTERS EXPOSED TO TRAFFIC-RELATED AIR POLLUTION

MIRAN BRVAR

IZVLEČEK

V Sloveniji je javni promet slabo razvit, poleg tega pa vožnjo z osebnim avtomobilom dodatno spodbujajo geografske značilnosti in razpršena poseljenost. Izpusti motorjev z notranjim izgorevanjem vsebujejo ogljikov monoksid, dušikove okside, trde delce PM ter toksične in rakotvorne ogljikovodike, kot so policiklični aromatski ogljikovodiki in benzen. Izpostavljenost strupenim snovem, nastalim v prometu, je vzrok prezgodnje umrljivosti zaradi vseh vzrokov skupaj, umrljivosti zaradi srčno-žilnih vzrokov in umrljivosti zaradi pljučnega raka. Dnevni vozači zaradi vdihovanja onesnaženega zraka v prometu umrejo vsaj eno leto prezgodaj. Dejansko v vozilu preživijo več let, tam pa so lahko koncentracije škodljivih snovi celo višje kot na cestišču. Izpostavljenost onesnaženemu zraku zaradi prometa neugodno vpliva na delovanje možganov in povzroča kognitivno okvaro, vse do demence. Vožnja v onesnaženem zraku neugodno vpliva tudi na vozniške sposobnosti in uspešnost vozačev v službi in šoli. Najpomembnejši ukrep za zmanjševanje izpostavljenosti toksičnim in rakotvornim snovem v vozilih je zmanjšanje izpustov škodljivih snovi v prometu. Zmanjšanje izpostavljenosti škodljivim snovem v prometu je možno tudi s prezračevanjem vozil skozi filtre z aktivnim ogljem. Povečati moramo naložbe v javni promet in gradnjo kolesarskih stez ter izboljšati prihodke prebivalcev, da se bomo vozili v bolj varnih vozilih.

Ključne besede: promet, osebni avtomobil, izpušni plini, filtri z aktivnim ogljem, bolezni, umrljivost.

ABSTRACT

In Slovenia, public transportation is underdeveloped, and the geographical characteristics combined with a dispersed population further encourage the use of private cars. Emissions from internal combustion engines contain carbon monoxide, nitrogen oxides, particulate matter, and toxic and carcinogenic hydrocarbons such as polycyclic aromatic hydrocarbons and benzene. Exposure to toxic substances from traffic is a cause of premature mortality from all causes, mortality from cardiovascular causes, and mortality from lung

cancer. Commuters who use motorized transport may face a reduced life expectancy of at least one year due to exposure to air pollution in traffic. In reality, they spend more years inside their vehicles, where concentrations of harmful substances can be even higher than on the road. Exposure to air pollution from traffic negatively affects brain function and leads to cognitive impairment, up to dementia. Driving in polluted air also adversely impacts driving abilities and the performance of drivers at work and school. The most crucial measure to reduce exposure to toxic and carcinogenic substances in vehicles is to decrease harmful emissions in traffic. Reducing exposure to harmful substances in traffic can also be achieved by ventilating vehicles through activated carbon filters. We must increase investments in public transport and the construction of bike lanes. Additionally, by improving the income of residents, we can ensure they have the means to drive in safer vehicles.

Keywords: traffic, private car, exhaust fumes, activated carbon filters, diseases, mortality.

UVOD

V Sloveniji je javni promet zelo slabo razvit, poleg tega geografske značilnosti in zelo razpršena poseljenost dodatno spodbujajo vožnjo z osebnimi avtomobili. Mestna občina Ljubljana je z dnevnimi migracijami v obe smeri najbolj obremenjena občina v Sloveniji. Po podatkih statističnega urada se namreč iz drugih občin na delo v Ljubljano vozi vsak dan približno 140.000 ljudi, hkrati pa jih iz Ljubljane na delo v druge občine odhaja približno 25.000. V raziskavi o mobilnosti v Ljubljani so leta 2018 ugotovili, da le 38 % Ljubljancev za potovanja znotraj mesta za prevoz uporablja osebni avtomobil (1).

V zadnjih letih so postale razmere v prometu v Ljubljani z okolico neznosne, zlasti v jutranji in popoldanski konici. Promet na ljubljanski obvoznici dodatno obstane ob praznikih in počitnicah v sosednjih državah. Zastoji na ljubljanski obvoznici in avtocestnem križu tako postajajo del vsakdanjika, predvsem zaradi povečanega tranzitnega prometa osebnih vozil, zlasti tovornjakov. Neustrezna cestna infrastruktura in slaba kultura voznikov vodita do pogostih nesreč, ki povzročijo dodatne večurne zastoje, in zadnje čase skoraj ni dneva, da bi bile ceste v Sloveniji prevozne brez zastojev in čakanja v dolgih kolonah (2).

Zastoji so stresni za udeležence v prometu in tudi državi povzročajo ogromne časovne in finančne izgube. Ob očitni škodljivosti neurejenega prometa v državi in predvsem v glavnem mestu z okolico za gospodarstvo so zastoji in dolgotrajne vožnje v strjenih in počasnih kolonah vozil tudi vzrok številnih bolezni in poslabšanja kroničnih bolezni. Koncentracije toksičnih spojin znotraj vozil sovpadajo s povišanimi koncentracijami teh spojin na cesti in predstavljajo pomemben delež celokupne izpostavljenosti posameznikov (3). V tujini so izračunali, da urbani dnevni vozači v vozilih preživijo skoraj 10 % časa (4) oziroma vsaj eno uro in pol na dan (5), v tem času pa so izpostavljeni najvišjim koncentracijam delcev $PM_{2,5}$, dušikovim oksidom in drugim toksinom, ki so v prometu (4). V mestnih središčih v Angliji (Leeds in London) so koncentracije dušikovega dioksida, ki so jih izmerili v vozilih, večino časa prese-gale priporočeno najvišjo letno koncentracijo dušikovega dioksida ($40 \mu g/m^3$), občasno pa so v avtomobilih izmerili celo $100 \mu g/m^3$ dušikovega dioksida (6). V Združenih državah Amerike (Los Angeles) prebivalci porabijo za vožnjo v povprečju samo 6 % vsega časa, a v tem pičlem obdobju vdihnejo do 45 % dnevne količine vseh toksičnih ultrafinih delcev (3).

ŠKODLJIVI IZPUSTI IZ AVTOMOBILOV

Izpusti avtomobilskih motorjev z notranjim izgorevanjem onesnažujejo zrak na cestah in v njihovi okolici ter povzročajo bolezni vozačev in mestnih prebivalcev, zlasti tistih, ki živijo v bližini cest. Izpusti motorjev z notranjim izgorevanjem vsebujejo ogljikov monoksid, dušikove okside (NOx), trde delce (PM_{2,5}), ultrafine delce (UFD) ter različne toksične in rakotvorne ogljikovodike, med katerimi so policiklični aromatski ogljikovodiki (benzo(a)piren) in lahko-hlapni ogljikovodiki, kot so benzen, ksilen, toluen itn. (7).

Dizelski motorji, ki jih uporabljamo v osebnih vozilih, kombijih in predvsem tovornjakih, so največji vir dušikovih oksidov in pomemben vir delcev PM, med njimi predvsem najbolj toksičnih in rakotvornih delcev PM_{2,5}, ki sodijo celo v 1. skupino rakotvornih snovi Mednarodne organizacije za raziskave raka (7).

Bencinu namesto svinčevega tetraetila dodajamo benzen, s čimer izboljšamo oktansko število goriva in zagotovimo boljše lastnosti zgorevanja. Benzen je rakotvorna spojina in povzroča levkemije. V Sloveniji letno prodamo približno pol milijarde litrov bencina z vmešanimi 3000 tonami benzena. Izpusti lahkihlapnih ogljikovodikov (benzen) so se sicer zmanjšali z uvedbo katalizatorjev in zmanjševanjem izhlapevanja bencina iz motornih vozil. Po podatkih Agencije Republike Slovenije za okolje so z rakotvornim benzenom v zraku najbolj obremenjena področja večjih cest in mestnih vpadnic. V Sloveniji je najvišja letna povprečna koncentracija benzena prav v centru Ljubljane (8).

Škodljivi izpusti avtomobilskih motorjev z notranjim izgorevanjem so opredeljeni z evropskim standardom Euro 6, ki se razlikuje za bencinske in za dizelske motorje. Evropska komisija že pripravlja standard Euro 7, ki bo strožji in enoten za vrste motorjev. Standard Euro 6 dobro opredeljuje dovoljene koncentracije dušikovih oksidov (NO in NO₂), ogljikovega monoksida in trdih delcev PM. Po drugi strani pa standard Euro 6 opredeljuje le koncentracijo vseh ogljikovodikov skupaj, čeprav izpusti avtomobilov vsebujejo mešanico različnih toksičnih ogljikovodikov, kot so policiklični aromatski ogljikovodiki (npr. benzo(a)piren), benzen, toluen in ksilen itn. (9). Zavedati se moramo, da reguliranje in merjenje vseh ogljikovodikov skupaj ne odraža dejanske toksičnosti izpustov oziroma koncentracij najbolj toksičnih ogljikovodikov, ki povzročajo astmo, alergije in rakave bolezni (9). Pomanjkljivost standardov Euro so pokazali z izpostavljenostjo celičnih kultur izpustom avtomobilskih motorjev, saj s temi poskusi niso ugotovili statistično pomembne razlike v preživetju celic, ko so primerjali celice, ki so bile izpostavljene izpustom, ki so ustrezali staremu standardu Euro 3, in celice, ki so bile izpostavljene izpustom, ki so ustrezali novejšemu standardu Euro 6 (9). Vzrok za to je dejstvo, da standardi Euro ne opredeljujejo posameznih najbolj toksičnih snovi, kot so policiklični aromatski ogljikovodiki in benzen, ampak le celotno količino ogljikovodikov v izpustih, ki lahko vključuje tudi veliko manj toksičnih ogljikovodikov (9,10). Z natančnimi meritvami izpustov so celo pokazali, da lahko avtomobili, ki ustrezajo novejšemu standardu Euro 6, izpuščajo v ozračje bolj toksično mešanico ogljikovodikov kot starejši avtomobili, ki ustrezajo starejšemu standardu Euro 3. V prihodnje bo v standarde Euro namesto skupne koncentracije mešanice ogljikovodikov nujno vključiti koncentracije posameznih toksičnih lahkihlapnih ogljikovodikov (benzen, toluen, ksilen) in policikličnih aromatskih ogljikovodikov (10,11).

BOLEZNI ZARADI IZPOSTAVLJENOSTI ONESNAŽENEMU ZRAKU ZARADI PROMETA

Dihanje onesnaženega zraka predstavlja resno zdravstveno tveganje. O tem priča podatek, da je samo leta 2020 zaradi vdihovanja onesnaženega zraka prežgodaj umrlo 7 milijonov ljudi (12). Izpusti motorjev z notranjim izgorevanjem so pomemben vir onesnaženja zraka, saj je promet izvor 20–30 % globalnih emisij onesnaževal (13) in najpomembnejši vzrok onesnaženja zraka v večini mestnih središč. Izpostavljenost onesnaženemu zraku zaradi prometa je povezana s številnimi boleznimi, predvsem z boleznimi dihal (7, 14 – 16) in srčno-žilnimi boleznimi (17, 18).

V nosečnosti izpostavljenost delcem $PM_{2,5}$, ki so nastali v prometu, povzroči zaostanek rasti ploda in nizko porodno težo (19). Otroci in tudi odrasli, ki so izpostavljeni NO_2 in drugim toksičnim spojinam, nastalim v prometu, imajo pogostejše astmo in okužbe dihal (19). Dolgotrajna izpostavljenost onesnaženemu zraku v prometu je povezana z nastankom ishemične bolezni srca in sladkorne bolezni (19), manj zanesljivo pa je vzrok možganske kapi (20) in akutnega koronarnega dogodka (19). Prebivalci, izpostavljeni onesnaženemu zraku v prometu, bolj pogosto zbolevajo za rakavimi boleznimi, predvsem pljučnim rakom (21). Prebivalci ob velikih cestah imajo tudi pogostejše levkemijo (22).

Izpostavljenost strupenim snovem, nastalim v prometu, je tako vzrok prežgodnje umrljivosti zaradi vseh vzrokov skupaj, umrljivosti zaradi srčno-žilnih vzrokov, predvsem ishemične bolezni srca, in umrljivosti zaradi pljučnega raka (19).

Izpostavljenost onesnaženemu zraku zaradi prometa vpliva tudi na delovanje možganov in povzroča kognitivno okvaro, od blage okvare do prave Alzheimerjeve demence (23–25). Demenca je tako bolj pogosta pri prebivalcih, ki v večjih mestih živijo ob večjih prometnicah (26). Z nevropsihološkim testiranjem so potrdili zmanjšanje kognitivne sposobnosti tudi po zgolj polurni izpostavljenosti onesnaženemu zraku v prometu (3). Vožnja v onesnaženem zraku s povišanimi koncentracijami delcev $PM_{2,5}$ sovpada z več prometnimi nesrečami, kar lahko pomeni, da onesnažen zrak zaradi prometa negativno vpliva na vozniške sposobnosti udeležencev v prometu. Zato ni presenetljivo, da izpostavljenost onesnaženemu zraku v prometu tudi negativno vpliva na uspešnost vozačev pri vsakodnevem delu v službi in učenju v šoli (3).

Spremembe v delovanju možganov ob dihanju onesnaženega zraka zaradi prometa so potrdili s funkcionalnim magnetnoresonančnim slikanjem možganov. Izpusti dizelskega motorja so pri prostovoljcih povzročili takojšnje zmanjšanje funkcionalne povezljivosti možganskih regij, kar je negativno vplivalo na njihov delovni spomin in oslabilo njihove vsakdanje zmogljivosti oziroma izvajanje kognitivnih, motoričnih ali interaktivnih socialnih nalog (27).

Mehanizem kognitivnih okvar zaradi dihanja onesnaženega zraka še ni pojasnjen, najverjetneje pa je okvara možganov posledica vnetja, oksidativnega stresa, motenega delovanja hormonske osi hipotalamus-hipofiza-nadledvični žlezi in tudi prehoda toksičnih spojin in ultrafinih delcev v možgane, kjer delujejo toksično na živčevje (3).

Pri raziskavah učinkov onesnaženega zraka zaradi prometa na zdravje moramo upoštevati, da se z napredkom tehnologije onesnaženost zraka postopno zmanjšuje, zato več deset let stare raziskave ne odražajo nujno tudi sedanjega stanja v razvitih in bogatih zahodnih državah (19).

ZRAK V KABINAH AVTOMOBILOV

V raziskavah v Angliji so pokazali, da je raven onesnaženosti zraka v avtomobilih sorazmerno visoka, saj so avtomobili "premikajoče se škatle, ki zbirajo toksične pline" (6).

Najbolj pomemben dejavnik, ki vpliva na kakovost zraka v avtomobilu, je kakovost zraka na cesti (5), zato je izboljšanje kakovosti zunanjega zraka najpomembnejši ukrep za izboljšanje zraka v avtomobilih. Onesnaženost zraka na cesti je odvisna od številnih okoljskih in prometnih dejavnikov, kot so regionalno onesnaženje zraka (središča mest, mestne vpadnice), vožnja skozi predele z zelo onesnaženim zrakom (križišča), gostota prometa (vožnja v prometni konici), hitrost prometa (počasne in stoječe kolone vozil) in vrsta prometa (kolone tovornjakov), meteorološke razmere (brezvetrje in temperaturni obrat v kotlinah), urbano okolje (ozke ulice in ograjene ceste), vrste cest (mestne, primestne in podeželske ceste) itn.

Na izpostavljenost onesnaženemu zraku v avtomobilu lahko nekoliko vplivamo z načinom vožnje. Vožnja skozi predore poveča onesnaženje zraka v vozilih, saj je v predorih omejeno širjenje oziroma redčenje toksičnih spojin iz izpustov vozil (5). Verjetno je podobno ob vožnji po vkopanih ali ograjenih cestah s protihrupnimi ograjami. Drugi dejavniki, kot so vožnja skozi semaforizirana križišča in krožišča ter vožnja v kolonah, polnih starejših tovornjakov z visoko stopnjo onesnaževanja okolja, še niso bili podrobno raziskani (5).

Na onesnaženost zraka v osebnih vozilih vplivajo tudi lastnosti vozil, kot so velikost kabine, višina zajema zunanjega zraka glede na višino izpusta drugih vozil v koloni, starost vozila in število prevoženih kilometrov, moč ventilatorja klimatske naprave za izmenjavo zraka z okolico in uporaba oziroma vrsta zračnih filtrov (5).

Izmenjava zraka med notranjostjo vozil in okolico je lahko pasivna zaradi puščanja kabine pri starih vozilih ali aktivna s pomočjo prezračevalnega sistema klimatskih naprav in odpiranja oken. Hitrost izmenjave zraka med vozilom in okolico ima pri stopnji onesnaženosti zraka v vozilih pomembno vlogo. Z zmanjševanjem hitrosti izmenjave zraka med notranjostjo vozila in cestnim okoljem ali s popolno prekinitvijo izmenjave zraka z okolico in kroženjem zraka v avtomobilu skozi sodobne zračne filtre lahko zmanjšamo koncentracijo toksičnih spojin v vozilih (5). Po drugi strani pa se lahko ob premajhni izmenjavi zraka z okolico in neustreznih zračnih filtrov v avtomobilih kopičijo ogljikov dioksid in drugi izdihani biološki izločki potnikov (5).

Filtri za zrak

Zrak v avtomobilih lahko prečistimo s filtri, ki so del prezračevalnega sistema vozil oziroma klimatskih naprav. Filtri za zrak v avtomobilih vsebujejo prepognjeno filtrirno sredstvo iz naravnih ali sintetičnih vlaken. Ko skozi njih prehaja zrak, se ustvari elektrostatični naboj, ki pomaga pri zajemanju majhnih delcev (28). Sodobni in bolj kakovostni filtri imajo več plasti filtrirnega materiala in aktivno oglje (28).

Filtre zraka z aktivnim ogljem vgrajujejo v avtomobile, da bi zmanjšali vstop neprijetnih vonjav in škodljivih plinov v notranjost vozila. Prve uporabe teh filtrov v avtomobilski industriji segajo v 1970. leta, ko so jih začeli vgrajevati v nekatere luksuzne modele. Uporaba se je sčasoma razširila in postala bolj pogosta v različnih modelih in znamkah vozil, zlasti od leta 1990 dalje. Eden najbolj priljubljenih proizvajalcev avtomobilov je pričel na našem tržišču vse modele svojih vozil s serijsko vgrajenimi filtri z aktivnim ogljem prodajati približno leta 2020. Številni proizvajalci vozil na našem tržišču še vedno tržijo vozila brez serijsko vgrajenih filtrov z aktivnim ogljem.

V Sloveniji smo imeli leta 2022 1,2 milijona osebnih vozil, od katerih je bilo 86 % avtomobilov starih tri leta ali več (29), zato ima velika večina avtomobilov v Sloveniji verjetno vgrajene filtre brez aktivnega oglja. Zastareli modeli filtrov za zrak brez aktivnega oglja so namenjeni le odstranjevanju cvetnega prahu in večjih prašnih delcev ter ne znižujejo koncentracije dušikovih oksidov, majhnih delcev $PM_{2,5}$ in drugih toksinov v kabinah. Zato je koncentracija dušikovih oksidov v vozilih s filtri za cvetni prah enaka njihovi koncentraciji v onesnaženemu zraku na cesti (28). Novejši sodobni filtri za zrak lahko z adsorpcijo na aktivno oglje iz zraka odstranijo tudi toksične spojine (dušikove okside, delce $PM_{2,5}$ in toksične ogljikovodike). Bolj kot je aktivno oglje porozno, bolje deluje, saj povečuje njegovo površino, ki je na voljo za vezavo toksičnih spojin, ki prehajajo skozi filter. Filtri z aktivnim ogljem tako pomembno zmanjšujejo izpostavljenost potnikov izpušnim emisijam motorjev v prometu (28). Upoštevati moramo, da se učinkovitost filtrov za čiščenje zraka s starostjo, prevoženo razdaljo in tudi stopnjo onesnaženosti zraka, ki prehaja skozi njih, oziroma s celokupno (kumulativno) izpostavljenostjo filtra onesnaževalom, zmanjšuje, saj se aktivno oglje postopno zasiči. Z raziskavami v resničnih pogojih v prometu so pokazali, da lahko z novimi in neiztrošenimi filtri z aktivnim ogljem znižamo koncentracijo NO_2 v kabini avtomobila celo za 95 % glede na koncentracijo NO_2 v zraku na cesti, a se je učinkovitost filtra z aktivnim ogljem sčasoma zmanjšala za približno 7 % na mesec (28). S časom uporabe se znižuje tudi učinkovitost filtra z aktivnim ogljem za odstranjevanje delcev $PM_{2,5}$. Proizvajalci filtrov oziroma prodajalci avtomobilov s filtri z aktivnim ogljem zato priporočajo menjavo filtrov z aktivnim ogljem enkrat na leto ali na vsakih 15.000 prevoženih kilometrov, a rezultati neodvisnih raziskav kažejo, da bi bila bolj pogosta zamenjava vsekakor bolj primerna in koristna. V raziskavah so celo pokazali, da je bila učinkovitost ventilacije s filtrom z aktivnim ogljem, starim tri mesece, enaka zračanju avtomobila z odprtim oknom, saj je filter prepuščal vse dušikove okside (5).

V Sloveniji in Evropi večina prebivalcev uporablja avtomobile kot vsakodnevno glavno prevozno sredstvo, zato bi ustrezna uporaba sodobnih filtrov za zrak lahko bistveno zmanjšala njihovo izpostavljenost dušikovim oksidom in drugim toksičnim spojinam ter s tem zmanjšala tudi tveganje bolezni zaradi dihanja onesnaženega zraka v prometu. Namestitev filtrov za zrak z aktivnim ogljem je enostaven, poceni in učinkovit način zmanjšanja izpostavljenosti dušikovim oksidom in delcem PM v vozilu med vožnjo po cestah z onesnaženim zrakom (28), a učinkovitosti filtrov z aktivnim ogljem pri zaščiti zdravja oziroma preprečevanju bolezni s kliničnimi raziskavami še niso nedvoumno potrdili (3).

BOLEZNI DNEVNIH VOZAČEV ZARADI IZPOSTAVLJENOSTI AVTOMOBILSKIM IZPUSTOM

Zdravju so škodljive tako dolgotrajne kot tudi relativno kratke izpostavljenosti delcem $PM_{2,5}$ in dušikovim oksidom v prometu, celo v koncentracijah, ki so nižje od priporočil Svetovne zdravstvene organizacije (5). Rezultati sistematičnega pregleda literature in metaanaliza kažejo, da dnevni vozači z motornimi vozili v primerjavi s kolesarji izgubijo do eno leto pričakovane življenjske dobe (30), saj vozači dnevno preživijo v vozilih tudi več kot eno uro in pol ter so v tem času izpostavljeni povišanim koncentracijam toksičnih in rakotvornih delcev $PM_{2,5}$ in dušikovim oksidom (5). Sistematični pregled literature so sicer opravili že leta 2017 in je zato vključeval raziskave, ko tudi v tujini uporaba filtrov z aktivnim ogljem ni bila tako pogosta.

Pri vozačih so potrdili pogostejše zbolevanje za pljučnim rakom (33) pa tudi zmanjšanje kognitivnih sposobnosti in manjšo delovno uspešnost (3).

Izpostavljenost onesnaženemu zraku med hojo, kolesarjenjem ter vožnjo z avtobusom in električnim vozilom

Hoja po prometnih cestah

Prebivalci mest, ki hodijo v službo peš ob prometnih cestah, so celo bolj izpostavljeni onesnaženemu zraku zaradi prometa, kot to velja za kolesarje in potnike v avtomobilih, saj je hoja počasna in tako pešci najdlje vdihujejo onesnažen zrak zaradi prometa. Pri hoji skozi mesto (npr. v Londonu) so pešci onesnaženemu zraku najbolj izpostavljeni med čakanjem na križiščih in med prečkanjem križišč (6).

Prednost pešačenja je, da se pešci lahko izognejo najbolj onesnaženemu zraku, če se gibljejo po mestnih predelih, ki so manj obremenjeni s prometom, na primer po parkih in prometno manj obremenjenih ulicah (6). Poleg tega so koristi gibanja na poti v službo in iz nje, kot sta hoja in kolesarjenje, večje od tveganja zaradi vdihavanja onesnaženega zraka (31).

Kolesarjenje po mestu

V Angliji so mestni prebivalci, ki se v službo vozijo s kolesom, manj izpostavljeni onesnaženemu zraku v mestnih središčih kot tisti, ki se vozijo z avtomobili ali avtobusi (6). Dnevni vozači z avtomobili in avtobusi ter pešci, ki hodijo ob prometnih cestah, so med dnevno potjo v službo izpostavljeni onesnaženemu zraku tudi dalj časa kot kolesarji (6).

Po drugi strani kolesarji med vožnjo dihaajo hitreje, kar lahko pomeni, da vdihnajo primerljivo količino toksičnih delcev PM kot vozniki in potniki, ki sedijo v avtomobilih ali avtobusih. Pa vendar ne smemo spregledati, da kolesarji preživijo manj časa v najbolj onesnaženih območjih, saj se skozi zastoje v onesnaženih mestnih središčih premikajo hitreje. Medtem ko potniki v avtomobilih in avtobusih ostajajo sredi avtomobilskih izpustov, kolesarji območje zastojev hitro prevozijo. Poleg tega lahko kolesarji izbirajo manj onesnažene dele mesta, kjer ni gneče ali počasi vozečih avtomobilov. Kolesarji si lahko izberejo tudi poti skozi parke ter stranske in manj prometne ceste, izogibati pa se morajo ozkih ulic, obdanih z visokimi zgradbami, kjer ostaja ujet onesnažen zrak.

Naložbe v kolesarske poti so izjemno koristne, saj kolesarjenje v službo prispeva k zmanjšanju onesnaženja zraka v mestih ter ugodno vpliva na zdravje prebivalcev (6). V Stockholmu (Švedska) so izračunali, da če bi začeli kolesariti vsi, ki imajo službo na razdalji do 30 minut kolesarjenja, bi v mestu »pridobili« dodatnih 110.000 kolesarjev. To bi zmanjšalo število prežgodnjih smrti zaradi izpostavljenosti onesnaženemu zraku v prometu za 69 (32). Nujno je, da se mestni arhitekti in politiki zavedajo pomena kolesarjenja in kolesarske poti speljejo stran od prometnih in onesnaženih mestnih predelov, kot so velika križišča in ozke ulice z ujetim onesnaženim zrakom.

Vožnja z avtobusom

V nedavni raziskavi v Veliki Britaniji so ugotovili, da imajo ljudje, ki se dnevno vozijo z javnim prevozom in živijo v mestnih območjih z visoko koncentracijo NO₂, večje tveganje pljučnega raka zaradi vdihavanja onesnaženega zraka iz avtomobilskih izpustov, kot to velja za tiste, ki se vozijo z osebnimi avtomobili (33). V mestih, kot sta London (34) in Dublin (35), so namreč koncentracije delcev PM v avtobusih višje kot v osebnih avtomobilih (33). To bi bilo lahko povezano z boljšo zatesnjenostjo avtomobilov, z razlikami v učinkovitosti zračnih filtrov ali z uporabo različnih vrst goriv (33). Pri tem moramo upoštevati, da so koncentracije delcev PM v avtomobilih in avtobusih odvisne od lokalne onesnaženosti zraka ter od kakovosti vozil in prometne infrastrukture. Z dobrim mestnim načrtovanjem in ureditvijo posebnih

voznih pasov ali cest, namenjenih izključno avtobusom, lahko namreč dosežemo, da je zrak v avtobusih bolj čist kot v osebnih avtomobilih (30). Zato ni presenetljivo, da so rezultati metaanalize podobnih raziskav pokazali nasprotno – da so koncentracije delcev PM v osebnih avtomobilih višje kot v avtobusih (30). Pa vendar to ni veljalo za osebne avtomobile s kontroliranim prezračevanjem vozila (30), zato je zelo pomembno, kakšen avtomobil vozimo oziroma v kakšnem avtobusu se vozimo.

Voznja z električnimi avtomobili in dihanje onesnaženega zraka

Električna vozila sicer ne izpuščajo toksičnih spojin neposredno na cestišče, a lahko prispevajo k onesnaženju zraka, če elektriko zanje pridobivamo v termoelektrarnah. Vozniki in potniki v električnih avtomobilih se morajo zavedati, da so tako kot vozniki avtomobilov z motorji na notranje izgorevanje izpostavljeni onesnaženemu zraku iz prometa. Med vožnjo po mestnih ulicah v Veliki Britaniji so v električnih vozilih izmerili povišane koncentracije NO₂. Koncentracije NO₂ v teh vozilih so bile višje od koncentracij ob robu ceste, kjer so se gibali pešci in kolesarji (36). Vozniki električnih vozil pa so bili prepričani ravno nasprotno, da dihamo bolj čist zrak kot drugi udeleženci v prometu (36).

ZAKLJUČEK

Dnevni vozači, proizvajalci vozil in načrtovalci prometa se morajo zavedati nevarnosti vdihavanja onesnaženega zraka zaradi prometa. Dnevni vozači z motornimi vozili zaradi vdihavanja onesnaženega zraka v prometu umrejo vsaj eno leto prezgodaj.

Najpomembnejši ukrep za zmanjšanje izpostavljenosti toksičnim in rakotvornim snovem v vozilih je zmanjšanje celokupnega izpusta strupenih snovi v prometu. To lahko dosežemo z zmanjševanjem uporabe avtomobilov z notranjim izgorevanjem in večjo uporabo električnih vozil ter koles. Na izpostavljenost onesnaženemu zraku v prometu lahko vplivamo tudi s prilagoditvijo načina vožnje, na primer z ohranjanjem večje razdalje med vozili. Večji razmik med vozili omogoča razpršitev in razredčenje škodljivih snovi, preden prodrejo v vozilo. Zmanjšanje izpostavljenosti škodljivim snovem v prometu in zmanjšanje njihovega vpliva na naše zdravje lahko dosežemo tudi z vožnjo z zaprtimi okni in z uporabo kontroliranega prezračevanja vozila skozi filtre z aktivnim ogljem ter z rednim vzdrževanjem in zamenjavo filtrov. Podatki o učinkovitosti filtrov z aktivnim ogljem pri odstranjevanju toksičnih spojin, kot so benzen, toluen in policiklični aromatski ogljikovodiki, niso enotni in so pogosto nezanesljivi. V prihodnosti bi bilo smiselno uvesti evropski standard, ki bi opredelil zahteve za avtomobilske zračne filtre.

V mestih moramo nujno povečati naložbe v javni promet in gradnjo kolesarskih stez, saj lahko na ta način pomembno zmanjšamo onesnaženje zraka in skrajšamo skupni čas vožnje z avtomobili. Navsezadnje pa moramo v Sloveniji izboljšati prihodke prebivalcev, da se bomo lahko vozili v sodobnih in bolj varnih vozilih.

LITERATURA

1. Pušnik M. Kako potujejo Ljubljanci in dnevni migranti. Ljubljana: Delo, 4.5.2023, p.11.
2. Stergar A. Zastoji na cestah so del ljubljanskega vsakdanjika. Ljubljana: Delo, 4.5.2023, p.11.
3. Mallach G, Shutt R, Thomson EM, Valcin F, Kulka R, Weichenthal S. Randomized Cross-Over Study of In-Vehicle Cabin Air Filtration, Air Pollution Exposure, and Acute Changes to Heart Rate Variability, Saliva Cortisol, and Cognitive Function. *Environ Sci Technol* 2023;57:3238–47.
4. Hernández Paniagua IY, Amador Muñoz O, Rosas Pérez I, Arrieta García O, González Buendía RI, Andraca Ayala GL, et al. Reduced commuter exposure to PM_{2.5} and PAHs in response to improved emission standards in bus rapid transit systems in Mexico. *Environ Pollut* 2023;335:122236.
5. Matthaios VN, Harrison RM, Koutrakis P, Bloss WJ. In-vehicle exposure to NO₂ and PM_{2.5}: A comprehensive assessment of controlling parameters and reduction strategies to minimise personal exposure. *Sci Total Environ* 2023;900:165537.
6. Tate J, Godward M, Mounsor D. Exposure to the traffic-related air pollutants particle number and NO₂ when commuting by modes: walk, cycle, car and bus. *Monitoring ambient air 2018. Development in air quality 2018*:11–12.
7. Long E, Schwartz C, Carlsten C. Controlled human exposure to diesel exhaust: a method for understanding health effects of traffic-related air pollution. *Part Fibre Toxicol* 2022;19:15.
8. Bec D, Ciglenečki D, Dolšak Lavrič P, Gjerek M, Koleša T, Logar M. Kakovost zraka v Sloveniji v letu 2021. Agencija Republike Slovenije za okolje; 2022. Dosegljivo 27.10.2023 na URL: http://hmljn.arso.gov.si/zrak/kakovost%20zraka/poro%C4%8Dila%20in%20publikacije/Letno_porocilo_2021_Final.pdf.
9. Kęska A. The Actual Toxicity of Engine Exhaust Gases Emitted from Vehicles: The Development and Perspectives of Biological and Chemical Measurement Methods. *ACS Omega* 2023;8:24718–26.
10. Kęska A, Janicka A, Zawislak M, Molska J, Włostowski R, Włóka A, et al. Assessment of the Actual Toxicity of Engine Exhaust Gas Emissions from Euro 3 and Euro 6 Compliant Vehicles with the BAT-CELL Method Using In Vitro Tests. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:14138.
11. Kęska A, Janicka A. Evaluation of toxicity of hydrocarbons emitted by Euro 3 and Euro 6 vehicles at idle conditions by means of equivalent toxicity coefficients. *Int J Engine Res* 2022;0:0.
12. Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1223–49.
13. Marchal V, Dellink R, Vuuren D Van, Clapp C, Château J, Lanzi E, et al. OECD environmental outlook to 2050. Internet. Dosegljivo 27.10.2023 na URL: https://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-environmental-outlook-to-2050_9789264122246-en.
14. To T, Zhu J, Larsen K, Simatovic J, Feldman L, Ryckman K, et al. Progression from asthma to chronic obstructive pulmonary disease. Is air pollution a risk factor? *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194:429–38.
15. Gan WQ, FitzGerald JM, Carlsten C, Sadatsafavi M, Brauer M. Associations of ambient air pollution with chronic obstructive pulmonary disease hospitalization and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:721–7.
16. Bowatte G, Lodge CJ, Knibbs LD, Lowe AJ, Erbas B, Dennekamp M, et al. Traffic-related air pollution exposure is associated with allergic sensitization, asthma, and poor lung function in middle age. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:122–129.e1
17. Johnson M, Brook JR, Brook RD, Oiamo TH, Luginaah I, Peters PA, et al. Traffic-related air pollution and carotid plaque burden in a Canadian city with low-level ambient pollution. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e013400.

18. Rosenlund M, Picciotto S, Forastiere F, Stafoggia M, Perucci CA. Traffic-related air pollution in relation to incidence and prognosis of coronary heart disease. *Epidemiology* 2008;19:121–8.
19. Kutlar Joss M, Boogaard H, Samoli E, Patton AP, Atkinson R, Brook J, et al. Long-Term Exposure to Traffic-Related Air Pollution and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Public Health* 2023;68:1605718.
20. Haddad P, Kutlar Joss M, Weuve J, Vienneau D, Atkinson R, Brook J, et al. Long-term exposure to traffic-related air pollution and stroke: A systematic review and meta-analysis. *Int J Hyg Environ Health* 2023;247:114079.
21. Cheng I, Yang J, Tseng C, Wu J, Shariff-Marco S, Park SL, et al. Traffic-related Air Pollution and Lung Cancer Incidence: The California Multiethnic Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;206:1008–18.
22. Boothe VL, Boehmer TK, Wendel AM, Yip FY. Residential traffic exposure and childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2014;46:413–22.
23. Cacciottolo M, Wang X, Driscoll I, Woodward N, Saffari A, Reyes J, et al. Particulate air pollutants, APOE alleles and their contributions to cognitive impairment in older women and to amyloidogenesis in experimental models. *Transl Psych* 2017;7:e1022.
24. Thomson EM, Kumarathasan P, Calderón-Garcidueñas L, Vincent R. Air pollution alters brain and pituitary endothelin-1 and inducible nitric oxide synthase gene expression. *Environ Res* 2007;105:224–33.
25. Power MC, Adar SD, Yanosky JD, Weuve J. Exposure to air pollution as a potential contributor to cognitive function, cognitive decline, brain imaging, and dementia: A systematic review of epidemiologic research. *Neurotoxicology* 2016;56:235–53.
26. Chen H, Kwong JC, Copes R, Tu K, Villeneuve PJ, Van Donkelaar A, et al. Living near major roads and the incidence of dementia, Parkinson's disease, and multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Lancet* 2017;389:718–26.
27. Gawryluk JR, Palombo DJ, Curran J, Parker A, Carlsten C. Brief diesel exhaust exposure acutely impairs functional brain connectivity in humans: a randomized controlled crossover study. *Environ Health* 2023;22:7.
28. Matthaios VN, Rooney D, Harrison RM, Koutrakis P, Bloss WJ. NO₂ levels inside vehicle cabins with pollen and activated carbon filters: A real world targeted intervention to estimate NO₂ exposure reduction potential. *Sci Total Environ* 2023;860:160395.
29. Osební avtomobili po starosti leta 2022. Ljubljana: Statistični urad Republike Slovenije. Dosegljivo 27. 10. 2023 na URL: <https://pxweb.stat.si/SiStatData/pxweb/sl/Data/-/222107S.px/chart/chartViewColumn/>.
30. Cepeda M, Schoufour J, Freak-Poli R, Koolhaas CM, Dhana K, Bramer WM, Franco OH. Levels of ambient air pollution according to mode of transport: a systematic review. *Lancet Public Health* 2017;2:e23–e34.
31. Tainio M, de Nazelle AJ, Gotschi T, Kahlmeier S, Rojas-Rueda D, Nieuwenhuijsen MJ, et al. Can air pollution negate the health benefits of cycling and walking? *Prev Med* 2016; 87:233–236.
32. Sommar JN, Johansson C, Lövenheim B, Markstedt A, Strömgren M, Forsberg B. Potential Effects on Travelers' Air Pollution Exposure and Associated Mortality Estimated for a Mode Shift from Car to Bicycle Commuting. *Int J Environ Res Pub Health* 2020;17:7635.
33. Wong JYY, Jones RR, Breeze C, Blechter B, Rothman N, Hu W, et al. Commute patterns, residential traffic-related air pollution, and lung cancer risk in the prospective UK Biobank cohort study. *Environ Int* 2021;155:106698.
34. Adams HS, Nieuwenhuijsen MJ, Colvile RN, McMullen MAS, Khandelwal P. Fine particle (PM_{2.5}) personal exposure levels in transport microenvironments, London, UK. *Sci Total Environ* 2001;279:29–44.
35. McNabola A, Broderick BM, Gill LW. Relative exposure to fine particulate matter and VOCs between transport microenvironments in Dublin: Personal exposure and uptake. *Atmos Environ* 2008;42:6496–512.
36. Panchal R, Panagi M, May HR, Obszynska JA, Evans MS, Hansell AL, et al. Personal air pollution exposure during morning commute car and active transport journeys. *J Transport Health* 2022;26:101365.

BOLNIKOVO ZAVEDANJE PROGNOZE NAPREDOVALA KRONIČNA BOLEZEN V ZADNJIH MESECIH ŽIVLJENJA – IZSLEDKI EU PROJEKTA 'iLIVE'

*PATIENTS' PROGNOSTIC AWARENESS OF ADVANCED CHRONIC DISEASE
IN THE LAST MONTHS OF LIFE – FINDINGS FROM EU PROJECT iLIVE*

URŠKA LUNDER

IZVLEČEK

Uvod. Bolnikovo zavedanje prognoze napredovala kronična bolezen je pomembno za obvladovanje življenjske situacije ob koncu življenja in za sodelovanje pri odločanju o nadaljnji oskrbi. **Namen.** V raziskavi želimo oceniti bolnikovo zavedanje o prognozi njegove bolezni in bolnikova pričakovanja o poteku bolezni. **Metode.** V okviru projekta iLIVE, mednarodne opazovalne kohortne raziskave z namenom izboljšati oskrbo bolnikov ob koncu življenja s proučevanjem izkušenj, skrbi in želja bolnikov ob koncu življenja, smo preučili odgovore na dve vprašanji oz. trditvi v začetnem vprašalniku raziskave iLIVE o razumevanju bolezni in pričakovanem poteku bolezni. V raziskavi sodelujejo bolniki z različnimi diagnozami in z verjetnim trajanjem življenja 6 mesecev ali manj. Poleg Slovenije v projektu sodeluje še 10 držav. Primerjali smo odgovore na obe vprašanji, da bi ocenili zavedanje bolnikov o napredovali bolezni. **Rezultati.** Na vprašalnik je odgovorilo 1.229 bolnikov povprečne starosti 71,3 leta. Kar 74,3 % bolnikov je imelo napredovalega raka, manj kot 10 % pa pljučno bolezen, srčno-žilno bolezen, krhkost zaradi starosti in nevrološko bolezen. Večina, 88,6 % bolnikov, je menila, da dobro razumejo svojo bolezen, 6,1 % bolnikov ni dovolj razumelo svojega zdravstvenega stanja, neopredeljenih pa je bilo 8,5 % bolnikov. Na vprašanje, ali pričakujejo, da se bo njihovo zdravstveno stanje poslabšalo, je pritrdilo le 63,1 % bolnikov. Da se to ne bo zgodilo, je menilo skoraj 13 % bolnikov, 24,1 % bolnikov pa je odgovorilo, da ne vedo. **Zaključek.** Pomembno je, da zdravnik bolniku ne sporoča le diagnoze, načrta obravnave, možnih potekov napredovale bolezni in verjetne prognoze, temveč tudi razišče, kako je bolnik razumel njen pogovor in v kolikšni meri se bolnik zaveda svoje resne zdravstvene situacije.

Ključne besede: paliativna oskrba, bolnikovo zavedanje prognoze, rak.

ABSTRACT

Introduction. The patient's prognostic awareness is very important for coping and for participation in decision-making regarding patient's care at the end of life. Aim. To assess patients'

awareness regarding understanding the disease and expecting the course of their disease. *Methods.* As part of iLIVE project, an observational cohort study with the aim of improving end-of-life care by studying the experiences, concerns and wishes of end-of-life patients of any diagnosis and with a probable prognosis of 6 months or less, 10 other countries are participating in addition to Slovenia. Two questions in the initial iLIVE survey questionnaire address understanding of the disease and the expected course of the disease. We will compare the answers to both questions to assess patient's awareness of advanced disease. *Results.* 1,229 patients responded to the questionnaire, average age 71,3 ys, 74,3% had advanced cancer, less than 10% each had pulmonary disease, cardiovascular disease, age-related frailty and neurological disease. 88,6% of patients believed that they understood their illness well, 6,1% of patients did not understand their medical condition well, and 8,5% were undetermined. However, to the next question, only 63,1% of patients agreed that they expect their health condition to deteriorate. Almost 13% of patients thought that this would not happen, while 24,1% answered they don't know. *Conclusion.* It is important that doctor not only communicates the diagnosis, the treatment plan, the course of the disease and the prognosis, it is important to check patient's understanding and awareness of the conversation as well.

Keywords: palliative care, prognostic awareness, cancer.

UVOD

Informacija o zavedanju prognoze pri bolnikih z napredovalo življenje ogrožajočo boleznijo je pomembna za vpogled v bolnikovo situacijo ter za načrtovanje obravnave in podporo bolniku v zahtevnem obdobju pričakovanih velikih sprememb. Posredovanje informacij o bolezni in možnih medicinskih ukrepih še ne zagotavlja razumevanja in zavedanja o verjetnem poteku bolezni in o prognozi. Večina bolnikov si želi informacij o svoji bolezni in o koristih posameznih odločitev v obravnavi, manj pogosto pa tudi oceno verjetne prognoze. Zavedanje prognoze (*angl.* prognostic awareness) ima veliko definicij. Pojem bolnikovo zavedanje prognoze je uvedel kanadski psihiater Chochinov (1).

Z analizo koncepta bolnikovega zavedanja prognoze bolezni so Kühne in sodelavci opredelili definicijo bolnikovega prognostičnega zavedanja pri napredovalem raku – pomeni, da bolnik razume možnosti za ozdravitev (na primer neozdravljiva bolezen), se zaveda omejenega časa življenja v prihodnosti, pravilno ocenjuje cilje medicinske obravnave in razume pričakovani potek bolezni (2).

Avtorji številnih raziskav so prišli do zaključka, da bolniki z napredovalim rakom sicer prejmejo informacijo o diagnozi in tudi o naravi bolezni (npr. da je neozdravljiva), manj pogosto pa (po izkušnji bolnikov) dobijo podatke o pričakovanem poteku bolezni, ciljih zdravstvene obravnave in pričakovani prognozi življenja. V avstralski fenomenološki raziskavi so v intervjujih z bolniki z napredovalim rakom v pogovoru o paliativni oskrbi prišli do treh pomembnih ugotovitev (3). Prvič, o smrti se ne govori, zdravnik ostaja raje v »medicinskem besednjaku«, s čimer bolniku sporoča, da besede smrti ni v medicinski interakciji. Drugič, paliativna oskrba je evfemizem za smrt, torej orodje za sporočanje bližnje smrti. Tretjič, bolniki so spodbujeni k neizgovarjanju besed smrti in paliativna oskrba (3).

V prispevku preučujemo odgovore bolnikov z napredujočo življenje ogrožajočo boleznijo glede njihove informiranosti o stanju bolezni in pričakovanih v prihodnosti, ki so del raziskovalnega projekta iLIVE.

Projekt iLIVE je mednarodna prospektivna kohortna raziskava 11 držav o izkušnjah, skrbih in preferencah bolnikov ob koncu življenja. Projekt vključuje vprašalnike za bolnike in svojce ter pol-strukturirane intervjuje in fokusne skupine, v katerih sodelujejo tudi zdravstveni delavci. Prospektivno bolnike in njihove svojce čez mesec dni ponovno spremljamo s ponovljenim vprašalnikom in nato spremljamo bolnika vse do smrti ter ugotavljamo oskrbo ob umiranju in smrti oziroma spremljamo bolnika še šest mesecev v času projekta. V projekt sta vgnedeni dve intervencijski raziskavi, prva v zvezi z uporabo zdravil ob koncu življenja, druga v zvezi s prostovoljstvom v bolnišničnem okolju za podporo bolnikom ob koncu življenja. Zdravstveno oskrbo bolnikov spremljamo tudi z izračunom stroškov v sodelujočih državah. S končnim poročilom želimo ugotoviti, kako bolniki preživljajo zadnje mesece življenja in kako umirajo ter kakšni so učinki obeh intervencij (4). Projekt iLIVE je v okviru razpisa Horizon 2020 podprla Evropska komisija.

METODE

Raziskava je del kohortne raziskave iLIVE, ki vključuje 1229 bolnikov z verjetnim 6-mesečnim pričakovanim življenjem ali manj. Izhodiščni vprašalnik o izkušnjah z oskrbo ter o skrbih in željah (51 vprašanj) vsebuje tudi dve vprašanji o zavedanju bolnikov glede zdravstvenega stanja in o pričakovanem poteku bolezni v prihodnosti. Analizirali smo odgovore na omenjeni vprašanji, da bi ocenili zavedanje bolnikov glede verjetne prognoze njihove bolezni.

Populacija raziskave

Bolniki so sodelovali v projektu iLIVE v 11 državah: Argentini, Islandiji, Nemčiji, na Nizozemskem, na Novi Zelandiji, Sloveniji, Španiji, na Švedskem, v Švici in Združenem kraljestvu. V raziskavo smo povabili bolnike z napredujočo kronično in življenje ogrožajočo boleznijo, ne glede na ustavno obravnavo, s sledečimi vključitvenimi merili: i) starost vsaj 18 let; ii) lečeči zdravnik ne bi bil presenečen, če bi bolnik umrl v naslednjih 6 mesecih (vprašanje presenečenja); iii) prisotnost vsaj enega kazalnika SPICT (*angl.* Supportive and Palliative Care Indicator Tool, 2017, www.SPICT.org.uk); iv) bolnikovo zavedanje, da je bolezen neozdravljiva; v) podpis informiranega soglasja.

Raziskava je potekala v 20 bolnišnicah, sedmih specializiranih paliativnih službah (na domu, v hospicijih) in v osmih domovih starejših občanov. Več podrobnosti o raziskavi je opisanih drugje (4). Raziskava iLIVE se je začela septembra 2020 in še poteka. Predstavljamo nekatere preliminarne delne rezultate.

Vključevanje bolnikov

V sodelujočih ustanovah so vse konsektivno sprejete bolnike na izbranih oddelkih oz. domovih njihovi lečeči zdravniki ocenili glede vključitvenih meril. Bolniki, ki so izpolnjevali vključitvena merila, sta lečeči zdravnik ali medicinska sestra poučila o možnosti sodelovanja v raziskavi. Če se je bolnik strinjal, ga je obiskal raziskovalec, ki ga je ustno in pisno informiral o raziskavi. Bolnik je med drugim prejel tudi pojasnilo, zakaj smo v raziskavo povabili prav njega. Ob tem mu je pojasnil dejstvo, da ima neozdravljivo bolezen. Po dnevu premisleka in priložnosti za vprašanja je bil bolnik povabljen k podpisu informiranega pristanka za sodelovanje v raziskavi.

Zbiranje podatkov

Socio-demografski podatki in klinične značilnosti bolnikov

Po podpisnem informiranem pristanku so bolniki podali socio-demografske podatke, lečeči zdravniki pa podatke o diagnozah, funkcijskem statusu in ciljih zdravstvene obravnave glede

ukrepanja ob poslabšanjih. Bolniki so izpolnili vprašalnik 1 in s tem tudi podali odgovor na dve vprašanji, ki ju predstavljamo v tem prispevku.

Poročanje bolnikov o informiranosti o stanju bolezni in o pričakovanjih glede poteka v prihodnosti

Preučili smo odgovore na dve vprašanji oz. trditvi obsežnega vprašalnika: 1. Dobro razumem svoje zdravstveno stanje (sploh se ne strinjam, ne strinjam se, se niti ne strinjam niti strinjam, strinjam se, zelo se ne strinjam in ne vem). 2. Pričakujem, da se bo moje zdravstveno stanje poslabšalo (popolnoma drži, v večji meri drži, ne vem, v večji meri ne drži, sploh ne drži).

REZULTATI

Značilnosti udeležencev

Od vključenih 1229 bolnikov je bilo 620 žensk, kar je za 1,2 % več kot moških (605) in drugih (4). Bolniki so bili ob vključitvi v povprečju stari 71,3 leta. 74,3 % je imelo napredovalega raka, 7,2 % pljučno bolezen, 6,3 % srčno-žilno bolezen, 3,8 % krhkost zaradi starosti in 3,1 % nevrološko bolezen. Podrobne podatke o udeležencih predstavljamo v Tabeli 1.

Tabela 1. Značilnosti udeležencev in osnovna diagnoza (n = 1229).

	n (%)
Spol	
Ženski	620 (50,4)
Moški	605 (49,2)
Drugo	4 (0,3)
Starost, povprečje (SD)	71,3 (12,3)
Izobrazba – raven	
Osnovna	145 (11,8)
srednja/visoka	601 (48,9)
Univerzitetna	325 (26,4)
Drugo	2 (0,2)
manjka podatek	156
Življenjska situacija	
Sam	317 (25,8)
s svojci	618 (50,3)
v ustanovi	132 (10,7)
Drugo	19 (1,5)
manjka podatek	143 (11,6)
Osnovna diagnoza	
Rak	913 (74,3)
pljučna bolezen	88 (7,2)
srčno-žilna bolezen	78 (6,3)
nevrološka bolezen	38 (3,1)
krhkost zaradi starosti	27 (3,8)
Drugo	47 (3,8)
manjka podatek	38 (3,1)

Poročanje o odgovorih na dvoje vprašanj/trditev

Na trditev »**Dobro razumem svoje zdravstveno stanje.**« so bolniki odgovorili, da se popolnoma strinjajo oz. se strinjajo v skupaj 88,6 %, kar pomeni, da večina bolnikov meni, da so seznanjeni s svojim zdravstvenim stanjem. Da se ne strinjajo oz. se sploh ne strinjajo, je odgovorilo skupaj 6,1 % bolnikov, ki so s tem sporočili, da niso dovolj razumeli oz. ne razumejo svojega zdravstvenega stanja. Bolniki so odgovorili, da se ne morejo niti strinjati niti se ne strinjati oz. so odgovorili z *ne vem* v skupaj 8,5 %. Podatek kaže na delne pomanjkljivosti v razumevanju in zavedanju zdravstvenega stanja (Tabela 2).

Tabela 2. Odgovori udeležencev o razumevanju njihovega zdravstvenega stanja.

Dobro razumem svoje zdravstveno stanje.		
	Veljavni %	Seštevek %
Sploh se ne strinjam.	2,5	6,1
Se ne strinjam.	3,6	
Niti se strinjam niti se ne strinjam.	5,2	5,2
Se strinjam.	32,7	88,6
Popolnoma se strinjam.	52,5	
Ne vem.	3,4	3,4

Na trditev »**Pričakujem, da se bo moje zdravstveno stanje poslabšalo.**« so udeleženci odgovorili pritrdilno, tj. *popolnoma drži* oz. *v večji meri drži* v skupaj 63,1 %.

Nekaj manj kot četrtina, tj. 24,1% bolnikov je izbrala odgovor *ne vem*. Trditvi sploh ne drži oz. v večji meri ne drži so izbrali v skupaj 12,9% (Tabela 3).

Tabela 3. Odgovori udeležencev o pričakovanju, da se bo njihovo zdravstveno stanje poslabšalo.

Pričakujem, da se bo moje zdravstveno stanje poslabšalo.		
	%	Seštevek %
Popolnoma drži.	40,6	63,1
V večji meri drži.	22,4	
Ne vem.	24,1	24,1
V večji meri ne drži.	7,4	12,9
Sploh ne drži.	5,5	

S primerjanjem odgovorov lahko ugotovimo, da od skupaj 88,6 % bolnikov, ki so sporočali, da so dobro razumeli svoje zdravstveno stanje, skoraj 13 % ne pričakuje poslabšanja. Neopredeljenih glede poslabšanja zdravstvenega stanja je dobrih 24 % bolnikov.

RAZPRAVLJANJE

Naši rezultati kažejo na nezanesljivost trditev bolnikov, da so dobro razumeli svoje zdravstveno stanje. Od 88,6 % bolnikov, ki so temu pritrdili, je le 63,1 % bolnikov odgovorilo, da pričakujejo poslabšanje svojega zdravstvenega stanja v prihodnosti.

Rezultat lahko pojasnimo tudi z deležem bolnikov, ki se resnično zavedajo svojega zdravstvenega stanja, a optimistično menijo, da zaradi različnih razlogov, kot je upanje v ozdravitev z alternativnim zdravljenjem, ne bodo utrpeli pričakovanega poslabšanja zdravstvenega stanja.

Bolnikovo zavedanje o prognozi je odvisno tako od bolnikovih lastnosti in stanj, zdravnikovega komuniciranja in tudi vpliva svojcev.

Bolniki z izrazito duševno stisko in čustvenim trpljenjem so se občutno manj pogosto zavedali svoje bolezni in nadaljnjih poslabšanj (1). V omenjeni raziskavi tudi ugotavljajo, da so v skupini s slabšim zavedanjem o prognozi starejši bolniki in bolniki, ki imajo zelo intenzivne, povezane odnose s svojimi bližnjimi. Možna razlaga vpliva intenzivnih odnosov z bližnjimi je, da se bolnik v želji, da bi zaščitil svojega bližnjega, nagiba k zanikanju resničnega stanja svoje bolezni, da bi bližnjega to manj prizadelo. Moški imajo pogosto manj vpogleda v svojo bolezen in se je tudi manj zavedajo kot ženske. Resno bolezen označijo kot ne zelo resno, se o njej ne poučijo in tudi ne poznajo podrobno svojega zdravljenja. Nekateri bolniki uporabijo zanikanje, da se zaščitijo pred stisko, ki lahko nastopi ob koncu življenja. Avtorji zaključijo, da takšnim bolnikom dovolimo »titriranje« realnosti v njihovem tempu, v katerem še lahko prenašajo boleče občutke. Ob koncu življenja je naravno in pričakovano, da se pojavljajo nihanja v razumevanju realne slike zdravstvenega stanja (1).

Prav tako je za zavedanje prognoze pomemben tudi kontekst, v katerem bolnik biva. Ob sprejemu v bolnišnico zaradi zapleta ali poslabšanja bolezni se lahko nenadno pojavi novo upanje in bolnik zavedanje resnosti bolezni potisne v ozadje (1). Po drugi strani pa bivanje na paliativnem oddelku lahko podpre razumevanje in zavedanje o verjetnem poteku in prognozi bolezni oziroma se je bolnik verjetno do sprejema na paliativni oddelek že večkrat pogovarjal s kompetentnimi osebami.

Zelo težko pa je ugotoviti, kaj je zdravnik v resnici povedal in kako je povedal ter predvideti sposobnost bolnika, da integrira težavne informacije. Zdravnik naj bi z bolnikom spregovoril na bolniku razumljiv, odkrit in sočuten način ne le o diagnozi in načrtovanih ukrepih, kar največkrat zdravniki opravijo v svojih pogovorih z bolniki ob koncu življenja. Pogovoril naj bi se tudi o možnih potekih bolezni, ciljih posameznih zdravstvenih ukrepov in tudi o verjetni prognozi. V raziskavah potrjujejo, da je to za številne zdravnike eno najtežjih opravil v kliničnem delu. Mnogi zdravniki menijo, da takšnih pogovorov ni smiselno načeti, ko se bolniki dobro počutijo, in raje počakajo na težje čase, ko nastopijo moteči simptomi ali do časa, ko ni več na voljo primerne zdravljenja (5). Zato je potrebno izobraževanje o veščinah komuniciranja o težavnih temah ob koncu življenja, ki bi moralo nasloviti tudi osebna prepričanja in čustvene stiske zdravnikov (6).

Večino številnih raziskav o bolnikovem zavedanju prognoze so opravili pri bolnikih z rakom. Tudi bolniki v našem vzorcu v večini trpijo za napredujočim rakom. Pravilno so bolniki z rakom napovedali svojo bolezen zlasti v raziskavah v Avstraliji (67 % bolnikov), vzhodni Aziji in Severni Ameriki (60,7 %) v južni Evropi (52,8 %) in Združenem kraljestvu (36,0 %) (7). Pri vrednotenju podatkov pa moramo biti previdni in upoštevati leto objave posameznih zajetih raziskav v sistematičnem pregledu literature, razlike v uporabljenih ocenjevalnih metodah, različne kulture v različnih regijah in drugo.

Izsledki naše raziskave pa bodo bolj jasni, če jih bomo primerjali z drugimi državami, jih obdelali tudi statistično in ob tem upoštevali razlike zaradi vključenosti različnih ustanov. Preučiti želimo predvsem, kakšno je razumevanje pričakovanega poteka bolezni glede na starost, spol, izobrazbo in življenjsko situacijo ter bližino bolnikove smrti.

ZAKLJUČEK

V preliminarni raziskavi smo ugotovili, da bolniki, ki izrazijo prepričanje o dobrem zavedanju in razumevanju svoje napredovale bolezni, včasih še vedno zanikajo pričakovano poslabšanje v prihodnosti. Kljub dejstvu, da se večina bolnikov zaradi mehanizma obrambe pred težavnimi čustvi ne zaveda dejanskega poteka svoje bolezni, se zdi, da je odločilen dejavnik komuniciranje zdravnika z bolnikom. Nenazadnje ni dovolj zgolj pogovor o naravi napredovale kronične bolezni, verjetnem poteku bolezni, ciljih medicinske obravnave in verjetni prognozi, pomembno je tudi preverjanje in potrditev, da je bolnik razumel naša sporočila. Le tako lahko zmanjšamo optimistične in nerealne zaznave iz našega pogovora.

LITERATURA

1. Chochinov HM, Tataryn DJ, Keith WG, Enns M, Lander S. Prognostic awareness and the terminally ill. *Psychosomatics* 2000;41.6: 500–4.
2. Kühne F, Hermann M, Preisler M, Rohrmoser A, Letsch A, Goerling U. Prognostic awareness in advanced disease: a review update and concept analysis. *Front Psychol* 2021;12:629050.
3. Collins A, McLachlan SA, Philip J. Communication about palliative care: A phenomenological study exploring patient views and responses to its discussion. *Palliat Med* 2018;32:133–42.
4. Berivan Y, Allan S, Bakan M, Barnstein-Fonseca P, Berger M, Boughey M, et al. Live well, die well – an inter-rational cohort study on experiences, concerns and preferences of patients in the last phase of life: the research protocol of iLIVE study. *BMJ Open* 2022;12:e057229.
5. Keating NL, Landrum MB, Rogers SO, Baum SK, Virnig BA, Huskamp HA, et al. Physicians factors associated with discussions about end-of-life care. *Cancer* 2010;116:998–1006.
6. Travers A, Taylor V. What are the barriers to initiating end-of-life conversations with patients in the last year of life? *Int J Palliat Care* 2016;22:9.
7. Chen CH, Kuo SC, Tang ST. Current status of accurate prognostic awareness in advanced/terminally ill cancer patients: Systematic review and meta-regression analysis. *Palliat Med* 2017;31:406–18.

MOLEKULARNO SLIKOVNO DIAGNOSTICIRANJE VIABILNOSTI MIOKARDA: ŠE VIABILNO?

MOLECULAR IMAGING OF VIABLE MYOCARDIUM: STILL VIABLE?

LUKA LEŽAIĆ

IZVLEČEK

Napredovalo srčno popuščanje ishemične etiologije je pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti. Molekularne slikovne diagnostične metode imajo v sklopu opredelitve srčnega popuščanja uveljavljeno in pomembno vlogo, saj nam pomagajo opredeliti obseg hiberniranega miokarda, tj. področja znižane ali odsotne krčljivosti, v katerih po revaskularizacijskem posegu pričakujemo izboljšanje funkcije in s tem nižjo umrljivost bolnikov. Molekularne slikovne diagnostične metode imajo v primerjavi z drugimi metodami pri opredelitvi hiberniranega miokarda najvišjo občutljivost. V zadnjem času so ugotovitve metaanaliz retrospektivnih in opazovalnih raziskav glede napovedne vrednosti viabilnega oziroma hiberniranega miokarda za nižjo umrljivost po revaskularizacijskem posegu poskusili potrditi v multicentričnih randomiziranih raziskavah (PARR-2, STICH, REVIVED-BCIS2), ki so vključevale tudi molekularne slikovne diagnostične metode. Negativni izid z izjemo raziskave PARR-2 lahko razložimo s pomanjkljivo zasnovo in izvedbo raziskav. Odgovor glede vloge opredelitve viabilnega oziroma hiberniranega miokarda in molekularnih slikovnih diagnostičnih metod pri zdravljenju bolnikov z napredovalim srčnim popuščanjem ishemične etiologije pričakujemo v nadaljnjih ustrezno zasnovanih randomiziranih raziskavah.

Ključne besede: viabilnost, hiberniran miokard, perfuzijska scintigrafija miokarda, pozitronska emisijska tomografija

ABSTRACT

Advanced heart failure of ischaemic aetiology is an important cause of morbidity and mortality. Molecular imaging methods play an established and important role in the management of heart failure, as they help us to define the extent of hibernated myocardium – areas of reduced or absent contractility in which we expect improvement in function and consequently lower mortality after revascularization. Molecular imaging diagnostic methods are comparatively renowned for the highest sensitivity in the detection of hibernated myocardium. Recently, the findings of the meta-analyses of retrospective and observational studies of predictive levels of viable or hibernated myocardium for lower mortality after revascularization were attempted to be confirmed by several multicentre randomised studies (PARR-2, STICH, REVIVED-BCIS2), which also included molecu-

lar imaging diagnostic methods. The negative outcome with the exception of PARR-2 can be explained by the shortcomings in the design and conduct of these studies. The answer regarding the role of the detection of viable or hibernated myocardium and molecular imaging methods in the treatment of patients with advanced heart failure of ischemic aetiology is expected in future appropriately designed randomized studies.

Keywords: viability, hibernating myocardium, myocardial perfusion scintigraphy, positron emission tomography

UVOD

Napredovalo srčno popuščanje ishemične etiologije (običajno opredeljeno z iztisnim deležem levega prekata 35 % ali manj) je kljub pomembnemu napredku in dostopnosti revaskularizacijskih postopkov še vedno pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti. S prognostičnega vidika ga lahko obravnavamo skupaj z rakavimi boleznimi, saj umrljivost bolnikov s srčnim popuščanjem v petih letih po postavitvi diagnoze dosega kar 50 % (1).

Slikovne diagnostične metode, ki nam pomagajo opredeliti stanje popuščajočega levega prekata in odgovoriti na pomembna vprašanja, ki usmerjajo pristop k zdravljenju, pomembno vplivajo na napoved izida bolnikov. Nuklearnomedicinske oziroma t. i. molekularne slikovne diagnostične metode imajo v sklopu opredelitve srčnega popuščanja uveljavljeno in pomembno vlogo.

VIABILNI MIOKARD

Ishemična bolezen srca je najpogostejši vzrok napredovalega srčnega popuščanja (ishemična kardiomiopatija, IKMP). Pri zagotavljanju čim boljšega izida zdravljenja napredovalega srčnega popuščanja z revaskularizacijo skušamo ugotoviti, ali je miokard v predelu, ki ga prehranjuje žilje, kjer načrtujemo revaskularizacijo, viabilen. Viabilen miokard v enostavnem prevodu pomeni »živ« miokard. Miokard, ki je v mirovanju in med obremenitvijo normalno prekrvavljen in se normalno krči, je seveda »živ«, a razen v posebnih primerih ni klinično pomembna tarča pri zdravljenju srčnega popuščanja ishemične etiologije.

Srčna mišica kot vir energije uporablja različne substrate, običajno proste maščobne kisline, če sta na voljo enostaven sladkor (glukoza) in hormon inzulin, ki omogoča vstop glukoze v srčno mišico, pa tudi slednjega. Poraba se prilagaja okoliščinam in trenutnemu najbolj razpoložljivemu viru.

Običajna klinična manifestacija aterosklerotične koronarne bolezni je angina pectoris, ki je posledica neravnovesja med potrebo po kisiku in dostavo kisika, in se kaže z ishemijo srčne mišice in bolečino (2). V stabilni obliki običajno izzveni v nekaj minutah po prekinitvi obremenitve. Ker kisika ni na voljo v zadostni količini, se presnova preusmeri od aerobne k anaerobni, kar pomeni, da je vir energije anaerobna glikoliza. Ko je ishemija zaradi napredovale koronarne bolezni huda in dolgotrajna, posledice ishemije trajajo dlje. Čeprav se po obremenitvi prekrvavljenost srčne mišice povrne na normalno stopnjo za mirovanje, pa se srčna mišica v predelu ishemije še nekaj časa ne krči normalno, kar imenujemo *stunning* oz. *otrplost* (3). Tudi v tem primeru se presnova srčne mišice preusmeri k anaerobni glikolizi. Krčljivost srčne mišice se ob normalnem krvnem pretoku v mirovanju običajno normalizira v 24 urah.

Če se tovrstne epizode hude ishemije ponavljajo, se kljub normalnemu pretoku krvi v mirovanju krčljivost srčne mišice v predelu ishemije praktično več ne normalizira. Pojav imenujemo

kronični stunning oz. *kronična otrplost* (3). Izboljšanje krčljivosti v predelu kronične otrplosti dosežemo šele z revaskularizacijskim posegom, spremembe pa sledijo z nekajtedenskim zamikom.

Dolgotrajna kronična otrplost (občasno tudi ob napredovanju koronarne bolezni) vodi do naslednje stopnje prilagoditve srčne mišice na hudo ishemijo, t. i. *hiberniranega miokarda* (3). Poleg večje odvisnosti srčne mišice od anaerobne glikolize kot vira energije se z zmanjšanim nastajanjem beljakovin, ki uravnavajo oksidativno presnovo, pričnejo pojavljati tudi strukturne spremembe v srčni mišici – najbolj izrazito na ravni beljakovin, ki omogočajo krčljivost kardiomiocitov. Pretok krvi v mirovanju je v področju hiberniranega miokarda manjši kot v področju kronične otrplosti. Po revaskularizacijskem posegu izboljšanje krčljivosti srčne mišice nastopi postopno, lahko šele 12 mesecev po posegu.

Če je ishemija zelo huda, prekrvitve srčne mišice pa praktično ni, po določenem času (1–6 ur) srčna mišica odmre (miokardni infarkt). Nadomesti jo brazgotina. V področju brazgotine tudi z revaskularizacijo ne dosežemo izboljšanja krčljivosti srčne mišice.

Z izrazom »viabilen« miokard tako običajno mislimo na kronično otrplost in hibernacijo, ki ju poskušamo razlikovati od brazgotine. Jasne meje med posameznimi entitetami ni. Spremembe so zvezne, pri posameznem bolniku pa so lahko hkrati prisotne vse entitete (3,4).

SLIKOVNE DIAGNOSTIČNE METODE PRI OPREDELITVI VIABILNEGA/HIBERNIRANEGA MIOKARDA

Namen slikovnega diagnosticiranja je razlikovanje med kronično otrplostjo, hiberniranim miokardom in brazgotino. Čeprav so entitete funkcionalno primerljive (disfunkcionalni segmenti levega prekata), lahko v nasprotju z brazgotino v prvih dveh primerih pričakujemo, da se bo delovanje srčne mišice po revaskularizaciji izboljšalo. V kliničnem kontekstu sta težavni retrospektivna opredelitev hiberniranega miokarda in retrogradna potrditev. S slikovnimi diagnostičnimi metodami poskušamo z uporabo različnih pristopov ugotoviti obstoječo funkcijsko »rezervo« srčne mišice za izboljšanje delovanja po revaskularizaciji (5).

Prvi pristop je ugotavljanje *krčljivostne rezerve* srčne mišice v področju znižane/odsotne krčljivosti pred infuzijo inotropa (dobutamina) in ob infuziji dobutamina, običajno v nizkem odmerku. Izboljšanje krčljivosti ob infuziji dobutamina je znak viabilnosti miokarda. Slikovni metodi, ki uporabljata ta pristop, sta obremenitvena ultrazvočna preiskava (UZ) in magnetnoresonančno slikanje (MRI) z dobutaminom. Prva je logistično bolj enostavna in ima manj omejitev, medtem ko je druga bolj občutljiva in ponovljiva. Obe tehniki omogočata tudi drug pristop, tj. oceno *prisotnosti brazgotine* v področju znižane/odsotne krčljivosti (UZ z oceno premera miokarda ob koncu diastole, MRI s prikazom t. i. poznega ojačanja signala ob uporabi kontrasta (gadolinija). Za oba pristopa velja, da viabilni oziroma hibernirani miokard prikažeta posredno (3).

Nuklearnomedicinske slikovne metode, ki jih uporabljamo za opredelitev viabilnosti miokarda, sta perfuzijska scintigrafija miokarda in scintigrafija miokarda z deoksiglukoza, označeno s fluorom-18 (^{18}F)FDG). Metodi ocenjujeta prisotnost ohranjene *presnove* srčne mišice.

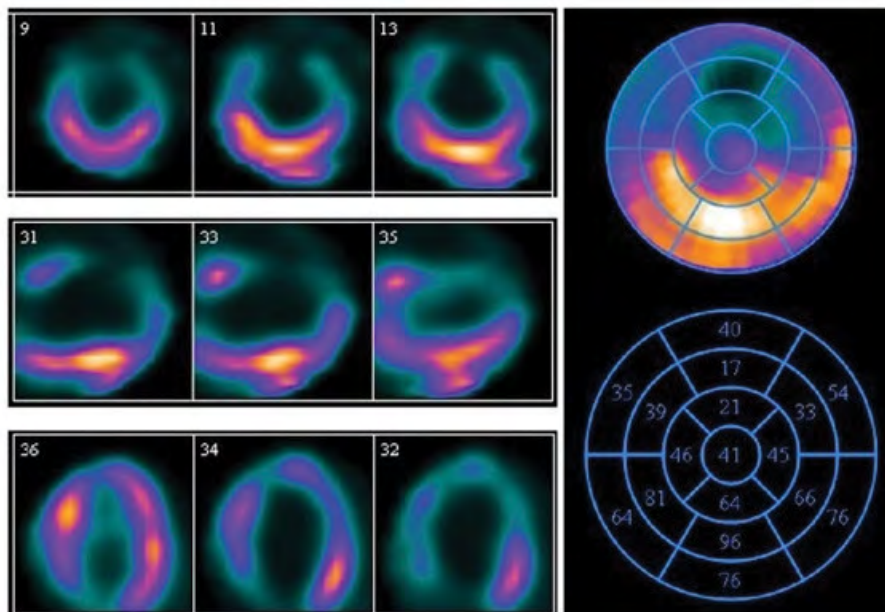
Radiofarmaki, ki jih rutinsko uporabljamo pri perfuzijski scintigrafiji miokarda, ne odražajo zgolj prekrvljenosti srčne mišice, ampak so tudi dobri kazalniki viabilnosti miokarda. Privzem radiofarmaka v viabilnem miokardu odraža dva procesa – področno prekrvlenost in integriteto celičnih membran. Talij-201 (^{201}Tl) je analog kalija in preko celične membrane prehaja

preko Na⁺/K⁺ ATPaze. S tehnecijem-99 (^{99m}Tc) označena radiofarmaka, [^{99m}Tc]sestaMIBI in [^{99m}Tc]tetrofosmin, preko membrane prehajata spontano, a vzdolž elektronegativnega gradienta preko membrane celice in mitohondrijev znotraj celice, ki prav tako zahteva energijo (in s tem integriteto celične membrane) za vzdrževanje.

Pri opredelitvi viabilnosti miokarda uspešno uporabljamo specifično kinetiko ²⁰¹Tl. Običajni protokol vključuje injekcijo ²⁰¹Tl ob maksimalni obremenitvi in takojšnje slikanje. V kardiomiocitih se ²⁰¹Tl kopiči sorazmerno s področno prekrvlenostjo in prikaže področja ishemije kot področja znižanega kopičenja v primerjavi z normalno prekrvlenim miokardom. Po obremenitvi sledi t. i. redistribucija, ko radiofarmak vzpostavlja ravnovesje med koncentracijo v miokardu in krvnem prostoru. Po približno štirih urah slikanje prikaže prekrvlenost v mirovanju – ishemična in normalno prekrvljena področja miokarda zdaj kopičijo praktično enako količino radiofarmaka (reverzibilna ishemija miokarda). Značilnost področij kronične otrplosti in hibernacije je izjemno počasno kopičenje radiofarmaka. Področja, ki so videti neviabilna (močno znižano kopičenje radiofarmaka), pogosto dodatno kopičijo radiofarmak šele po 24 urah, zato v tem času izvajamo dodatno, kasno slikanje (t. i. protokol stres – redistribucija – kasna redistribucija). Redistribucijo in s tem občutljivost preiskave pospešimo, če po štirih urah ponovno vbrizgamo ²⁰¹Tl in opravimo takojšnje slikanje srca (t. i. protokol stres – redistribucija – reinjekcija). Primerljive rezultate dobimo tudi, če radiofarmak vbrižgamo v mirovanju in opravimo le zgodnje (štiri ure po aplikaciji) redistribucijsko slikanje (t. i. protokol mirovanje – redistribucija). Zaradi visoke sevalne obremenitve in slabe kakovosti scintigramov radiofarmaka ne uporabljamo pogosto.

Kinetika s ^{99m}Tc označenih radiofarmakov je drugačna, saj ne opažamo pomembne redistribucije. Kopičenje radiofarmaka v področjih kronične otrplosti in hibernacije ojačamo, če pred injekcijo radiofarmaka v mirovanju damo kratkodélujoči nitrat. Verjetni mehanizem povečanega privzema radiofarmaka je vazodilatacija koronarnega žila in nekoliko povečan pretok krvi. Pri ²⁰¹Tl in s ^{99m}Tc označenih radiofarmakih velja, da ustrezna količina kopičenja radiofarmaka v disfunkcionalnih segmentih miokarda pomeni zadostno količino ohranjenih mišic, da po revaskularizaciji lahko pričakujemo izboljšanje. Pomagamo si s t. i. kvantitativno normalizacijo kopičenja radiofarmaka v miokardu, pri čemer področja z najvišjim kopičenjem v srčni mišici predstavljajo 100 %, področja z nižjim kopičenjem pa ustrezno nižjo vrednost. Tako pri ²⁰¹Tl kot pri s ^{99m}Tc označenih radiofarmakih področja z več kot 50 % maksimalnega kopičenja pomenijo ustrezno količino ohranjene srčne mišice, da je v tem področju smiselno izvesti revaskularizacijo (Slika 1). S ^{99m}Tc označene radiofarmake vsakodnevno rutinsko uporabljamo pri diagnosticiranju ishemične bolezni srca in opredelitvi viabilnosti miokarda. V primerjavi z radiološkimi metodami (UZ, MRI) so scintigrafske metode bolj občutljive (6).

Kljub boljši napovedni vrednosti perfuzijske scintigrafije miokarda glede izboljšanja funkcije po revaskularizaciji še vedno velja, da zgolj na osnovi perfuzije do 50 % viabilnih segmentov ocenimo kot neviabilne (7–9). Ob manjši področni prekrvlenosti je namreč kopičenje radiofarmaka lahko prenizko, količina viabilnega miokarda pa lahko premajhna za zaznavo. Po drugi strani manjše kopičenje perfuzijskega radiofarmaka v segmentu z motnjo krčljivosti lahko kaže na kombinacijo (netransmuralne) brazgotine in ohranjenega miokarda brez kronične otrplosti in/ali hibernacije. V tem primeru se po revaskularizaciji funkcija miokarda ne izboljša.



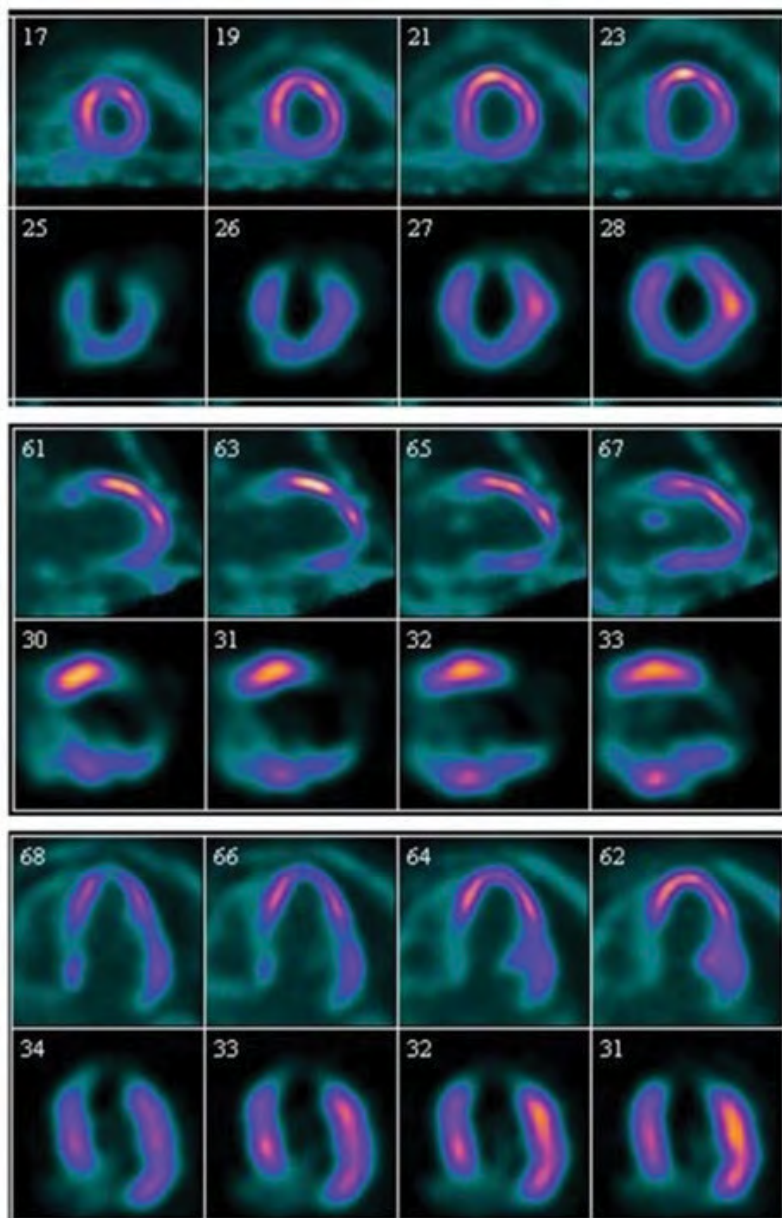
Slika 1. Ocena viabilnosti miokarda s perfuzijsko scintigrafijo miokarda. Miokard levega prekata je prikazan v standardnih oseh (levo, zgornja vrstica – kratka os, srednja vrstica – navpična dolga os, spodnja vrstica – vodoravna dolga os). Kopičenje radiofarmaka (^{99m}Tc -tetrofosmin) je praktično odsotno v poteku večine anteriornega segmenta ter izrazito znižano v področju apeksa, večini anteroseptalnega ter vsaj polovici anterolateralnega segmenta, drugače prikazano tudi na polarni mapi (desno zgoraj) v standardnem 17-segmentnem modelu (centralno – apeks, zgoraj – anteriorni segment, spodaj – inferiorni segment, levo – lateralni, anterolateralni in inferolateralni segment, desno – septalni, anteroseptalni in inferoseptalni segment). Po kvantitativni analizi (desno spodaj) je kopičenje radiofarmaka v opisanih segmentih znižano pod 50 % maksimalnega privzema v miokardu, kar kaže na odsotnost viabilnega miokarda.

V opisanih primerih je bolj natančna metoda scintigrafija miokarda z ^{18}F FDG po protokolu za oceno viabilnosti. Je najbolj občutljiva med slikovnimi metodami določanja viabilnosti in v kombinaciji s perfuzijsko scintigrafijo edina omogoča neposredni prikaz hiberniranega miokarda. Prisotnost kopičenja glukoze (in s tem presnove) je dokaz viabilnosti segmenta miokarda z znižano/odsotno krčljivostjo in prekrvljenostjo. Preiskava zahteva posebno pripravo preiskovanca, saj moramo doseči prednostni privzem glukoze kot presnovnega substrata v miokardu. To dosežemo z oralnim ali intravenskim vnosom glukoze, kar spodbudi endogeno izločanje insulina in s tem privzem glukoze in ^{18}F FDG v srčni mišici. Glede na raven glukoze v krvi moramo pred vbrizganjem ^{18}F FDG pogosto dodati še eksogeni kratkodelujoči insulin. Alternativno lahko uporabimo acipimoks, derivat nikotinske kisline, ki močno zniža raven prostih maščobnih kislin v plazmi, zato kot presnovni substrat miokardu ostane na voljo glukoza.

Pri vrednotenju viabilnosti kopičenje ^{18}F FDG v segmentih z znižano/odsotno krčljivostjo vedno primerjamo s kopičenjem perfuzijskega radiofarmaka v istem področju. Pri tolmačenju so tako možne naslednje kombinacije:

- ujemanje presnove in perfuzije (somerno znižano ali odsotno kopičenje radiofarmaka): prisotnost brazgotine;
- neujemanje presnove in perfuzije (v primerjavi z ^{18}F FDG znižano kopičenje perfuzijskega radiofarmaka): znak hibernacije miokarda (Slika 2);

- inverzno neujemanje presnove in perfuzije (v primerjavi z [^{18}F]FDG zvišano kopičenje perfuzijskega radiofarmaka): ponavljajoča se otrplost in levokračni blok, običajno viabilnost miokarda v tem področju.



Slika 2. Ocena viabilnosti miokarda s perfuzijsko scintigrafijo miokarda in PET s [^{18}F]FDG. Miokard levega prekata je prikazan v standardnih oseh (zgornji vrstici – kratka os, srednji vrstici – navpična dolga os, spodnji vrstici – vodoravna dolga os; v vsaki osi zgornja vrstica predstavlja PET s [^{18}F]FDG, spodnja vrstica perfuzijsko scintigrafijo miokarda v enakih prerezih). Na perfuzijski scintigrafiji miokarda je vidno praktično odsotno kopičenje radiofarmaka ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin) v širšem področju apeksa in polovici sprednje stene levega prekata, kjer je na PET s [^{18}F]FDG vidna jasno prisotna presnova glukoze – neujemanje med perfuzijo in presnovo, scintigrafsko znak hiberniranega miokarda.

DIAGNOSTIČNA VREDNOST SLIKOVNIH DIAGNOSTIČNIH METOD PRI OPREDELITVI VIABILNEGA/HIBERNIRANEGA MIOKARDA

Nuklearnomedicinske slikovne diagnostične metode (perfuzijska scintigrafija miokarda in PET z [^{18}F]FDG) so pri opredelitvi viabilnosti značilno visoko občutljive (90–95 %) in imajo visoko negativno napovedno vrednost (85–90 %), medtem ko so metode, ki za opredelitev viabilnosti miokarda uporabljajo oceno krčljivostne rezerve, manj občutljive (6). MRI je glede občutljivosti in značilnosti uravnotežena preiskava (približno 80 %) (3).

Primerjava perfuzije in presnove je po osnovnem pristopu kvalitativna. Za učinkovito napoved izboljšanja globalne krčljivosti levega prekata (LV) in preživetja po revaskularizaciji je običajno potrebna prepoznava hiberniranega miokarda v obsegu približno 20 % miokarda LV (10). Bolj natančen in ponovljiv je pristop, ki ga je razvila kanadska skupina raziskovalcev (raziskavi PARR-1 in PARR-2) (11,12), ki normalizira področno presnovo glede na področno prekrvavljenost v velikem številu (370) segmentov. Ob natančnem upoštevanju priporočil za revaskularizacijo (ADHERE podraziskava PARR-2) (13) za izboljšanje krčljivosti LV in nižjo umrljivost po revaskularizaciji zadostuje že približno 7 % obsega hiberniranega miokarda LV. Čeprav je tovrstna kvantitativna ocena dokaj kompleksna, je zaradi validacije v raziskavah PARR-1 in PARR-2 že vključena v komercialno dostopno programsko opremo, ki jo uporabljamo v nuklearni kardiologiji.

KLINIČNI POMEN

Ishemična bolezen srca je najpogostejši vzrok srčnega popuščanja. Pri napredovalnem srčnem popuščanju ishemične etiologije celo pri 50 % bolnikov opažamo kronično otrplost ali hibernacijo srčne mišice v področju znižane/odsotne krčljivosti (14). Ob revaskularizaciji miokarda lahko v teh segmentih pričakujemo izboljšanje področne krčljivosti ter s tem izboljšanje globalne krčljivosti levega prekata (15) in verjetno tudi boljše napoved izida bolnikov, čeprav si v literaturi rezultati o tem nasprotujejo (16,17).

Bolniki z napredovalo disfunkcijo levega prekata (izstisni delež < 35 %) imajo visoko operativno umrljivost, a v primeru revaskularizacije viabilnega miokarda zgodovinsko lahko pričakujemo približno za polovico nižjo umrljivost kot pri zdravljenju z zdravili (15). Z revaskularizacijo neviabilnega miokarda ne zmanjšamo letne umrljivosti, ob revaskularizaciji viabilnega miokarda pa je letna umrljivost pomembno nižja kot pri zdravljenju z zdravili (4 % oz. 17 %) (15). Opažanja pretežno retrospektivnih in opazovalnih raziskav ter metaanaliz so poskusili nadgraditi v nprospektivnih multicentričnih raziskavah. Najbolj znana je raziskava, v kateri so pri bolnikih z napredovalim srčnim popuščanjem ishemične etiologije primerjali zdravljenje z zdravili brez dodatka kirurške revaskularizacije in z njim (Surgical Treatment for Ischaemic Heart failure, STICH) (18). Podaljšano sledenje je pokazalo prednost kirurške revaskularizacije pred zdravljenjem zgolj z zdravili, saj se je izkazala z nižjo umrljivostjo zaradi srčno-žilnih dogodkov ter tudi z nižjo splošno umrljivostjo in manjšo potrebo po hospitalizaciji (Surgical Treatment for Ischaemic Heart failure – Extension Study, STICHES) (19). Nekateri vključeni bolniki so pred kirurško revaskularizacijo opravili preiskave za oceno viabilnosti miokarda. Pri tej skupini prisotnost viabilnega miokarda ni napovedala nižje umrljivosti po revaskularizacijskem posegu (20,21), a je povednost rezultatov te raziskave zaradi več dejavnikov vprašljiva. V nasprotju z izhodiščno zastavljenim protokolom ocena viabilnosti ni bila pogoj za vključitev, če je bila opravljena, pa ni bila randomizirana in

je verjetno vplivala na odločitev glede revaskularizacije. Oceno viabilnosti so lahko opravili s perfuzijsko scintigrafijo miokarda (pri čemer je bila sama opredelitev viabilnosti vprašljiva), obremenitvenim UZ ali z obema metodama, ki sta glede diagnostične vrednosti (občutljivost, značilnost) vsaksebi, niso pa uporabili sodobnih slikovnih diagnostičnih metod (MRI, PET s [18 F]FDG). Prav tako nedavno predstavljeni rezultati raziskave REVascularization for Ischemic VEntricular Dysfunction (REVIVED-BCIS2) (22) niso pokazali prednosti perkutane revaskularizacije pred izključno zdravljenjem z zdravili v smislu nižje splošne umrljivosti in manjše potrebe po hospitalizaciji. V raziskavi so za oceno viabilnosti miokarda ponudili štiri različne modalnosti, od katerih so perfuzijsko scintigrafijo miokarda in/ali PET s [18 F]FDG uporabili le pri 5 % bolnikov, medtem ko je bila definicija viabilnosti primerljiva definiciji viabilnosti v raziskavah STICH/STICHES. Pričakujemo še analizo povezave med področjem revaskularizacije in področjem viabilnega miokarda ter opis morebitnega vpliva na izid zdravljenja. Le v raziskavi PARR-2 (PET And Recovery following Revascularization 2) so bolnike z napredovalim srčnim popuščanjem ishemične etiologije pred kirurško revaskularizacijo randomizirali v skupino z uporabo PET s [18 F]FDG in v skupino brez nje v kombinaciji z eno od oblik perfuzijske scintigrafije miokarda (12). Čeprav med skupinama ni bilo razlik glede umrljivosti, akutnega srčno-žilnega dogodka in ponovne hospitalizacije, pa so bile razlike prisotne v podskupini bolnikov, pri katerih so dosledno upoštevali priporočila glede revaskularizacije na podlagi prisotnega hiberniranega miokarda [13]. Dodatno so ugotovili tudi prag obsega hiberniranega miokarda levega prekata za razliko v izidu pri 7 % (23), kot tudi izboljšanje kvalitete življenja (24).

Ugotovitve starejših retrospektivnih in opazovalnih raziskav so med prospektivnimi randomiziranimi raziskavami potrdili le v raziskavi PARR-2, in sicer v podskupini, ki je dosledno upoštevala priporočila glede revaskularizacije. Ugotovitev si lahko razlagamo z uporabo zgolj ene slikovne modalnosti, ki enotno in z visoko občutljivostjo neposredno opredeli in prikaže hibernirani miokard. V vse randomizirane raziskave so s težavo vključili zadostno število bolnikov za doseganje statistične moči. Glede na nedvoumne zaključke metaanaliz starejših raziskav (15) bi sicer pričakovali, da ne glede na uporabljeno slikovnodiagnosticsko modalnost in vprašljivo oziroma neenotno definicijo prisotnosti hiberniranega miokarda robustno napoveduje boljši izid zdravljenja. V vmesnem času je vendarle prišlo do pomembnega napredka v postopkih revaskularizacije, zdravljenja z zdravili in elektrostimulacije, ki hkrati vplivajo na preživetje bolnikov z napredovalim srčnim popuščanjem ishemične etiologije (3).

ZAKLJUČEK

Pomen ocene prisotnosti in obsega hiberniranega miokarda pri načrtovanju zdravljenja bolnikov z napredovalim srčnim popuščanjem ishemične etiologije ni dokončno opredeljen. V multicentričnih randomiziranih raziskavah za zdaj iz različnih razlogov še niso uspeli priti do končnega odgovora. Molekularno slikovno diagnosticiranje (perfuzijska scintigrafija miokarda v povezavi s PET s [18 F]FDG) na podlagi patofiziološkega razumevanja hibernacije intuitivno ponuja optimalno možnost opredelitve umeščenosti in obsega hiberniranega miokarda ter ga glede na obstoječe dokaze uporabljamo premalo. Dokončno potrditev mesta molekularnega slikovnega diagnosticiranja in opredelitve hiberniranega miokarda pri obravnavi bolnikov z napredovalim srčnim popuščanjem ishemične etiologije bodo morda prinesle prihodnje raziskave, v katerih bomo ustrezno randomizirali tudi podskupine bolnikov in uporabljene pristope k zdravljenju.

LITERATURA

1. Johansson I, Dahlström U, Edner M, Näsman P, Rydén L, Norhammar A. Prognostic Implications of Type 2 Diabetes Mellitus in Ischemic and Nonischemic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1404–16.
2. Jensen RV, Hjortbak MV, Bøtker HE. Ischemic Heart Disease: An Update. *Semin Nucl Med* 2020;50:195–207.
3. Ryan M, Morgan H, Chiribiri A, Nagel E, Cleland J, Perera D. Myocardial viability testing: all STICHed up, or about to be REVIVED? *Eur Heart J* 2022;43:118–26.
4. Lim SP, Mc Ardle BA, Beanlands RS, Hessian RC. Myocardial viability: it is still alive. *Semin Nucl Med* 2014;44:358–74.
5. Ryan MJ, Perera D. Identifying and Managing Hibernating Myocardium: What's New and What Remains Unknown? *Curr Heart Fail Rep* 2018;15:214–23.
6. Schinkel AF, Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Ferrari R, Rahimtoola SH. Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. *Curr Probl Cardiol* 2007;32:375–410.
7. Le Guludec D, Lautamäki R, Knuuti J, Bax JJ, Bengel FM; European Council of Nuclear Cardiology. Present and future of clinical cardiovascular PET imaging in Europe--a position statement by the European Council of Nuclear Cardiology (ECNC). *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2008;35:1709–24.
8. DePuey EG, Ghesani M, Schwartz M, Friedman M, Nichols K, Salensky H. Comparative performance of gated perfusion SPECT wall thickening, delayed thallium uptake, and F-18 fluorodeoxyglucose SPECT in detecting myocardial viability. *J Nucl Cardiol* 1999;6:418–28.
9. Althehoefer C, vom Dahl J, Biedermann M, Uebis R, Beilin I, Sheehan F, et al. Significance of defect severity in technetium-99m-MIBI SPECT at rest to assess myocardial viability: comparison with fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 1994;35:569–74.

10. Ling LF, Marwick TH, Flores DR, Jaber WA, Brunken RC, Cerqueira MD, et al. Identification of therapeutic benefit from revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction: inducible ischemia versus hibernating myocardium. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:363–72.
11. Beanlands RS, Ruddy TD, deKemp RA, Iwanochko RM, Coates G, Freeman M, et al, PARR Investigators. Positron emission tomography and recovery following revascularization (PARR-1): the importance of scar and the development of a prediction rule for the degree of recovery of left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1735–43.
12. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, et al, PARR-2 Investigators. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2002–12.
13. Abraham A, Nichol G, Williams KA, Guo A, deKemp RA, Garrard L, et al.; PARR 2 Investigators. 18F-FDG PET imaging of myocardial viability in an experienced center with access to 18F-FDG and integration with clinical management teams: the Ottawa-FIVE substudy of the PARR 2 trial. *J Nucl Med* 2010;51:567–74.
14. Bax JJ, van der Wall EE, Harbinson M. Radionuclide techniques for the assessment of myocardial viability and hibernation. *Heart* 2004;90:Suppl 5:v26–33.
15. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1151–8.
16. Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Cornel JH, Boersma E, Rambaldi R, et al. Improvement of left ventricular ejection fraction, heart failure symptoms and prognosis after revascularization in patients with chronic coronary artery disease and viable myocardium detected by dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:163–9.
17. Samady H, Elefteriades JA, Abbott BG, Mattera JA, McPherson CA, Wackers FJ. Failure to improve left ventricular function after coronary revascularization for ischemic cardiomyopathy is not associated with worse outcome. *Circulation* 1999;100:1298–304.
18. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al, STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607–16.
19. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, et al, STICHES Investigators. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016;374:1511–20.
20. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, et al, STICH Trial Investigators. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1617–25.
21. Panza JA, Ellis AM, Al-Khalidi HR, Holly TA, Berman DS, Oh JK, et al. Myocardial Viability and Long-Term Outcomes in Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2019;381:739–48.
22. Perera D, Clayton T, O’Kane PD, Greenwood JP, Weerackody R, Ryan M, et al, REVIVED-BCIS2 Investigators. Percutaneous Revascularization for Ischemic Left Ventricular Dysfunction. *N Engl J Med* 2022;Aug 27.
23. D’Egidio G, Nichol G, Williams KA, Guo A, Garrard L, de Kemp R, et al, PARR-2 Investigators. Increasing benefit from revascularization is associated with increasing amounts of myocardial hibernation: a substudy of the PARR-2 trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:1060–8.
24. Shukla T, Nichol G, Wells G, de Kemp RA, Davies RA, Haddad H, et al. Does FDG PET-assisted management of patients with left ventricular dysfunction improve quality of life? A substudy of the PARR-2 trial. *Can J Cardiol* 2012;28:54–61.



UPORABA ZDRAVIL V REPRO- DUKTIVNEM OBDOBJU

II.

VPLIV ZDRAVIL NA SPOSOBNOST RAZMNOŽEVANJA

DRUGS INFLUENCE ON REPRODUCTIVE FUNCTION

METODA LIPNIK-ŠTANGELJ

IZVLEČEK

Mnoga zdravila vplivajo na sposobnost razmnoževanja. Učinki so lahko želeni, in v tem primeru terapevtsko uporabni, lahko pa tudi neželeni ali celo toksični. Vsna zdravila, ki delujejo na funkcionalno povezavo med hipotalamusom, hipofizo in gonadami vplivajo tudi na reproduktivno funkcijo; na slednjo pa lahko vplivajo tudi mnoga druga zdravila, po različnih mehanizmi delovanja. Zaradi anatomskih in fizioloških razlik se učinki pri ženskah in moških razlikujejo, dodatno pa je potrebna posebna pozornost pri zdravljenju z zdravili pri ženskah med nosečnostjo in dojenjem, saj lahko zdravila, ki prehajajo placento, vplivajo tudi na plod, kar ima lahko nepovratne posledice. Današnji razvoj zdravil zato poleg vseh ostalih študij zajema tudi raziskave vpliva zdravil na sposobnost razmnoževanja. Pri tem niso izvzeta niti zdravila za napredno zdravljenje, zlasti zdravila za gensko zdravljenje. Pridobljeni podatki so sestavni del Povzetka temeljnih značilnosti zdravila, ki spremlja vsako zdravilo ob vstopu na tržišče. V prispevku so predstavljeni pristopi, s pomočjo katerih ocenjujemo vpliv zdravil na sposobnost razmnoževanja ter pregled najpogostejših zdravil, ki vplivajo na slednje pri ženski in moški populaciji.

Ključne besede: zdravilo, plodnost, sposobnost razmnoževanja.

ABSTRACT

Many drugs affect reproductive function. The effects can be desired, and in this case therapeutically useful, but they can also be unwanted or even toxic. All drugs that affect the functional connection between the hypothalamus, pituitary gland and gonads also affect reproductive function; the latter can also be affected by many other drugs, according to different mechanisms of action. Due to anatomical and physiological differences, the effects in women and men are different, and in addition, special attention is needed when treating women with drugs during pregnancy and lactation, since drugs that cross the placenta can also affect the fetus, which can have irreversible consequences. Today's drug development therefore includes, in addition to all other studies, also research into the effect of drugs on the reproductive function. Not even drugs for advanced treatment, especially gene therapy drugs, are exempt from this. The obtained data are an integral part of the Summary of the product characteristics which accompanies each medicine when it enters the market. The article presents the

UVOD

Proučevanje vpliva zdravil na sposobnost razmnoževanja je sprožila Contergan-ska afera v 60-ih letih prejšnjega stoletja. V zgodovino farmakologije se je zapisala kot 1. velika tragedija, v kateri je uporaba talidomida povzročila rojstvo več tisoč hudo poškodovanih otrok. Zgovorno je, da je šele ta tragedija sprožila obvezno farmakološko-toksikološko testiranje zdravil pred uporabo zdravila pri ljudeh, ki so ga leta 1962 prvi uvedli v Združenih državah Amerike. Do takrat ugotavljanje vpliva zdravil na sposobnost razmnoževanja namreč ni bilo obvezno. Od takrat se zahteve glede testiranja zdravil neprekinjeno dopolnjujejo ter se v razvitem svetu redno usklajujejo s smernicami Mednarodnega sveta za usklajevanje tehničnih zahtev za zdravila za uporabo v humani medicini (ICH) (1).

UGOTAVLJANJE VPLIVA NA SPOSOBNOST RAZMNOŽEVANJA

Zdravila lahko vplivajo na reproduktivno funkcijo pri ženskah in/ali moških, kot tudi na zarodek in plod pri nosečih ženskah. Zaradi potencialno hudih in nepovratnih posledic, ki jih lahko povzroči uporaba zdravil, nas pri zdravilih zanima njihov kakršen koli učinek na sposobnost razmnoževanja. Če gre za neželen učinek, je le-ta ključen za oceno tveganja ob uporabi določenega zdravila. Preveriti ga je potrebno že v pred prvo izpostavljenostjo pri človeku, podatki pa morajo biti dostopni vsem. Informacija o vplivu na sposobnost razmnoževanja je zato navedena v posebnem poglavju Povzetka o temeljnih značilnostih zdravila (SmPC), kot tudi v Navodilih za uporabo za bolnike (1).

Tekom razvoja zdravil je potrebno ugotoviti njihove učinke v naslednjih ločenih obdobjih življenjskega cikla:

- A) obdobje pred spočetjem: v tem obdobju zdravila vplivajo predvsem na reproduktivno funkcijo odraslih osebkov ženskega in moškega spola, razvoj in zorenje spolnih celic, spolno vedenje oz. libido ter samo oploditev;
- B) obdobje od zanositve do implantacije oplojenega jajčeca: v tem času lahko zdravila vplivajo na reproduktivno funkcijo odraslih osebkov ženskega spola, na predimplantacijski razvoj, ter implantacijo oplojenega jajčeca;
- C) sledi obdobje od implantacije oplojenega jajčeca do zaprtja trdega neba pri zarodkih, v katerem zdravila lahko vplivajo na reproduktivno funkcijo pri odraslih osebkih ženskega spola, poleg tega pa tudi na embrionalni razvoj, zlasti na tvorbo glavnih organov;
- D) v obdobju od zapiranja trdega neba do konca nosečnosti je pomemben vpliv zdravil na reproduktivno funkcijo odraslih osebkov ženskega spola ter rast in razvoj ploda, zlasti organov;
- E) v času od rojstva do prenehanja dojenja lahko zdravila vplivajo na sam porod in dojenje, na prilagoditev novorojenčkov na zunajmaternično življenje ter na razvoj in rast pred prenehanjem dojenja;
- F) spremljanje potomcev od prenehanja dojenja do njihove spolne zrelosti je pomembno za ugotavljanje vpliva zdravil na njihov razvoj in rast po prenehanju dojenja, na

njihovo prilagoditev na samostojno življenje, začetek pubertete in doseganje polne spolne funkcije. Zlasti pomembno je spremljanje ženske populacije, saj se lahko škodljivi učinki zdravil, ki jih jemlje nosečnica, izrazijo šele v naslednji generaciji (2-4).

Ta obdobja so običajno vključena v tri sklope nekliničnih *in vivo* študij, ki se izvajajo na različnih živalskih modelih:

1. v študijah fertilnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja do implantacije se odkrivajo škodljivi učinki, ki so posledica jemanja zdravil v času pred in med parjenjem ter do implantacije zarodka (obdobje A in B). Pri ženskih osebkih je potrebno ugotoviti vpliv zdravila na estrogene cikel, tubarni transport, implantacijo in preimplantacijski razvoj zarodka, pri moških osebkih pa vpliv na paritveno vedenje in zorenje spermijev;
2. v študijah vpliva na zarodek in plod se ugotavlja toksične učinke zdravila na brejo samico in na razvoj zarodka in ploda od implantacije do zaprtja trdega neba (obdobje C in D). Pri tem se ocenjuje:
 - povečanje toksičnosti v primerjavi s toksičnostjo pri nebrejih samicah;
 - embrio-fetalno smrtnost;
 - spremembe v rasti in razvoju zarodka in ploda;
3. v študijah vpliva na pre- in postnatalni razvoj, vključno z maternalno funkcijo, je potrebno ugotoviti, ali ima določeno zdravilo toksične učinke na brejo oz. doječo samico ter na razvoj plodu in mladičev od implantacije do konca dojenja (obdobje od C do F). Ker so nekateri toksični učinki zapoznani, se lahko opazovanje mladičev podaljša do njihove spolne zrelosti. Pri tem se ocenjuje:
 - povečanje toksičnosti v primerjavi s toksičnostjo pri nebrejih samicah;
 - pre- in postnatalno smrtnost pri mladičih;
 - spremembe v rasti in razvoju;
 - funkcionalne motnje pri mladičih, vključno s spremembami v obnašanju, spolnem zorenju in razmnoževanju.

Za oceno tveganja ob uporabi zdravila so načeloma potrebni podatki iz vseh zgoraj navedenih obdobj, niz izvedenih študij pa mora zajemati opazovanja v celotnem življenjskem ciklu (tj. od spočetja v eni generaciji do spočetja v naslednji generaciji), kar omogoča odkrivanje takojšnjih in latentnih škodljivih učinkov (2-4). Izjeme so mogoče, kadar določeno obdobje ni pomembno za predvideno populacijo (npr. obdobje od zapiranja trdega neba do konca nosečnosti ni relevantno, če gre za zdravilo, ki ga bo uporabljala samo moška populacija). Študije niso smiselne tudi, kadar neko zdravilo že zaradi svojega mehanizma delovanja toksično vpliva na sposobnost razmnoževanja (npr. genotoksičnost alkilirajočih reagentov) (5).

Pri načrtovanju raziskav in interpretaciji rezultatov je potrebno upoštevati tudi vse rezultate predhodnih farmakoloških in toksikoloških študij in ugotoviti, ali je tveganje toksičnih učinkov na sposobnost razmnoževanja večje, manjše ali enako od drugih toksikoloških manifestacij. Pomembno informacijo vplivu na sposobnost razmnoževanja lahko dajejo tudi rezultati študij toksičnosti po ponavljajočih odmerkih zdravila, zlasti o vplivu na fertilnost pri moških osebkih. Za ekstrapolacijo rezultatov iz živali na človeka je potrebna tudi primerjava farmakokinetičnih podatkov in mehanizmov nastanka toksičnosti.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja so najdaljše v nekliničnem razvoju zdravil, saj zahtevajo opazovanje sprememb v celotnem življenjskem ciklu ene generacije, do spočetja v naslednji generaciji za žensko populacijo (2, 3). Obdobje preskušanja presega desetletje zato

ob avtorizaciji zdravila ti podatki velikokrat niso zadostni, posledično pa morajo biti takšna zdravila izvzeta iz uporabe pri nosečnicah.

VPLIV ZDRAVIL NA REPRODUKTIVNO FUNKCIJO PRI ŽENSKAH

Ženski reprodukativni sistem deluje ciklično in spreminjanje komponent tega cikla ima lahko različne učinke na telo. Najbolj vplivajo na reprodukativni sistem hormoni, ki sodelujejo v funkcionalni povezavi med hipotalamusom, hipofizo in gonadami, ter hormonom podobna zdravila, ki jih lahko tudi terapevtsko uporabljamo bodisi za povečanje ali zmanjšanje reprodukativne sposobnosti. Mednje spadajo estrogeni, progesteron in njegovi sintezni analogi, zdravila, ki spodbujajo ovulacijo in zdravila, ki vplivajo na krčenje maternice.

- **Estrogeni** so najmočnejši ženski spolni hormoni. Vplivajo na sproščanje folikle stimulirajočega hormona (FSH) in luteinizirajočega hormona (LH) in so odgovorni za proliferacijo sluznice endometrija. Pomanjkanje estrogenov je odgovorno za znake menopavze v maternici, materničnem vratu, nožnici in dojkah. V primerih estrogen-ske prevlade nad progesteronom zmanjšujejo reprodukativno sposobnost, saj povzročijo neredne in nepravilne menstruacije in zmanjšujejo libido. Večinoma se uporabljajo za nadomestno zdravljenje, kadar je aktivnost jajčnikov zmanjšana, kot je npr. zdravljenje ženskega hipogonadizma ali blaženje težav zaradi menopavze. Njihova uporaba med nosečnostjo je povezana z okvarami ploda (6, 7).
- **Progesteron in njegovi sintezni analogi** povzročijo preoblikovanje proliferativnega endometrija v sekretorni endometrij. Zavirajo tudi izločanje gonadotropin sproščujočega hormona (GnRH), FSH in LH in preprečujejo zorenje foliklov, ovulacijo ter krčenje maternice. Progesteron podpira implantacijo embrija in vzdrževanje nosečnosti. Kljub temu je njegova priporočena terapevtska uporaba omejena na prvo tromesečje nosečnosti. Najdemo ga tudi v mleku doječih mater, zato njegova uporaba med dojenjem ni priporočljiva. Progesteron in progestini se uporabljajo za širok spekter indikacij, kot so kontracepcija, pa tudi zdravljenje abnormalnih krvavitev iz maternice in zaščita pred hiperplazijo endometrija (8).
- **Zdravila za spodbujanje ovulacije:** v to skupino zdravil spadajo humani horionski gonadotropin, ki podobno kot LH spodbuja razvoj jajčec, lutropin alfa, ki je bil prva rekombinantna oblika LH in klomifen, ki deluje kot modulator receptorjev za estrogen in se lahko uporablja tudi pri zdravljenju hipogonadizma pri moških. Med spodbujevalce ovulacije spada tudi folitropin alfa, ki spodbuja razvoj večih foliklov in je uporaben zlasti pri ženskah, pri katerih je potrebno izzvati superovulacijo v postopkih asistirane reprodukcije. Med nadzorovano stimulacijo jajčnikov lahko pride do prezgodnje ovulacije. Le-to preprečuje cetoreliks, ki zavira učinke gonadotropin sproščujočega hormona in s tem prezgodnje ovulacije (9-13).
- **Zdravila, ki vplivajo na krčenje maternice:** v to skupino zdravil spadajo oksitocin, ki spodbuja gladko mišičje maternice, posebno proti koncu nosečnosti, med porodom in takoj po porodu in ergot alkaloidi (ergometrin, ergonovin), ki povzročijo krčenje mišic maternične stene in materničnega vratu, kar posledično povzroči tudi zmanjšanje krvavitve iz maternice. Terapevtsko uporabnost imajo tudi nekateri sintetski prostaglandini; karboprost npr. stimulira v noseči maternici kontrakcije miometrija, podobne porodnim kontrakcijam ob koncu polne nosečnosti, mifepriston pa povzroči sprostitvev mišic materničnega vratu in s tem odpiranje maternice v pripravi na prekinitvev nosečnosti ali sprožitvev poroda ob koncu nosečnosti (14-17).

Poleg zdravil s terapevtskim učinkom na plodnost je mnogo več zdravil, pri katerih je njihov učinek neželen ali celo toksičen (Tabela 1). Dejstvo je, da obstaja zelo malo podatkov o dolgoročnih učinkih zdravil na plodnost ali rezervo jajčnikov. Vemo, da zdravila, ki zvišujejo raven hormona prolaktina, lahko vplivajo na ovulacijo in zmanjšajo plodnost. Sem spadajo klorpromazin, proklorperazin, haloperidol, risperidon, metoklopramid, metildopa, cimetidin, nekateri starejši anti-depresivi, kot je amitriptilin, selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI) kot sta sertralini ali fluoksetin in številni drugi. Alkilirajoči reagenti, kot je ciklofosfamid, lahko povzročijo zmanjšano rezervo jajčnikov in trajno neplodnost. Zdravila, ki lahko vplivajo na jajčnike, vendar dolgoročno niso dobro raziskana, vključujejo novejša imunosupresiva, kot sta takrolimus in sirolimus (18–20).

VPLIV ZDRAVIL NA ZARODEK IN PLOD

Posebna pozornost pri uporabi zdravil je potrebna v obdobju nosečnosti in med dojenjem, saj lahko nekatera zdravila dosežejo zarodek in/ali plod in povzročijo nepovratno škodo. Popolno izogibanje farmakološkemu zdravljenju v nosečnosti ni mogoče in je lahko nevarno, saj nekatere ženske zanosijo z zdravstvenimi težavami, ki zahtevajo stalno ali občasno zdravljenje, npr. astma, epilepsija, hipertenzija). Med nosečnostjo se lahko razvijejo nove zdravstvene težave, stare pa poslabšajo, npr. migrena ali glavobol, ki zahteva farmakološko zdravljenje. Dejstvo, da se nekatera zdravila dajejo med nosečnostjo, kar lahko škoduje nerojenemu otroku, ostaja zato eden od klasičnih problemov pri zdravljenju. V tabeli 1 je prikazanih nekaj primerov zdravil in njihovih učinkov na reproduktivno funkcijo pri ženskah ter na zarodek in plod, ugotovljenih v različnih eksperimentalnih modelih, ekstrapoliranih na humano populacijo. Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja se namreč iz etičnih razlogov ne izvajajo na človeku, pa tudi podatki nekliničnih študij so velikokrat nepopolni.

Tabela 1. Primeri zdravil z vplivom na reproduktivno funkcijo pri ženskah ter na zarodek in plod.

Skupina	Zdravilo	Vpliv na reprodukcijo	Viri
Imunosupresivi	glukokortikoidi	prezgodnji porod, zaostala intrauterina rast ploda nizka porodna teža novorojenčkov	21
Kemoterapevtiki	alkilirajoči reagenti	zmanjšana rezerva jajčnikov, embriotoksičnost, teratogenost, zaostala intrauterina rast ploda, spontani splav	19
Opioidi	morfin, oksikodon, fentanil	zmanjšano nastajanje spolnih hormonov, motnje ovulacije, nizka porodna teža novorojenčkov	22
Zdravila z vplivom na srce in ožilje	ACE-zaviralci ARB	malformacije ploda, spontani splav malformacije ploda, oligohidramniji	23 24
Protivnetne spojine	NSAIDs	spontani splav, malformacije ploda, oligohidramniji	25
Antidepresivi	SSRI	motnje ovulacije, malformacije ploda (srčne napake, anencefalija, kraniosinostoza, spina bifida, razcepljena ustnica), spontani splav	26 27
Antipsihotiki	tipični antipsihotiki atipični antipsihotiki	sproščanje prolaktina, motnje ovulacije motnje ovulacije, gestacijski diabetes	18 28
Antiepileptiki	valproat fenobarbiton, fenitoin, karbamazepin,	kongenitalne malformacije endokrine motnje, neredne menstruacije, zmanjšan libido	29 30
Antiholesterolmiki	statini	prezgodnji porod, nizka porodna teža novorojenčkov	31
Vitamini	izotretinoin	teratogenost	32
Antikoagulanti	varfarin	teratogenost, spontani splav, mrtvorojenost	33
Protimikrobna zdravila	tetraciklini	embriotoksičnost, teratogenost, toksičen učinek na tvorbo skeleta in zob	34

Legenda: ACE zaviralci - zaviralci angiotenzin-konvertaze; ARB - antagonisti receptorjev za angiotenzin; NSAIDs - nesteroidna protivnetna zdravila; SSRI - inhibitorji selektivnega privzema serotonina.

VPLIV ZDRAVIL NA REPRODUKTIVNO FUNKCIJO PRI MOŠKIH

Zdravila pri moških lahko vplivajo na reproduktivno funkcijo prek mehanizmov, ki vključujejo hormonsko povezavo med hipotalamusom, hipofizo in testisi (HHT), lahko pa tudi na druge načine, v katere hormoni niso vpleteni. Največkrat se omenjajo težave, povezane z zmanjšanjem libida, erektilno disfunkcijo in motnjami ejakulacije, zdravila pa lahko povzročajo tudi druge motnje (35). Najizraziteje vplivajo na reproduktivno funkcijo pri moških zdravila, ki vplivajo na hormonsko povezavo HHT. Mednje sodi humani horionski gonadotropin, ki je tudi terapevtsko uporaben. Stimulira sintezo testosterona in se uporablja za pomoč moškim z nizkim številom semenčic in kriptorhizmom (36).

Na hormonsko ravnovesje vplivajo tudi mnoga druga zdravila, zlasti tista, ki posredujejo neželene učinke prek dopaminskih receptorjev v osrednjem živčevju, npr. antipsihotiki in zaviralci monoaminskih oksidaz. Neželene učinke, povezane z zmanjšanjem libida, erektilno disfunkcijo in motnjami ejakulacije lahko povzročajo tudi zdravila, ki delujejo prek drugih receptorjev (37):

- stimulacija postsinaptičnih serotoninских receptorjev 5-HT_{2A} in 5-HT_{2C} zavira spolno funkcijo, medtem ko stimulacija presinaptičnih avtoreceptorjev 5-HT_{1A} poveča spolno aktivnost in zmanjša izločanje serotonina iz živčnih končičev;
- stimulacija adrenergičnih receptorjev alfa₁ v možganih poveča sposobnost vznburjenosti; na periferiji stimulacija adrenergičnih receptorjev beta₂ izboljša erektilno disfunkcijo;
- blokada histaminskih receptorjev H₁ in muskarinskih receptorjev sproža sedacijo in zavira spolno aktivnost.

Zdravila pa lahko povzročajo tudi druge motnje, kot so zmanjšana gibljivost semenčic, zmanjšana oploditveno sposobnost semenčic, povečana fragmentacijo DNK semenčic, apoptoza semenčic ali spremenjena kakovost sperme. Ugotavljanje vpliva zdravil na spermatogenezo je za razliko od ostalih postopkov preverjanja reproduktivne sposobnosti relativno enostavno in hitro in se lahko dodatno preverja tudi na humani populaciji. V tabeli 2 je prikazanih nekaj primerov zdravil, ki zmanjšujejo reproduktivno sposobnost pri moški populaciji.

ZAKLJUČEK

Mnoga zdravila vplivajo na sposobnost razmnoževanja. Učinki so lahko terapevtsko uporabni, lahko pa tudi neželeni ali celo toksični z nepovratnimi posledicami. Zaradi anatomskih in fizioloških razlik se učinki med spoloma razlikujejo, vplivajo pa lahko tudi na potomstvo. Razvoj zdravil zaradi tega zahteva obsežne in dolgotrajne raziskave vpliva zdravil na reprodukcijo. Pridobljeni podatki raziskav so sestavni del Povzetka temeljnih značilnosti zdravila, kjer pa je potrebna velika pozornost pri interpretaciji informacije, saj pri mnogih zdravilih raziskave niso v celoti izvedene, kar otežuje oceno razmerja med koristjo in tveganjem pri uporabi zdravila.

Tabela 2. Primeri zdravil z vplivom na reproduktivno sposobnost pri moških. Povzeto po (35).

Skupina	Zdravilo	H	A	Vpliv na reprodukcijo
Imunosupresivi	kortikosteroidi	+	+	endokrine motnje
Kemoterapevtiki	ciklofosamid, ciklosporin, sirolimus*, everolimus, hidroksiurea*	+	+	okvare DNK spermijev, zmanjšanje izražanja gena za steroidogene akutne regulatorne beljakovine
Opioidi	morfin*, tramadol*, kodein	+	+	povečano izražanje aromataze, fragmentacija DNK semenčic, izguba libida, zmanjšana steroidogeneza
Anksiolitiki	diazepam*	-	+	spremenjena kakovost sperme, erektilna disfunkcija
Zdravila z vplivom na srce in ožilje	beta1 zaviralci *, zaviralci Ca-kanalov, digoksin, centralno delujoči antihipertenzivi	- - + +	+ + - +	spremenjene semenčice, erektilna disfunkcija, oslABLJena oploditvena sposobnost sperme, erektilna disfunkcija, erektilna disfunkcija
Diuretiki	spironolakton	+	+	erektilna disfunkcija, zmanjšan libido
Nesteroidne protivnetne spojine	NSAIDs*, sulfasalazin	+	+	okvare DNK semenčic, spremenjeni parametri semenčic, zmanjšana steroidogeneza, spremenjeni parametri semenčic, motnje na povezavi HHT
Inhibitorji fosfodiesteraze	kofein, sildenafil, tadalafil	-	+	spremenjena kakovost sperme
Zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa	tamsulozin*	+	+	motnje ejakulacije, spremenjena kakovost sperme
Anti-androgeni	finasterid*, ciproteron*	+	+	spremenjeni parametri semenčic, zmanjšan libido, erektilna disfunkcija, okvare DNK semenčic
Androgeni	testosteron*	+	+	motnje na povezavi HHT, spremenjena kakovost sperme
Antidepresivi	SSRI, MAOI	+	+	spolna disfunkcija, spremenjeni parametri semenčic, fragmentacija DNK semenčic, motnje na povezavi HHT
Antipsihotiki	tipični in nekateri atipični antipsihotiki			motnje na povezavi HHT, hiperprolaktinemija, erektilna disfunkcija, zmanjšan libido
Antiepileptiki	karbamazepin, valproat, fenitoin, levetiracetam	+	+	zmanjšana gibljivost semenčic, zmanjšana steroidogeneza, okvare zarodnih celic
Antihistaminiki	cimetidin	+	+	okvare testisov, zmanjšana steroidogeneza
Antiholesterolerniki	statini	+	+	znižanje testosterona, zmanjšan libido, erektilna disfunkcija
Protimikrobna zdravila	nitrofurantoin*, amoksiklav*, metronidazol*, ornidazol*, tetraciklin*, tuberkulostatiki* (rifampicin, izoniazid, pirazinamid, etambutol)	+ + - - - -	+ + + + + +	toksičnost za testise, spremenjena kakovost sperme, okvare DNK semenčic, motnje na povezavi HHT, zmanjšana gibljivost semenčic, spremenjeni parametri semenčic, fragmentacija DNK semenčic, oslABLJena oploditvena sposobnost sperme, oksidativna okvara celic
Zdravila proti parazitom	niridazol*, klorokvin*	+	+	zmanjšana spermatogeneza, akrosomska reakcija sperme
Protiglivna zdravila	ketokonazol*	+	+	proženje apoptoze semenčic
Antivirotski	ribavirin*, HAART*	+ +	+ +	proženje apoptoze semenčic, toksičnost za testise, zmanjšana steroidogeneza, spremenjeni parametri semenčic

Legenda: * - spremembe so reverzibilne po prekinitvi jemanja zdravila; + označuje DA; - označuje NE; H - raziskave na človeku; A - raziskave na živalih; HHT - hipotalamus-hipofiza-testisi; NSAIDs - nesteroidna protivnetna zdravila; SSRI - selektivni zaviralci privzema serotonina; MAOI - zaviralci monoaminooksidaze; HAART - visoko aktivna protiretrovirusna terapija.

LITERATURA

1. A guideline on summary of product characteristics (SmPC), September 2009. Article 11 of Directive 2001/83/EC. Dosegljivo 15.09.2023 na URL: https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/smpc_guideline_rev2_en_0.pdf.
2. ICH S5 (R3) Guideline on detection of reproductive and developmental toxicity for human pharmaceuticals Step 5, 18 February 2020. EMA/CHMP/ICH/544278/1998. Dosegljivo 15.09.2023 na URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-s5-r3-guideline-detection-reproductive-developmental-toxicity-human-pharmaceuticals-step-5_en.pdf.
3. ICH guideline M3(R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals Step 5, December 2009. EMA/CPMP/ICH/286/1995. Dosegljivo 15.09.2023 na URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-m3r2-non-clinical-safety-studies-conduct-human-clinical-trials-marketing-authorisation_en.pdf.
4. ICH guideline S6 (R1) – preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals Step 5, June 2011. EMA/CHMP/ICH/731268/1998. Dosegljivo 15.09.2023 na URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-s6r1-preclinical-safety-evaluation-biotechnology-derived-pharmaceuticals-step-5_en.pdf.
5. ICH guideline S9 on nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals Step 5, May 2010. EMA/CHMP/ICH/646107/2008. Dosegljivo 15.09.2023 na URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-s9-non-clinical-evaluation-anticancer-pharmaceuticals-step-5_en.pdf.
6. Rižner TL, Romano A. Targeting the formation of estrogens for treatment of hormone dependent diseases-current status. *Front Pharmacol* 2023;14:1155558.
7. Vigneswaran K, Hamoda H. Hormone replacement therapy - Current recommendations. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2022;81:8-21.
8. Carp HJA. Progestogens in luteal support. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2020;42:143-8.
9. Singh R, Kaur S, Yadav S, Bhatia S. Gonadotropins as pharmacological agents in assisted reproductive technology and polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2023;34:194-215.
10. Dhillon S, Keating GM. Lutropin alfa. *Drugs* 2008; 68:1529-40.
11. Wheeler KM, Sharma D, Kavoussi PK, et al. Clomiphene citrate for the treatment of hypogonadism. *Sex Med Rev* 2019;7:272-6.
12. Rinaldi L, Selman H. Profile of follitropin alpha/lutropin alpha combination for the stimulation of follicular development in women with severe luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone deficiency. *Int J Womens Health* 2016;8:169-79.
13. Tur-Kaspa I, Ezcurra D. GnRH antagonist, cetrorelix, for pituitary suppression in modern, patient-friendly assisted reproductive technology. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009;5:1323-36.
14. Kernberg A, Caughey AB. Augmentation of Labor: A Review of Oxytocin Augmentation and Active Management of Labor. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2017;44:593-600.
15. Angarita AM, Berghella V. Evidence-based labor management: third stage of labor (part 5). *Am J Obstet Gynecol MFM* 2022;4:100661.
16. Balki M, Erik-Soussi M, Ramachandran N, Kingdom J, Carvalho JCA. The Contractile Effects of Oxytocin, Ergonovine, and Carboprost and Their Combinations: An in Vitro Study on Human Myometrial Strips. *Anesth Analg* 2015;120:1074-84.

17. Hamburg M, Sharfstein J. Judicial interference with mifepristone. *Science* 2023;80:223.
18. Müller EE, Locatelli V, Cella S, Peñalva A, Novelli A, Cocchi D. Prolactin-lowering and -releasing drugs. Mechanisms of action and therapeutic applications. *Drugs* 1983;25:399-432.
19. Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, Rossi V, De Felici M, Anderson RA, Klinger FG. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum Reprod Update* 2019;25:673-93.
20. Braun M, Young J, Reiner CS, Poster D, Wüthrich RP, Serra AL. Ovarian toxicity from sirolimus. *N Engl J Med* 2012;366:1062-4.
21. Odufalu FD, Long M, Lin K, Mahadevan U; PIANO Investigators from the Crohn's and Colitis Foundation (CCF) Clinical Research Alliance recruited patients for their respective centers for participant enrollment. Exposure to corticosteroids in pregnancy is associated with adverse perinatal outcomes among infants of mothers with inflammatory bowel disease: results from the PIANO registry. *Gut* 2022;71:1766-72.
22. Corsi DJ, Murphy MSQ. The Effects of opioids on female fertility, pregnancy and the breastfeeding mother-infant dyad: A Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2021;128:635-41.
23. Buawangpong N, Teekachunhatean S, Koonrungsomboon N. Adverse pregnancy outcomes associated with first-trimester exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin ii receptor blockers: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacology Research & Amp Perspectives* 2020; 8(5).
24. Wei Q, Zhang L, Duan MF, Wang YM, Huang N, Song CR. Use of angiotensin II receptor blocker during pregnancy: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2021;100:e24304.
25. Antonucci R, Zaffanella M, Puxeddu E, Porcella A, Cuzzolin L, Pilloni MD, Fanos V. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnancy: impact on the fetus and newborn. *Curr Drug Metab* 2012;13:474-90.
26. Sylvester C, Menke M, Gopalan P. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Fertility: Considerations for Couples Trying to Conceive. *Harv Rev Psychiatry* 2019;27:108-18.
27. Anderson KN, Lind JN, Simeone RM, et al. Maternal Use of Specific Antidepressant Medications During Early Pregnancy and the Risk of Selected Birth Defects. *JAMA Psychiatry* 2020;77:1246-55.
28. Galbally M, Snellen M, Power J. Antipsychotic drugs in pregnancy: a review of their maternal and fetal effects. *Ther Adv Drug Saf* 2014;5:100-9.
29. Tomson T, Battino D, Perucca E. Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol* 2019;32:246-52.
30. Antiepileptic drugs in pregnancy. *Drug Ther Bull* 2021;59:99.
31. Chang J, Chen Y, Chen I, Lin W, Chen Y, Lin C. Perinatal Outcomes After Statin Exposure During Pregnancy. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2141321.
32. Isotretinoin Pregnancy and Breastfeeding Warnings. Drugs.com. Last updated on Jan 31, 2023. Dosegljivo 15.09.2023 na URL: <https://www.drugs.com/pregnancy/isotretinoin.html>.
33. Warfarin Pregnancy and Breastfeeding Warnings. Drugs.com, Aug 10, 2023. Dosegljivo 15.09.2023 na URL: <https://www.drugs.com/pregnancy/warfarin.html>.
34. Tetracycline Pregnancy and Breastfeeding Warnings. Drugs.com, Jul 24, 2023. Dosegljivo 15.09.2023 na URL: <https://www.drugs.com/pregnancy/tetracycline.html>.
35. Ajayi AF, Akhigbe RE. The physiology of male reproduction: Impact of drugs and their abuse on male fertility. *Andrologia* 2020;52:e13672.
36. Esteves SC, Achermann APP, Simoni M, Santi D, Casarini L. Male infertility and gonadotropin treatment: What can we learn from real-world data? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2023;86:102310.
37. Just MJ. The influence of atypical antipsychotic drugs on sexual function. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11:1655-61.

UPORABA ZDRAVIL V NOSEČNOSTI

THE USE OF DRUGS DURING PREGNANCY

KSENIJA GERŠAK

IZVLEČEK

Ob rojstvu ima 4–5 % otrok prirojene razvojne nepravilnosti. Njihov nastanek je povezan z genetskimi dejavniki, kronično ali v nosečnosti prodobljeno boleznijo matere in s teratogeni. Teratogeni učinek vodi v prirojene telesne napake ali spremenjeno delovanje organa. Odvisen je od genotipa zarodka, razvojnega obdobja, v katerem učinkuje, ter lastnosti in mehanizmov delovanja posameznega teratogena. Nosečnost vpliva na vsa osnovna farmakokinetična dogajanja v ženskem telesu – na prehod zdravil v krvni sistem ter na njihovo porazdelitev, presnovo in izločanje. Zdravila prehajajo preko posteljice v plod in plodovnico in se v fetomaternalni enoti tudi aktivno biotransformirajo. Predpisujemo jih zaradi zdravljenja osnovne bolezni in zaradi bolezni v nosečnosti. Glavno pravilo je zdraviti s starejšimi, učinkovitimi in dobro poznanimi zdravilnimi učinkovinami. Pri odločitvi nam pomagajo nosečnostne kategorije učinkovin in opisne baze. Pred vsakim predpisovanjem zdravil je potrebno ustrezno strokovno svetovanje, ki ga podpira organizirana teratološka služba.

Ključne besede: teratologija, embriologija, zdravilne učinkovine, nosečnost.

ABSTRACT

At birth, 4 to 5% of infants have congenital abnormalities. The cause of their formation is related to genetic factors, chronic or acquired maternal disease during pregnancy, and teratogens. The teratogenic effect leads to a congenital physical defect or altered organ function. It depends on the embryo's genotype, the developmental period in which it is effective, and the properties and mechanisms of action. Pregnancy affects all essential pharmacokinetic events in the female body: absorption, distribution, metabolism and excretion. Medicines pass through the placenta into the fetus and amniotic sac and are also actively biotransformed in the fetomaternal unit. They are prescribed for treating the underlying disease and diseases that arose during pregnancy. The main rule is to treat with older, effective, well-known active ingredients. The pregnancy drug categories and descriptive databases help us in making the decision. Before each medication prescription, professional advice is required, supported by a dedicated teratology service.

Keywords: teratology, embryology, drugs, pregnancy.

UVOD

Vse do 20. stoletja je veljalo prepričanje, da je maternica varno okolje in razvijajoči plod dobro ščiti pred vsemi zunanjimi vplivi. Avstralski zdravnik Gregg je leta 1941 prvi opisal značilne telesne napake pri otrocih tistih mater, ki so v prvem trimesečju nosečnosti prebolele rdečke (1). V 40. letih je Svetovna zdravstvena organizacija objavila rezultate sledenja novorojenčkov s pomanjkanjem joda in vpliv na njihov kasnejši razvoj (2). Šele tragične posledice jemanja talidomida v 1960. letih (3,4) so privedle do večjega zanimanja in preučevanja škodljivega delovanja okolja in zdravil na plod.

Po podatkih Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema ima ob rojstvu 4–5 % otrok prirojene razvojne nepravilnosti. Vzrok je v 60 % primerov nepojasnen, pri 25 % jih lahko povežemo z različnimi genetskimi dejavniki, v 5 % s kronično ali v nosečnosti prodobljeno boleznijo matere, v 2–3 % pa je vzrok okužba in v enakem deležu teratogeni, predvsem zdravila (5).

Odkrite nepravilnosti nas spodbujajo in silijo k prepoznavanju motenj v embrionalnem razvoju človeka, k iskanju vzrokov in mehanizmov nastanka ter vrednotenju napovedi za kakovost življenja po rojstvu.

TERATOLOGIJA

Teratologija je veda, ki preučuje nastanek in razvoj prirojenih nepravilnosti. Okolje lahko škodljivo deluje na zarodek (embriotoksično delovanje) ali na plod (fetotoksično delovanje). Če je rezultat škodljivega delovanja prirojena telesna napaka ali spremenjeno delovanje organa, govorimo o teratogenem učinku (6,7).

Teratogene lahko razdelimo v 4 osnovne skupine:

1. fizikalni dejavniki (npr. ionizirajoče sevanje, hipertermija);
2. kemijski dejavniki (npr. svinec, metilparaben, dietilstilbestrol);
3. biološki teratogeni (npr. *Toxoplasma gondii*, virus rdečk, *Treponema pallidum*);
4. bolezni matere (npr. sladkorna bolezen).

TERATOGENOST IN UČINEK

Osnovna načela teratogenosti je v 70. letih 20. stoletja opisal James G. Wilson v knjigi *Current Status of Teratology—General Principles and Mechanisms Derived from Animal Studies* (8) in veljajo še danes.

Teratogeni učinek (9) je odvisen od:

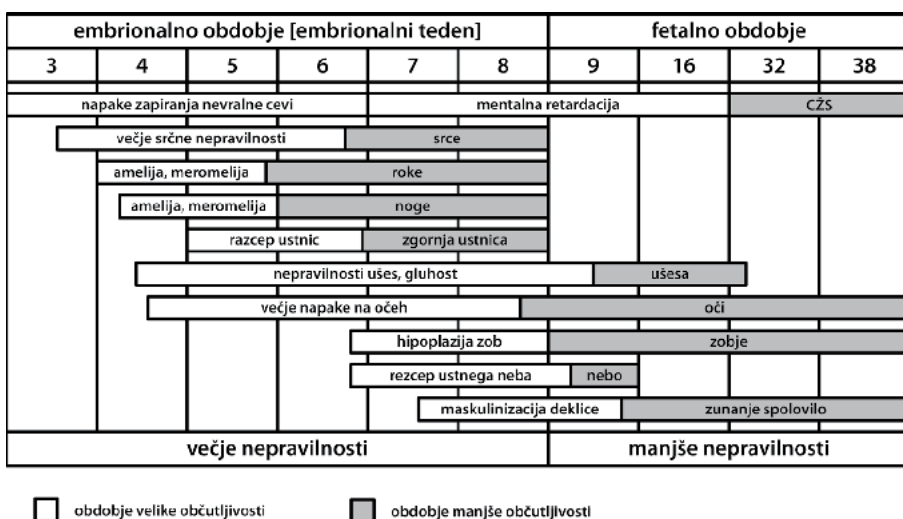
1. genotipa zarodka;
2. razvojnega obdobja, v katerem deluje;
3. lastnosti in mehanizma delovanja teratogena;
4. odmerka zdravila, količine vnesene spojine ali odmerka sevanja.

Isti teratogen lahko sproži različen učinek, ki se pokaže z različnim fenotipom in je neposredno povezan z **genotipom zarodka**. Že več kot 25 let vemo, da je metiltetrafolat reduktaza (MTHFR) ključni encim presnove folatov in homocisteina. V genu za MTHFR poznamo več kot 40 točkovnih mutacij, ki spremenijo encimsko aktivnost. Če je v nosečnosti hkrati prisoten majhen vnos folatov s hrano, zmanjšana aktivnost pri materi vodi v znižane plazemske vrednosti folatov in vitamina B12 ter zvišane vrednosti homocisteina. Temu se lahko pridruži še genotip zarodka

s spremenjeno aktivnostjo MTHFR (10). Posledice so lahko razvojne nepravilnosti (napake v nevralni cevi, srčne napake in razcepi neba), spontani splavi, preeklampsija, abrupcija posteljice in zastoj rasti ploda. Pojavnost ključnih polimorfizmov je populacijsko različna. Nemutiranih homozigotov s popolno aktivnostjo encima MTHFR je v Sloveniji 42 % (10–12).

Med razvojem se občutljivost celic in tkiv na teratogene spreminja. Zato je teratogeno delovanje povezano z **razvojno stopnjo zarodka oz. ploda**. Glede na občutljivost tkiv razlikujemo tri obdobja (13,14):

1. obdobje oploditve in ugnezdenja zarodka v maternično sluznico (prva dva embrionalna tedna),
2. embrionalno obdobje od 3. do 8. embrionalnega tedna (5. do 10. teden nosečnosti),
3. fetalno obdobje od zaključenega 8. embrionalnega tedna do poroda (Slika 1).



Slika 1. Razvojna obdobja in občutljivost tkiv na teratogene (prilagojeno po Moore KL, Persaud TVN (14) in Geršak K, Geršak BM (15)).

V obdobju **oploditve in ugnezdenja** so prehranjevanje zarodka, izmenjava plinov in stik s teratogeni odvisni od difuzije. Na poti skozi jajcevod zarodek dodatno ščiti ovojnica zona pellucida. V dveh dneh po stiku z endometrijem ovojnica degenerira in izgine. Ugnezdenje blastociste poteka peti do šesti dan po oploditvi, osmi do deseti dan pa je potopljena v endometriju (14). Močni teratogeni delujejo citotoksično in uničijo zarodek kot celoto. Če je poškodovanih le nekaj celic, zdrave totipotentne celice nadomestijo propadle. Preživeli zarodek in kasneje plod ne kažeta razvojnih nepravilnosti. Propad zarodka ali popolno regeneracijo opisujemo kot »reakcija vse ali nič«.

Izmenjava snovi med materino krvjo in zarodkom se vzpostavi v **embrionalnem obdobju**. V nastajajočih resicah prihodnje posteljice se pojavijo otočki krvnih celic in prve kapilare. Kapilare se kmalu povežejo z žiljem zarodka. Ob začetku bitja srca v 4. embrionalnem tednu (6. tednu nosečnosti) so obtočila pripravljena na prenos različno velikih molekul in plinov do tarčnih tkiv. Histogenezi sledi nevrulacija in organogeneza. V tem obdobju se oblikujejo zasnove za vse pomembnejše organe in organske sisteme. Zato učinek teratogenov vodi v nastanek večjih razvojnih nepravilnosti (Slika 1) (16,17).

V **fetalnem obdobju** plod predvsem raste. Po intenzivni organogenezi se naprej razvijajo osrednji živčni sistem, oči, ušesa, zobje in zunanje spolovilo (Slika 1) (14). Hkrati posamezni organski sistemi dozorevajo tudi funkcionalno. Teratogeni motijo rast ploda kot celote ali vplivajo na delovanje posameznih organov. Prirojene razvojne napake so lahko povezane tudi z okvarami žilja in motnjami v prehranjevanju posameznih delov telesa ali so posledica nepravilnosti maternične votline ali pomanjkanja plodovnice. Ko resice dokončno oblikujejo posteljico, postane prehajanje snovi odvisno še od transplacentarnega gradienta, starosti posteljice ter presnove in pretoka krvi v njej.

Mehanizmi škodljivega delovanja so odvisni od lastnosti teratogena – povzročijo kromosomske nepravilnosti in nastanek novih mutacij ter motijo sintezo dezoksiribonukleinske kisline. Spremenjeni so delovanje encimov, transport elektronov dihalne verige in zaloge celične energije. Delitev celic je zaradi pomanjkanja prekursorjev in substratov ali prisotnosti antagonistov upočasnjena. Posledice so pospešena ali nepravilna apoptoza, zmanjšana biosinteza, spremenjena celična migracija, mehanska disrupcija tkiv ali organov in karcinogeneza (9,18).

FIZIOLOŠKE SPREMEMBE IN ZDRAVILA

Nosečnost vpliva na vsa osnovna farmakokinetična dogajanja v ženskem telesu – na prehod zdravil v krvni sistem (absorpcija) ter na njihovo porazdelitev (distribucija), presnovo (metabolizem ali biotransformacija) in izločanje (ekskrecija in eliminacija) (19).

V prebavilih prevladujejo fiziološke spremembe, ki zajamejo predvsem motiliteto. V želodcu je čas zadrževanja peroralno zaužitih zdravil daljši za 30–50 %. Daljše zadrževanje v želodčni vsebini sproži sproščanje učinkovin iz farmacevtskih oblik. Predvsem se poveča absorpcija šibkih baz (npr. diazepam). Čas prehoda črevesne vsebine preko tankega črevesa je bistveno podaljšan v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (lahko se podvoji), v prvem trimesečju in po porodu pa je primerljiv z normalnimi fiziološkimi vrednostmi. Naraščajoča koncentracija aldosterona in z njo povezana povečana absorpcija vode in natrija iz črevesne vsebine spremeni konsistenco blata in zmanjša njegov volumen, kar dodatno podaljša čas prehoda preko debelega črevesa. Gibanje mehansko omejuje tudi rastoča maternica.

Tanko črevo je primarno mesto absorpcije večine peroralno zaužitih zdravil. Ker je čas prehoda črevesne vsebine podaljšan, se zamakne začetek njihovega učinkovanja, zato posamezna zdravilna učinkovina kasneje doseže največjo koncentracijo v plazmi (zvečan T_{max} , upočasnjena absorpcija), koncentracija pa je lahko manjša od pričakovane (zmanjšana C_{max} , zmanjšan obseg absorpcije) (20). Posledica je neustrezno plazemsko nihanje zdravilnih učinkovin, ki je opazno predvsem pri zdravilih s kratkim razpolovnim časom (npr. metildopa, salicilna kislina).

Spremenjena je tudi porazdelitev. Celokupne vode je v telesu v povprečju 8 l več, količina zunajcelične tekočine pa se z 20 % poveča na 30 %. Volumen krvi se poveča za 30–50 %, že v prvi tretjini nosečnosti pa se ustrezno zmanjša osmolalnost.

V porazdelitev se vključi nov razdelek, fetomaternalna enota, ki obsega posteljico, plodovnico in plod.

Zdravila prehajajo preko posteljice z enostavno difuzijo, facilitirano difuzijo, aktivnim transportom, pinocitozo in preko prekinitev v medceličnih stikih. V fetomaternalni enoti poteka tudi aktivna biotransformacija.

V začetku drugega trimesečja se pretok krvi skozi ledvice poveča za 50 %, vzporedno z njim pa narašča glomerulna filtracija. Skupaj s spremenjenimi kazalniki dihalne funkcije in delovanjem jetrnih encimov se spremeni tudi izločanje zdravil in njihovih presnovkov.

PREDPISOVANJE ZDRAVIL V NOSEČNOSTI

Zdravje ploda je odvisno od zdravja nosečnice. Namen in potek zdravljenja moramo nosečnici natančno pojasniti in jo pravilno motivirati. Odklanjanje in strah lahko ogrozita njeno zdravje in tudi življenje. Zato so odločitve v rokah dobro informiranih zdravstvenih delavcev.

Zdravila predpisujemo:

1. zaradi zdravljenja osnovne bolezni in
2. zaradi bolezni, ki so nastale v nosečnosti.

Osnovne bolezni, s katerimi ženske vstopajo v nosečnost v reproduktivnem obdobju, so sladkorna bolezen, bolezni obtočil, epilepsija, astma, motnje delovanja ščitnice in alergije. Med boleznimi, ki so nastale v nosečnosti, prevladujejo vnetje sečil in nosečnostna hipertenzija. Po pogostosti jim sledijo slabost in bruhanje, glavoboli, depresija, vnetja dihal, vnetja nožnice, zgaga in srbenje kože.

Glavno pravilo je zdraviti s starejšimi, učinkovitimi in dobro poznanimi zdravili oz. učinkovinami. Če je mogoče, zdravljenje z več zdravili (t. i. politerapijo) zamenjamo z enim zdravilom.

Pri odločitvi nam pomagajo tudi nosečnostne kategorije. Prve je leta 1978 pripravila Švedska, sledile so ZDA, Švica, Nemčija in Avstralija. Evropska skupnost še vedno nima enotne klasifikacije.

Najbolj se je uveljavila ameriška klasifikacija, ki jo je pripravil Urad za prehrano in zdravila (*angl.* Food and Drug Administration, FDA) in obsega 5 kategorij. V Sloveniji smo kategorije FDA (A, B, C, D in X) dodali Registru zdravil kot samostojno poglavje *Predpisovanje zdravil v nosečnosti* (21). Seznam smo z vsako novo izdajo redno posodabljali do vključno leta 2010, ko je izšel zadnji Register kot e-knjiga.

Poleg kategorij na področju klasifikacije zdravil uporabljamo tudi opisne baze. Podatkovne zbirke nudijo podrobne opise učinkovanja in pojasnjujejo farmakokinetična dogajanja ter se stalno kritično obnavljajo in dopolnjujejo z novimi znanji, ki so dostopna na svetovnem spletu. Iskanje je počasno, zato ima v vsakdanji klinični praksi prednost enostaven in hiter sistem kategorij.

ZAKLJUČEK

Še vedno prevladuje prepričanje, da zdravila škodijo zarodku, plodu in dojenčku. Marsikatera nosečnica zaradi strahu ne jemlje predpisanih zdravil, a veliko lažje posega po različnih prehranskih dopolnilih in »bioidentičnih zdravilih«. Zato se perinatologi organizirano zavzemamo za večje ozaveščanje žensk in njihovih partnerjev ter ustvarjamo pogoje za dostopno svetovanje pred nosečnostjo, med nosečnostjo in med dojenjem.

V svetu Evropskega združenja za ginekologijo in porodništvo (*angl.* European Board and College of Obstetrics and Gynaecology, EBCOG) smo pripravili skupno stališče in ga predstavili Evropskemu parlamentu. V vseh državah Evropske skupnosti želimo ustvariti ustrezno pravno podlago za svetovanje in dostopnost do informacij ter pripraviti centralno opisno bazo zdravil oz. zdravilnih učinkovin (22).

LITERATURA

1. Gregg N. Congenital Cataract following German Measles in the Mother. *Transactions of the Ophthalmological Society of Australia* 1941;3:35–46.
2. World Health Organization. Study-group on endemic goitre; final report. *Bull World Health Organ* 1953;92:293–301.
3. McBride WG. Thalidomide and Congenital Abnormalities. Letter to the Editor. *Lancet* 1961;2: 1358.
4. Lenz W, Knapp K. Thalidomide embryopathy. *Arch Environ Health* 1962;5:100–5.
5. National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities. Data & Statistics on Birth Defects, 28 June 2023. Atlanta: CDC, 2023. Dosegljivo 10.09.2023 na URL: www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/data.html.
6. Simpson JL. Principles in teratology. In: Simpson JL, Golbus MS, eds. *Genetics in Obstetrics & Gynecology*. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p. 241–91.
7. Koren G. *Maternal-fetal Toxicology, a Clinician's Guide*. New York: Marcel Dekker; 2001. p. 1–831.
8. Wilson JG. Current status of teratology - General principles and mechanisms derived from animal studies. In: *Handbook of teratology*. New York: Plenum Press; 1977. p. 1–47.
9. Finnell RH. Teratology: general considerations and principles. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:S337–42.
10. Vidmar M, Grželj J, Geršak K, Mlinarič-Raščan I. Spremenjena aktivnost encima 5,10-metilentetrahidrofolat reduktaze (MTHFR) kot dejavnik tveganja za številne bolezni. *Zdrav Vestn* 2016;85:324–37.
11. Karas Kuželički N, Šmid A, Vidmar Golja M, Kek T, Geršak B, Mazič U, Mlinarič-Raščan I, Geršak K. A Common Polymorphism in the MTHFD1 Gene Is a Modulator of Risk of Congenital Heart Disease. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022;9:166.
12. Vidmar Golja M, Šmid A, Karas Kuželički N, Trontelj J, Geršak K, Mlinarič-Raščan I. Folate Insufficiency Due to MTHFR Deficiency Is Bypassed by 5-Methyltetrahydrofolate. *J Clin Med* 2020;9:2836.
13. Simpson JL. Principles in teratology. In: Simpson JL, Golbus MS, eds. *Genetics in Obstetrics & Gynecology*. Philadelphia: Saunders; 1992. p. 241–91.
14. Moore KL, Persaud TVN. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. Philadelphia: Saunders; 1998. p. 1–563.
15. Geršak K, Geršak BM. Prirojene razvojne nepravilnosti. *Farmacevtski Vestnik* 2008;59:212–6.
16. Twining P, McHugo JM, Pilling DW. *Textbook of foetal abnormalities*. London: Churchill Livingstone; 2000. p. 1–572.
17. Cochard LR. *Netter's atlas of human embryology*. Teterboro: Icon Learning System; 2002. p. 1–50.
18. Geršak K, Geršak BM. Mehanizmi nastanka razvojnih nepravilnosti. V: Tul M, ur. *Ultrazvočna šola - pregled ploda in nosečnice v drugem trimesečju*. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Združenje za perinatalno medicino; 2014. p. 60–2.
19. Geršak K. Zdravila in prehrana v nosečnosti. In: Novak Antolič Ž, Kogovšek K, Rotovnik Kozjek N, Mlakar-Mastnak D, eds. *Ljubljana: Center za razvoj poučevanja, Medicinska fakulteta*; 2015. p. 105–11.
20. Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol* 2014;5:65/1–65/13.
21. Poljšak M, Geršak K, Antolič R, Novak-Aantolič Ž, Antolič G. Predpisovanje zdravil v nosečnosti. V: Pečar-Čad S, ur. *Register zdravil R Slovenije X*. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; Agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke; Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2007.
22. Van Calsteren K, Gersak K, Sundseth H, Klingmann I, Dewulf L, Van Assche A, Mahmood T. Position Statement from the European Board and College of Obstetrics & Gynaecology (EBCOG) : The use of medicines during pregnancy: call for action. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;201:211–4.

ZASTRUPITVE Z ZDRAVILI MED NOSEČNOSTJO

MEDICATION POISONING DURING PREGNANCY

MIRAN BRVAR

IZVLEČEK

Akutne zastrupitev z zdravili med nosečnostjo lahko predstavljajo pomembno tveganje tako za nosečnico kot za plod. V sklopu 24-urne toksikološke konzultativne službe Centra za klinično toksikologijo in farmakologijo UKCL smo v zadnjih 4 letih (2019–2022) obravnavali 14 nosečnic, ki so se zastrupile (1 % obravnavanih žensk v rodni dobi). Izmed njih sta se le dve zastrupili z zdravili (bromazepam, paroksetin, olanzapin, lorazepam in nitrazepam), ostale pa s kemikalijami. Akutne zastrupitve z zdravili verjetno ne povzročijo prirojenih malformacij ploda, saj so teratogeni učinki zdravil povezani predvsem s kroničnim uživanjem zdravil, npr. nekaterih antiepileptikov. Po drugi strani pa lahko akutne zastrupitve z zdravili povzročijo prezgodnji porod, npr. zastrupitev s paracetamolom v prvem trimesečju nosečnosti. Zdravljenje zastrupitev se pri nosečnicah ne razlikuje od zdravljenja pri ostalih. Uporabimo namreč lahko vse vrste antidotov, a jih moramo odmerjati bolj previdno. V primeru življenjsko ogrožajočih zastrupitev lahko nosečnicam izperemo želodec in damo aktivno oglje. Ker večina akutnih zastrupitev med nosečnostjo ne povzroča težav, kratkotrajne zastrupitve pa ne predstavljajo pomembnega tveganja za plod, akutne zastrupitve z zdravili niso indikacija za prekinitve nosečnosti.

Ključne besede: zastrupitve, zdravila, nosečnost.

Abstract

An acute overdose of medication during pregnancy can pose a risk to both the pregnant woman and the fetus. As part of the 24-hour toxicology consultative service of the Center for clinical toxicology and pharmacology at UKCL, we have dealt with 14 pregnant women who were poisoned in the last 4 years (2019 - 2022), which is 1% of the treated women of childbearing age. Only two of them were exposed to medications (bromazepam, paroxetine, olanzapine, lorazepam, and nitrazepam), while the rest were exposed to chemicals. Acute poisoning from medications likely doesn't lead to congenital abnormalities in the fetus. Teratogenic effects primarily arise from prolonged use of certain medications, such as some antiepileptics. Conversely, an acute medication poisoning can result in premature births, as seen with paracetamol exposure in the first trimester of pregnancy. Treatment of poisoned pregnant women does not differ from the treatment of other poisoned individuals. We can use all types of antidotes, but they must be dosed with even greater

caution. In cases of life-threatening poisonings involving pregnant women, gastric lavage can be performed, and activated charcoal administered. Most acute poisonings during pregnancy do not cause problems, and short-term poisonings do not pose a significant risk to the fetus, hence they are not an indication for terminating the pregnancy.

Keywords: poisoning, medication, pregnancy.

UVOD

Čeprav je nosečnost veselo obdobje, 3–5 % nosečnic vseeno doživi epizodo velike depresije, dodatnih 5–6 % pa ima med nosečnostjo ali po porodu blažje depresivne simptome (1). Dejavniki tveganja, ki povečajo verjetnost depresije med nosečnostjo, vključujejo nepričakovano nosečnost, mešane občutke o nosečnosti, pomanjkanje podpore bližnjih, težave v partnerskem odnosu, neprijetne življenjske dogodke in stalne stresne situacije, kot so denarne težave.

Med najbolj tragičnimi posledicami depresije je samomor. Čeprav približno 20 % nosečnic z duševno boleznijo razmišlja o samomoru, so primeri samomora ali poskusi samomora med nosečnicami zelo redki. Dejansko je med nosečnostjo s samomorom povezanih samo 1–5 % smrti. Najpogostejši način poskusa samomora in izvedenega samomora med nosečnostjo in v poporodnem obdobju je zaužitje zdravil (1).

POGOSTOST ZASTRUPITEV V NOSEČNOSTI

Vsako leto centri za zastrupitve v Združenih državah Amerike (ZDA) obravnavajo približno 7000 nosečnic, ki so bile izpostavljene škodljivim snovem, tj. 2 % vseh zastrupljenih žensk v rodnem obdobju. Od 7000 zastrupljenih nosečnic dve nosečnici umre. V ZDA se nosečnice najpogosteje zastrupijo z analgetiki (1).

V Sloveniji natančnih in točnih podatkov o številu zastrupitev z zdravili med nosečnicami nimamo. V okviru 24-urne toksikološke konzultativne službe Centra za klinično toksikologijo in farmakologijo UKCL smo v obdobju 2019–2022 obravnavali skupaj 6854 zastrupitev, od tega 3370 (49 %) pri ženskah, med katerimi je bilo 1129 žensk (17 %) v rodni dobi oziroma v starosti 18–50 let. Med slednjimi je bilo v tem obdobju 14 nosečnic, kar je približno 1 % vseh obravnavanih žensk v rodni dobi.

V nadaljevanju predstavljamo nosečnice, ki smo jih v zadnjih štirih letih zaradi zastrupitve z zdravili obravnavali v sklopu 24-urne toksikološke službe:

- 34-letna nosečnica je v samomorilne namene zaužila tablete bromazepama in paroksetina. Ob zastrupitvi je bila somnolentna, flumazenila ni prejela;
- 19-letna nosečnica je po pomoti popila mleko z raztopljenimi zdravili (olanzapin, lorazepam, nitrazepam), namenjeno sorodniku s shizofrenijo. Postala je somnolentna, drugih težav ni imela. Antidota ni prejela.

Ostale nosečnice, obravnavane v sklopu 24-urne toksikološke konzultativne službe, so bile izpostavljene kemikalijam:

- 20-letna nosečnica je v samomorilne namene popila čistilo za stranišče, ki ni bilo jedko;
- 30-letna nosečnica je po pomoti popila detergent in ni imela težav;
- 35-letna nosečnica je po pomoti popila razkužilo za roke in ni imela težav;

- 27-letna nosečnica v 32. tednu nosečnosti je čistila stranišče s solno kislino in ob tem vdihovala njene hlapce; pričelo jo je dušiti in je zaradi bronhospazma prejela kisik in salbutamol;
- 26-letna nosečnica je bila 15 minut izpostavljena dimnim plinom v požaru, raven karboksihemoglobina je bila 3,5 %;
- 30-letna nosečnica v 24. tednu nosečnosti je na plinskem gorilniku v kleti kuhala ocvirke ter postala somnolentna, vrtoglava in tahikardna. V krvi je imela 23 % karboksihemoglobina. Zdravljenje smo pričeli s 100-odstotnim kisikom preko maske z rezervoarjem, nato smo zdravljenje nadaljevali s 100-odstotnim kisikom pri tlaku 3 atmosfere v hiperbarični komori na Medicinski fakulteti v Ljubljani. Nosečnico je pregledal ginekolog. Plod je bil vitalno in morfološko v redu.

Tri nosečnice so bile v stiku s strupenimi živalmi – 23-letnico je pičil škorpion, dve 28-letni nosečnici pa je ugriznil rumeni pajek. Vse so utrpele le lokalno bolečino in rdečino kože.

Tri nosečnice so bile izpostavljene strupenim rastlinam. 19-letna nosečnica je prišla na pregled v urgentno ambulantno zaradi suma na zastrupitev s strupenimi rdečimi plodovi oziroma jagodami, imela je drisko in je tudi večkrat bruhalo, a je verjetno šlo le za okužbo. 39-letna nosečnica je pojedla s fungicidom poškropljeno zelenjavo in ni imela težav. Bila je zelo zaskrbljena, a zdravljenja ni potrebovala. 30-letna nosečnica v 37. tednu nosečnosti je poiskala zdravniško pomoč po stiku z rdečo papriko, ki je povzročila žarenje in bolečino na koži. Sve-tovali smo ji samo hlajenje.

V obdobju 2019–2022 smo na Internistični prvi pomoči (IPP) ter v CKTF in na Kliničnem oddelku za intenzivno interno medicino (KOIIM) zaradi zastrupitev zdravili skupaj 2728 posameznikov, od tega 1049 žensk (38 %). Med ženskami, starimi 18–50 let, je bilo zastrupljenih 643 (24 %). V omenjenem obdobju smo na Internistični prvi pomoči (IPP) obravnavali samo dve nosečnici, ki sta bili izpostavljeni plinu in ne zdravilom. 30-letno nosečnico v 24. tednu nosečnosti, ki se je zastrupila s CO, smo že omenili. Druga, 24-letna nosečnica v 10. tednu nosečnosti pa je bila krajši čas izpostavljena dimu zaradi požara v stanovanju, a smo kljub glavobolu in oslabelosti izmerili raven karboksihemoglobina le 2,3 %, zato se za zdravljenje s 100-odstotnim kisikom nismo odločili. Zastrupljene nosečnice predstavljajo le 0,07 % vseh zastrupljenih odraslih bolnikov v obravnavi na Interni kliniki UKCL. Podatkov za Ginekološko kliniko UKCL žal nimamo.

ZASTRUPITVE Z ZDRAVILI

Akutne zastrupitve z enkratnim zaužitjem ksenobiotikov verjetno ne povzročijo prirojenih napak pri plodu (2). Teratogeni učinki zdravil so lahko posledica dolgotrajnega uživanja določenih zdravil, kot so nekateri antiepileptiki (1). Po drugi strani pa akutne zastrupitve z zdravili lahko privedejo do prezgodnjih porodov ali splavov. Na primer, zastrupitev s paracetamolom v prvem trimesečju poveča tveganje za spontani splav, kar bi lahko nakazovalo teratogeni učinek paracetamola (3).

Ugotavljanje teratogenosti zdravil pri akutnih zastrupitvah je zapleteno, saj so zastrupitve nosečnic z določenimi zdravili redke, teratogenosti zdravil pa ne moremo ugotoviti le na podlagi posameznih primerov (1). Od vseh plodov ima 3–6 % prirojene nepravilnosti. Ko gre za redke primere akutnih zastrupitev z določenimi zdravili med nosečnostjo, je težko trditi, da je nepravilnost ploda posledica prav te kratkotrajne izpostavljenosti zdravilu. Večina zastrupitev med nosečnostjo namreč ne povzroča težav, zato kratkotrajne zastrupitve ne

predstavljajo pomembnega tveganja za plod. Smernice ne vključujejo prekinitev nosečnosti zaradi enkratne zastrupitve z zdravili, saj je malo verjetno, da bi se zaradi majhnega tveganja za teratogenost po akutni zastrupitvi dejansko odločili za prekinitev nosečnosti (1).

ZDRAVLJENJE ZASTRUPITEV V NOSEČNOSTI

Med nosečnostjo lahko vsako stanje, ki povzroči resno presnovno ali hemodinamsko motnjo, potencialno škoduje razvijajočemu se plodu. Pri zdravljenju akutno zastrupljenih nosečnic moramo upoštevati predvsem splošna načela zdravljenja zastrupitev ter zagotoviti prosto dihalno pot, primerno oksigenacijo in hemodinamsko stabilnost.

Izpiranje želodca pri zastrupljenih nosečnicah ni kontraindicirano, a moramo upoštevati standardne postopke in predvsem pravilno zavarovati dihalno pot. Aktivno oglje je primerno tudi za nosečnice, prav tako izpiranje črevesa s sredstvi, kot je polietilenglikol.

Kliničnih raziskav o uporabi antidotov pri akutnih zastrupitvah med nosečnostjo za zdaj ni. Ker tudi ni poročil o negativnih učinkih ali škodljivosti antidotov pri nosečnicah, lahko nosečnice zdravimo z antidoti, če je potrebno zaradi poteka zastrupitve. Na drugi strani so poročila o primerih, ko je bilo opuščanje zdravljenja z določenim antidotom, kot je desferoksamin, usodno za nosečnico in za plod (1).

Neželeni učinki zdravil in kemikalij med nosečnostjo so odvisni od odmerka in časovnega obdobja izpostavljenosti, zato se za prekinitev nosečnosti ne odločamo zgolj na podlagi informacije o izpostavljenosti zdravilu, ki ni priporočljivo za nosečnice.

Zastrupitev s paracetamolom

Paracetamol je med nosečnicami najpogosteje uporabljeno zdravilo za lajšanje bolečin in zniževanje povišane telesne temperature ter hkrati eno izmed zdravil, s katerimi se nosečnice najpogosteje zastrupijo (1). Rezultati raziskav o zastrupitvah s paracetamolom v vseh trimesečjih nosečnosti so pokazali, da lahko nosečnica in plod ob ustreznem zdravljenju preživita zastrupitev povsem brez posledic. Če nosečnica pokaže znake hepatotoksičnosti zaradi zastrupitve s paracetamolom, je zmerna verjetnost, da bodo podobne posledice prisotne tudi pri plodu (1). Pri nosečnici lahko jetrna okvara zaradi zastrupitve s paracetamolom pomeni večjo verjetnost prezgodnjega poroda.

Nosečnico, zastrupljeno s paracetamolom, zdravimo z N-acetilcisteinom. Zdravljenje z N-acetilcisteinom je sicer namenjeno predvsem zdravljenju matere, a moramo upoštevati, da zamuda pri zdravljenju z N-acetilcisteinom lahko poveča tveganje toksičnih učinkov paracetamola na plod.

Zastrupitev s pripravki železa

Pri zastrupitvi s pripravki železa ima nosečnica bolj izražene znake zastrupitve kot plod, saj posteljica ob zastrupitvi zavira prehod večjih količin železa v plod. Zabeleženi so primeri, ko je nosečnica zaradi zastrupitve z železom umrla, rojeni otrok pa je preživel povsem brez posledic. Prav tako obstajajo poročila o uspešno zdravljenih nosečnicah, ki so bile zastrupljene z železom in so imele znake zastrupitve ter povišane serumske koncentracije železa, a so ob zdravljenju s kelatorjem desferoksaminom rodile normalne otroke. Zdravljenje z desferoksaminom pri nosečnicah ni pokazalo neugodnih vplivov na plod, saj desferoksamin prehaja skozi posteljico v zanemarljivih količinah. Pri zastrupitvah z železom je priporočljivo izpiranje črevesa, ker se železo ne veže na aktivno oglje (1).

Zastrupitve z benzodiazepini

Zastrupitve z benzodiazepini in njim podobnimi zdravili, kot je zolpidem, lahko privedejo do izgube zavesti in hipoventilacije ter povzročijo hipoksijo. Ker lahko hipoksija povzroči hipoksične poškodbe ploda, moramo nosečnice zdraviti s kisikom in flumazenilom. V nujnih primerih uporaba flumazenila med nosečnostjo in dojenjem ni kontraindicirana, a flumazenil med nosečnostjo uporabljamo le, če koristi pretehtajo potencialna tveganja za plod. Zdravljenje s flumazenilom pričnemo z nizkim odmerkom, na primer 0,1 mg, ki ga nato prilagajamo glede na želeni učinek ter glede na ustrezno dihanje in oksigenacijo nosečnice. Cilj zdravljenja s flumazenilom ni popolna zbujenost nosečnice, ampak le ustrezno dihanje in oksigenacija.

Upoštevati moramo, da lahko flumazenil pri nosečnicah, ki so odvisne od benzodiazepinov, sproži odtegnitvene simptome. Poleg tega flumazenil prehaja skozi posteljico in vpliva na plod, pri čemer je njegov učinek na plod lahko daljši, morda zaradi večje občutljivosti ali posebnosti farmakokinetike pri plodu (4,5).

Zastrupitve z opiodi

Zastrupitev nosečnic z opiodi povzroči nezavest, hipotenzijo in depresijo dihanja s hipoventilacijo ter hipoksijo nosečnice in ploda. Pri nosečnicah, zastrupljenih z opiodi, ravnamo podobno kot pri ostalih zastrupljenih, saj lahko odpoved dihanja in hipoksija ogrožita plod. Ker lahko odtegnitev od opiodov z naloksonom neugodno vpliva na nosečnost in plod, ga moramo odmerjati zelo previdno in odmerek titrirati z majhnimi odmerki do željenega učinka.

V ZDA sta povečano predpisovanje opiodnih analgetikov ter povečanje uporabe heroina in močnih sintetičnih opiodov, kot je fentanil, povzročila izrazito povečanje števila smrtnih primerov zaradi prevelikih odmerkov opiodov v celotni populaciji, vključno z nosečnicami.

V nosečnosti je večina smrtnih primerov zaradi prevelikih odmerkov povezana z opiodi. Tveganje se dodatno poveča, če nosečnice poleg opiodov zaužijejo tudi benzodiazepine ali alkohol (6).

Zastrupitve z ogljikovim monoksidom

Ogljikov monoksid sicer ni zdravilo, a ga vseeno omenjamo, saj so zastrupitve z ogljikovim monoksidom v nosečnosti pogoste in zelo nevarne za plod. Zastrupitev z ogljikovim monoksidom ogroža zlasti plod, saj ima fetalni hemoglobin višjo afiniteto za ogljikov monoksid, ogljikov monoksid pa se iz telesa ploda izloča počasneje kot pri odraslih. Nosečnice s kakršnimi koli simptomi zastrupitve z ogljikovim monoksidom ali povišano ravniyo karboksihemoglobina (> 10 %) zato zdravimo s hiperbaričnim kisikom, čeprav prospektivnih raziskav o učinkovitosti hiperbaričnega zdravljenja za plod, zastrupljen z ogljikovim monoksidom, še ni. Zdravljenje nosečnic v hiperbarični komori je povsem varno (7).

ZAKLJUČEK

Zastrupitve z zdravili so pri nosečnicah redke. Zdravljenje nosečnic se ne razlikuje od zdravljenja ostalih zastrupljenec. Uporabimo namreč lahko vse antidote, le da jih moramo odmerjati bolj previdno. Nosečnicam lahko v primeru življenjsko ogrožajočih zastrupitev izperemo želodec in damo aktivno oglje.

LITERATURA

1. Fine JS. Productive and perinatal principles. In: Nelson LS, ed. Goldfrank's toxicological emergencies. New York: McGraw-Hill Education; 2019. p. 428–47.
2. Czeizel AE, Gidai J, Petik D, Timmermann G, Puhó EH. Self-poisoning during pregnancy as a model for teratogenic risk estimation of drugs. *Toxicol Ind Health* 2008;24:11–28.
3. Riggs BS, Bronstein AC, Kulig K, Archer PG, Rumack BH. Acute acetaminophen overdose during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989;74:247–53.
4. Weinbroum AA, Flaishon R, Sorkine P, Szold O, Rudick V. A risk-benefit assessment of flumazenil in the management of benzodiazepine overdose. *Drug Saf* 1997;17:181–96.
5. Gaudreault P, Guay J, Thivierge RL, Verdy I. Benzodiazepine poisoning. Clinical and pharmacological considerations and treatment. *Drug Saf* 1991;6:247–65.
6. Campbell J, Matoff-Stepp S, Velez ML, Cox HH, Laughon K. Pregnancy-Associated Deaths from Homicide, Suicide, and Drug Overdose: Review of Research and the Intersection with Intimate Partner Violence. *J Womens Health (Larchmt)* 2021;30:236–44.
7. Brvar M, Šarc L, Jamšek M, Grenc D, Finderle Ž. Smernice zdravljenja zastrupitev z ogljikovim monoksidom. *Zdrav Vestn* 2014;83:7–17.

RABA NAJPOGOSTEJE PREDPISANIH ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE VNETHNIH REVMATSKIH BOLEZNI V REPRODUKTIVNEM OBDOBJU, MED NOSEČNOSTJO IN MED DOJENJEM

THE USE OF THE MOST FREQUENTLY PRESCRIBED DRUGS FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES DURING THE REPRODUCTIVE PERIOD, PREGNANCY AND BREASTFEEDING

JELKA KRAMARIČ

IZVLEČEK

Izbira ustreznega zdravila za zdravljenje vnetne revmatske bolezni (VRB) v reproduktivnem obdobju je izredno pomembna, saj aktivna bolezen pomeni povečano tveganje zapletov v nosečnosti. Pri odločitvi o zdravljenju je ključnega pomena ocena koristi in tveganj tako za mater kot za otroka. Potrebna je previdnost, da izberemo takšna zdravila, ki zaradi svojih lastnosti ne prehajajo skozi posteljico ali so varna, tudi če jim je izpostavljen otrok v pre-natalnem obdobju. Na voljo imamo učinkovita klasična sintezna zdravila kot tudi nekatera biološka zdravila za zdravljenje VRB, ki so varna tudi v obdobju nosečnosti in dojenja. Na drugi strani pa imajo nekatera zdravila za zdravljenje VRB teratogen učinek ali druga tveganja za potek nosečnosti in otrokovo zdravje, zato jih moramo že pred zanositvijo ukiniti in pravočasno nadomestiti z zdravili, ki so ustrezna in varna tudi v nosečnosti. V prispevku predstavljamo zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje VRB v skladu z najnovejšimi dognanji in priporočili za njihovo uporabo v času načrtovanja družine, nosečnosti in dojenja.

Ključne besede: vnetna revmatska bolezen, nosečnost, zdravljenje, imunosupresivi.

ABSTRACT

Choosing the appropriate medication for the treatment of inflammatory rheumatic disease (IRD) during the reproductive period is extremely important, as the active disease itself poses an increased risk of complications during pregnancy. When deciding on treatment, it is crucial to assess the benefits and risks for both the mother and the child. Caution is necessary to select medications that, due to their properties, either do not cross the placenta or are safe even if the child is exposed to them during the prenatal period. We have effective conventional synthetic as well as some biological medications for the treatment of IRD that are safe during pregnancy and brea-

stfeeding. On the other hand, some medications for IRD have teratogenic effects or pose other risks to the course of pregnancy and the child's health, so they should be discontinued before conception and replaced promptly with medications that are compatible with pregnancy. This article presents the medications used for the treatment of IRD in accordance with the latest findings and recommendations for their use during family planning, pregnancy, and breastfeeding.

Keywords: inflammatory rheumatic disease, pregnancy, treatment, immunosuppressives.

UVOD

Aktivna vnetna revmatska bolezen (VRB) že sama po sebi pomeni tveganje zapletov v nosečnosti (splav, zastoj rasti ploda, nedonošenost), zato je izbira ustreznega zdravljenja v tem obdobju zelo pomembna (1–3). Zdravljenje relapsa bolezni je pogosto bolj agresivno kot stalno vzdrževalno zdravljenje. Ker imata lahko relaps sam kot tudi njegovo zdravljenje negativne posledice za potek nosečnosti in za plod, je za odločitev o najbolj ustreznem zdravljenju pomembno dobro poznavanje posameznih zdravil. Pri izbiri ustreznih zdravil za zdravljenje VRB v reproduktivnem obdobju se opiramo na priporočila strokovnih revmatoloških združenj Evrope (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) in Amerike (American College of Rheumatology, ACR) ter najnovejših priporočil Britanskega združenja za revmatologijo iz leta 2022 (British Society for Rheumatology, BSR) (4–7).

SPLOŠNA NAČELA PRI ZDRAVLJENJU VRB V REPRODUKTIVNEM OBDOBJU

Vsaka odločitev o zdravljenju VRB v nosečnosti temelji na oceni tveganja določenega zdravljenja za otroka in na oceni tveganja, ki ga za mater in plod predstavlja nezdravljena ali neustrezno zdravljena bolezen. Pomembno je, da bolnice prejmejo ustrezna navodila glede uporabe zdravil za zdravljenje VRB že pred zanositvijo ter da pravočasno ukinemo zdravila, ki niso primerna v nosečnosti, in uvedemo varna zdravila. Če zdravilo zamenjamo, je potreben zadosten čas opazovanja, da se prepričamo, da je bolezen umirjena tudi ob zdravljenju z novim zdravilom. Če varna zdravila niso na voljo, ima pri hudi ali življenje ogrožajoči materini bolezni prednost zdravljenje bolezni matere. V času nosečnosti uporabljamo najnižje možne odmerke zdravil za vzdrževanje remisije bolezni (4,6).

RABA ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE VRB V ČASU ZANOSITVE, NOSEČNOSTI IN DOJENJA

Podatki raziskav kažejo nizko tveganje splava in razvojnih nepravilnosti za **neselektivne nesteroidne antirevmatike (NSAR)** v prvem trimesečju, medtem ko v drugih raziskavah teh učinkov niso dokazali (8). Njihova uporaba v prvem trimesečju ni absolutno kontraindicirana, a jih poskušamo omejiti na čim krajši čas, torej samo tedaj, ko so indicirani za umiritev simptomov aktivne VRB. Proti koncu drugega trimesečja svetujemo njihovo opustitev, po 30. tednu nosečnosti pa njihovo uporabo (z izjemo acetilsalicilne kisline) odsvetujemo, saj lahko pride do prezgodnjega zaprtja Botallovega voda (5,9). Klasični neselektivni NSAR le v minimalni količini prehajajo v mleko, zato so med dojenjem dovoljeni (5). Acetilsalicilno kislino lahko uporabljamo med celotno nosečnostjo in med dojenjem (10). Za **selektivne zaviralce ciklooksigenaze-2 (COX-2)** trenutno ni dovolj podatkov o njihovi varni uporabi v nosečnosti in med dojenjem, zato jih odsvetujemo (5,8).

Glukokortikoidi, ki so nefluorirani (prednizon, prednizolon, metilprednizolon), se v večji meri presnovijo v posteljici in v manj kot 10 % dosežejo plod, zato velja, da niso teratogeni. V literaturi so opisane povezave med njihovo uporabo in zastojem rasti ploda, nižjo gestacijsko starostjo in prezgodnjim razpokom plodovih ovojev, zato po priporočilih med nosečnostjo svetujemo nadaljevanje zdravljenja z najmanjšim še učinkovitim dnevnim odmerkom, ki naj bo nižji od 20 mg prednizolonu ekvivalentnega odmerka (4,7,11–13). Podatki za uporabo prednizona, prednizolona in metilprednizolona v času dojenja so dokaj pičli, a nakazujejo, da so v materinem mleku prisotni v koncentraciji, ki je odvisna od odmerka, zato pri višjih odmerkih priporočamo štiriurni zamik med zaužitjem zdravila in začetkom dojenja (4,14).

Kolhicin lahko med nosečnostjo uporabljamo za vzdrževanje remisije ali zdravljenje poslabšanja bolezni. V večini raziskav so proučevali uporabo kolhicina pri bolnicah s familiarno mediteransko vročico, pri katerih niso ugotovili večjih tveganj, medtem ko je uporaba kolhicina za druge indikacije povezana z nižjo porodno težo in nižjo gestacijsko starostjo (15). Kolhicin v manj kot 10 % prehaja v mleko, zato je uporaba med dojenjem varna, vendar zaradi možne interakcije priporočamo prenehanje dojenja v primeru drisk pri novorojenčku ali v primeru predpisa makrolidnega antibiotika za novorojenčka. Ker je koncentracija kolhicina v mleku najvišja v 2–4 urah po zaužitju, lahko varnost povečamo z upoštevanjem tega časovnega intervala pri dojenju (5,7).

Intravenski imunoglobulini so med nosečnostjo in dojenjem dovoljena zdravila (4).

1. KLASIČNA SINTEZNA ZDRAVILA, KI SPREMINJAJO POTEK BOLEZNI

Metotreksat je teratogen (16). Zdravilo moramo ukiniti vsaj 1–3 mesece pred zanositvijo. V primeru zanositve med jemanjem nizkega odmerka metotreksata moramo zdravilo takoj ukiniti in nadomeščati folno kislino ob skrbnem nadzoru razvoja ploda (4,6,7). V mleku so prisotne manjše koncentracije učinkovine, zato med dojenjem metotreksat odsvetujemo (17).

Leflunomid je v raziskavah na živalih dokazano embriotoksičen in teratogen. Pri ljudeh sicer niso dokazali statistično pomembnega tveganja za plod, a zaradi manjšega vzorca in pomanjkljivih podatkov uporabo leflunomida pred zanositvijo in med nosečnostjo odsvetujemo (18). V primeru zanositve med zdravljenjem z leflunomidom priporočamo prenehanje jemanja in takojšnje izpiranje s holestiraminom. Zaradi pomanjkljivih podatkov o možnih škodljivostih leflunomida med dojenjem ne priporočamo (4).

Sulfasalazin je med nosečnostjo in dojenjem donošenih otrok varen v odmerkih, manjših od 2 g peroralno dnevno, čeprav prehaja skozi posteljico. Priporočamo hkratno nadomeščanje folne kisline pred zanositvijo in v prvem trimesečju (4,6,7,19).

Antimalarik hidroksiklorokin je med nosečnostjo in dojenjem varno zdravilo. Čeprav prehaja skozi posteljico, v obsežnejših raziskavah niso ugotovili povečanega tveganja razvojnih nepravilnosti in motenj vida ali sluha ob uporabi v priporočenem peroralnem dnevnem odmerku 200–400 mg, zato velja za zdravilo izbire pri bolnicah z VRB, ki želijo zanositi (4,6,7,20–22). V raziskavah podpirajo uporabo hidroksiklorokina pri bolnicah s sistemskim eritematoznim lupusom med nosečnostjo, saj je njegova uporaba povezana z boljšim izidom nosečnosti. Priporočamo ga tudi vsem nosečnicam s pozitivnimi protitelesi anti-Ro in/ali anti-La, saj zmanjšuje tveganje kompletnega fetalnega srčnega bloka, ki se lahko pojavi pri približno 2 % nosečnic pri ženskah, ki so nosilke omenjenih protiteles (23,24).

Azatioprin je v nosečnosti in med dojenjem dovoljen, če aktivnost bolezni zahteva imunosupresivno zdravljenje. Najvišji možen še dovoljeni dnevni odmerek med nosečnostjo je 2 mg/kg telesne teže peroralno (4).

Ciklosporin A in takrolimus sta v nosečnosti in med dojenjem dovoljena v najmanjšem učinkovitem odmerku (4).

Ciklofosamid (CYC) je teratogen in gonadotoksičen (25). Uporabljamo ga le pri hudi bolezni matere, ki ogroža njeno življenje, ali ob grozeči odpovedi organa. Pri ženskah lahko glede na starost in kumulativni odmerek privede do amenoreje in neplodnosti. Za zmanjšanje insuficience jajčnikov pri ženskah pred menopavzo, ki prejemajo mesečne infuzije CYC, priporočajo mesečno dajanje gonadotropin sproščajočega hormona. Podatkov o uporabi zdravila med dojenjem ni, zato ga odsvetujemo (4,7).

Mikofenolat mofetil je med nosečnostjo kontraindiciran zaradi povečanega tveganja razvojnih nepravilnosti (25,26). Zdravljenje moramo prekiniti najmanj šest tednov pred načrtovano nosečnostjo. Podatkov o uporabi med dojenjem ni, zato ga odsvetujemo (4).

2. BIOLOŠKA ZDRAVILA, KI SPREMINJAJO POTEK BOLEZNI

Zaviralci tumor nekrotizirajočega faktorja (TNF) so bili prva biološka zdravila za zdravljenje VRB, zato so njihovi učinki med nosečnostjo med vsemi biološkimi zdravili najbolj raziskani. Mednje uvrščamo infliksimab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegol in golimumab ter njim podobna biološka zdravila. Med seboj se razlikujejo po strukturi, razpolovnem času, načinu in režimu dajanja ter varnostnih profilih. Infliksimab, adalimumab in golimumab so po strukturi monoklonska protitelesa. Etanercept je dvalentni receptor za TNF-alfa, ki je vezan na Fc-del imunoglobulina G1. Certolizumab je fragment Fab-rekombinantnega humaniziranega protitelesa proti TNF-alfa, ki je konjugiran s polietilenglikolom.

Zaradi različne strukture je tudi njihovo prehajanje skozi posteljico različno. V prvem trimesečju med organogenezo zaviralci TNF prehajajo skozi posteljico le s pasivno difuzijo, zato se v plodovi krvi nahajajo v minimalni koncentraciji. V 14. tednu nosečnosti se prehajanje skozi posteljico izrazito poveča, saj sinciotrofoblast začne izražati Fc-receptor. Takrat se začne aktivni transport skozi posteljico, ki se povečuje vse do poroda. V raziskavah so pokazali, da se tista biološka zdravila, ki so po strukturi monoklonska protitelesa, pri uporabi v drugi polovici nosečnosti v krvi popkovnice ob porodu nahajajo v večji koncentraciji kot v materini krvi. Zaradi drugačne strukture ima etanercept krajši razpolovni čas in se v novorojenčkovi krvi nahaja v nižji koncentraciji kot v materini krvi, tudi če ga uporabljamo celo nosečnost. Certolizumab ne vsebuje Fc-regije, ki je ključna za prehod skozi posteljico, zato med celo nosečnostjo ne prehaja posteljice in ga v vzorcih popkovnične krvi niso zaznali (27,28).

Glede na trenutno veljavna priporočila z zdravljenjem z infliksimabom lahko nadaljujemo do 20. tedna nosečnosti, z adalimumabom in golimumabom do 28. tedna nosečnosti, z etanerceptom pa do 32. tedna nosečnosti. Vsa štiri zdravila so dovoljena vse do poroda, če je to zaradi materine bolezni potrebno. V tem primeru pri otroku odsvetujemo cepljenje z živimi cepivi do dopolnjenega šestega meseca starosti. Certolizumab lahko uporabljamo celotno nosečnost, previdnost pri cepljenju v tem primeru ni potrebna. Vsi zaviralci TNF so varni med dojenjem (4,7).

Z dokazi podprtih podatkov o uporabi podobnih bioloških zdravil v času nosečnosti je malo, a glede na njihovo sestavo in značilnosti lahko pričakujemo lastnosti in učinke, ki so primerljivi z izvornimi biološkimi zdravili, zato opisana priporočila veljajo tudi za podobna biološka zdravila (4).

Rituksimab (RTX) je monoklonsko protitelo proti CD20 na B-celicah, ki sproži deplecijo B-celic in aktivno prehaja skozi posteljico od 16. tedna nosečnosti dalje. Gre za zdravilo z

dolgo razpolovno dobo, tudi do tri tedne (29). Podatki iz literature kažejo, da uporaba RTX pred zanositvijo in v prvem trimesečju ni povezana z večjim tveganjem neonatalne smrti ali razvojnih nepravilnosti, možen pa je pojav nevtropenije in levkopenije pri otroku, ki sta večinoma blagi in prehodni. Uporaba v drugem in tretjem trimesečju lahko povzroči deplecijo B-celic pri plodu, ki se popravi v prvih šestih mesecih po rojstvu, dolgoročni učinki pa niso znani (30,31). Po zadnjih priporočilih RTX ukinemo ob zanositvi. Če je njegova uporaba nujna zaradi bolezni matere in uporaba drugih zdravil ni možna, se moramo ob njegovi uporabi skozi celo nosečnost zadržati pri cepljenju z živimi cepivi do 6. meseca otrokove starosti (4). V nekaj manjših raziskavah, v katerih so preučevali uporabo RTX med dojenjem, pomembnih varnostnih tveganj niso zaznali (32). Njegova koncentracija v mleku je nizka. Ker gre za beljakovino z veliko molekulsko maso, je tudi absorpcija preko otrokovih prebavil minimalna. V priporočilih podpirajo njegovo uporabo v času dojenja (4). Manj je podatkov o učinkovitosti cepljenja otrok, ki so bili v prenatalnem obdobju izpostavljeni RTX, a je bil odgovor na cepljenje z mrtvimi cepivi v večini objavljenih primerov zadosten (33).

V zadnjih letih so na voljo tudi številna druga biološka zdravila za zdravljenje VRB, ki so monoklonska protitelesa, usmerjena proti različnim citokinom, na primer zaviralci interlevkina (IL) 6 (tocilizumab, sarilumab), IL-1 (anakinra, kanakinumab), IL-17 (sekukinumab, iksekizumab) in IL-12/23 (ustekinumab) ter belimumab – monoklonsko protiteleso proti topnemu stimulatorju limfocitov B. Za omenjena zdravila zaenkrat še ni dovolj trdnih dokazov, ki bi absolutno podpirali njihovo varno uporabo v nosečnosti, čeprav jasnega teratogenega učinka teh zdravil niso dokazali. Zato zaenkrat velja, da je njihova uporaba možna v primeru, da so potrebna za zdravljenje bolezni matere in ni na voljo drugih zdravil, ki bi bila v nosečnosti boljše preizkušena in dokazano varna. Če jih uporabljamo v tretjem trimesečju, se moramo izogibati živim cepivom do 6. meseca otrokove starosti. Na podlagi predstavljenih podatkov se njihova uporaba v času dojenja zdi varna (4,7).

3. TARČNA SINTEZNA ZDRAVILA, KI SPREMINJAJO POTEK BOLEZNI

Zaviralci Janus kinaz (JAK) (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib) so majhne molekule, ki potencialno prehajajo skozi posteljico. So zdravila v obliki tablet, ki jih v revmatologiji uporabljamo zadnja leta. Zaenkrat je podatkov o uporabi zaviralcev JAK med nosečnostjo malo. Po trenutnih priporočilih velja, da jih moramo opustiti dva tedna pred zanositvijo. Ker gre za majhne molekule, ki verjetno prehajajo v mleko, zaviralce JAK med dojenjem odsvetujemo (4,7). Najnovejši zaviralec JAK, ki je na voljo pri nas, je filgotinib. Zanj na podlagi raziskav na živalih velja, da lahko povzroči okvaro ploda, zato je v nosečnosti kontraindiciran (34).

Apremilast je selektivni zaviralec fosfodiesteraze-4 (PDE-4), preko katere zavira izražanje različnih proinflammatoryh citokinov. Podatkov o njegovi uporabi med nosečnostjo in dojenjem ni, zato ga odsvetujemo (7).

RABA IMUNOMODULATORNIH ZDRAVIL PRI MOŠKIH, KI NAČRTUJEJO DRUŽINO

Večina zdravil, ki jih uporabljamo v revmatologiji, ne vpliva pomembno na moško plodnost ali na kakovost semena in niso povezana z okvarami ploda, če jih prejema moški. To velja za prednizolon, hidroklorokin, leflunomid, kolhicin, azatioprin, takrolimus, ciklosporin, miko-fenolat mofetil, intravenske imunoglobuline, rituksimab ter zaviralce TNF, IL-6, IL-1 in IL-17. Podatkov za belimumab in ustekinumab ni. Glede na trenutne podatke pri uporabi zaviralcev

JAK ni večjega tveganja (4). V nedavno objavljeni raziskavi so potrdili, da filgotinib ne vpliva na proučevane parametre semena in na spolne hormone pri moških (35).

Sulfasalazin lahko povzroči motnjo plodnosti zaradi oligospermije in zmanjšanja motilitete semenčic, a so dokazi skromni. Zato priporočamo opustitev zdravila le v primeru, če do zanositve ne pride po 12 mesecih ob izključitvi drugih možnih vzrokov neplodnosti (4).

Metotreksat v ustrezno nizkem odmerku (< 25 mg tedensko) ne vpliva na plodnost in na kakovost semena ter ne povečuje tveganja prirojenih nepravilnosti ploda (36).

Ciklofosamid lahko pri moških povzroči sterilnost, zato moškim, ki bodo prejeli CYC, predstavimo možnost krioprezervacije semena (4,7).

ZAKLJUČEK

Učinki večine klasičnih sinteznih zdravil in nekaterih bioloških zdravil, ki spreminjajo potek VRB, so med nosečnostjo dobro poznani, saj so na tržišču že dolgo in imajo za seboj številne, s trdnimi dokazi podprte raziskave. Na drugi strani razvoj novih bioloških zdravil in malih molekul naglo napreduje, a je izkušenj z zdravljenjem med nosečnostjo malo, zato je tveganje, predvsem pri najnovejših zdravilih, še vprašljivo. Ker se z vse bolj učinkovitim zdravljenjem izboljšuje tudi kakovost življenja, je pričakovati več nosečnosti tudi pri bolnicah z VRB, zato so na tem področju potrebne dodatne raziskave o varnosti in dolgoročnih učinkih zdravil na otroka.

LITERATURA

1. Smith CJF, Förger F, Bandoli G, Chambers CD. Factors Associated With Preterm Delivery Among Women With Rheumatoid Arthritis and Women With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res* 2019;71:1019–27.
2. Bharti B, Lee SJ, Lindsay SP, Wingard DL, Jones KL, Lemus H, et al. Disease Severity and Pregnancy Outcomes in Women with Rheumatoid Arthritis: Results from the Organization of Teratology Information Specialists Autoimmune Diseases in Pregnancy Project. *J Rheumatol* 2015;42:1376–82.

3. Borella E, Lojacono A, Gatto M, Andreoli L, Taglietti M, Iaccarino L, et al. Predictors of maternal and fetal complications in SLE patients: a prospective study. *Immunol Res* 2014;60:170–6.
4. Russell MD, Dey M, Flint J, Davie P, Allen A, Crossley A, et al. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatol Oxf Engl* 2023;62:e48–88.
5. Schreiber K, Frishman M, Russell MD, Dey M, Flint J, Allen A, et al. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: comorbidity medications used in rheumatology practice. *Rheumatol Oxf Engl* 2023;62:e89–104.
6. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75:795–810.
7. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2020;72:529–56.
8. Black E, Khor KE, Kennedy D, Chutatape A, Sharma S, Vancaillie T, et al. Medication Use and Pain Management in Pregnancy: A Critical Review. *Pain Pract Off J World Inst Pain* 2019;19:875–99.
9. Kolding L, Eken H, Uldbjerg N. Drug exposure during pregnancy and fetal cardiac function - a systematic review. *J Perinat Med* 2020;48:199–208.
10. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019. Dosegljivo 3.9.2023 na URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546004/>.
11. Shimada H, Wakiya R, Kanenishi K, Miyatake N, Nakashima S, Mansour MMF, et al. Preterm birth is strongly affected by the glucocorticoid dose during pregnancy in women complicated by systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2022;24:10.
12. Ryu RJ, Easterling TR, Caritis SN, Venkataramanan R, Umans JG, Ahmed MS, et al. Prednisone Pharmacokinetics During Pregnancy and Lactation. *J Clin Pharmacol* 2018;58:1223–32.
13. Palmsten K, Bandoli G, Vazquez-Benitez G, Xi M, Johnson DL, Xu R, et al. Oral corticosteroid use during pregnancy and risk of preterm birth. *Rheumatol Oxf Engl* 2020;59:1262–71.
14. Zengin Karahan S, Boz C, Terzi M, Aktoz G, Sen S, Ozbudun B, et al. Methylprednisolone Concentrations in Breast Milk and Serum of Patients with Multiple Sclerosis Treated with IV Pulse Methylprednisolone. *Clin Neurol Neurosurg* 2020;197:106118.
15. Indraratna PL, Virk S, Gurram D, Day RO. Use of colchicine in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Oxf Engl* 2018;57:382–7.
16. Perry WH. Methotrexate and Teratogenesis. *Arch Dermatol* 1983;119:874.
17. Thorne JC, Nadarajah T, Moretti M, Ito S. Methotrexate use in a breastfeeding patient with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2014;41:2332.
18. Bérard A, Zhao JP, Shui I, Colilla S. Leflunomide use during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes. *Ann Rheum Dis* 2018;77:500–9.
19. De Cock D, Brants L, Soenen I, Pazmino S, Bertrand D, Stouten V, et al. A systematic review on the effect of DMARDs on fertility in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50:873–8.
20. Canti V, Scarrone M, De Lorenzo R, Ramirez GA, Erra R, Bordoli S, et al. Low incidence of intrauterine growth restriction in pregnant patients with systemic lupus erythematosus taking hydroxychloroquine. *Immunol Med* 2021;44:204–10.

21. Guillotin V, Bouhet A, Barnette T, Richez C, Truchetet ME, Seneschal J, et al. Hydroxychloroquine for the prevention of fetal growth restriction and prematurity in lupus pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2018;85:663–8.
22. Liu Y, Wei Y, Zhang Y, Yang H. Hydroxychloroquine significantly decreases the risk of preeclampsia in pregnant women with autoimmune disorders: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2023;42:1223–35.
23. De Carolis S, Garufi C, Garufi E, De Carolis MP, Botta A, Tabacco S, et al. Autoimmune Congenital Heart Block: A Review of Biomarkers and Management of Pregnancy. *Front Pediatr* 2020;8:607515.
24. Izmirly P, Kim M, Friedman DM, Costedoat-Chalumeau N, Clancy R, Copel JA, et al. Hydroxychloroquine to Prevent Recurrent Congenital Heart Block in Fetuses of Anti-SSA/Ro-Positive Mothers. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:292–302.
25. Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006;8:209.
26. Østensen M, Lockshin M, Doria A, Valesini G, Meroni P, Gordon C, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatol Oxf Engl* 2008;47:Suppl 3:iii28–31.
27. Gerosa M, Argolini LM, Artusi C, Chighizola CB. The use of biologics and small molecules in pregnant patients with rheumatic diseases. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018;11:987–98.
28. Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo RM, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2018;77:228–33.
29. Golay J, Semenzato G, Rambaldi A, Foà R, Gaidano G, Gamba E, et al. Lessons for the clinic from rituximab pharmacokinetics and pharmacodynamics. *MAbs* 2013;5:826–37.
30. Nguyen H, Ahmed K, Luo W, Flint J, Giles I. A Systematic Review of the safety of non-TNF inhibitor biologic and targeted synthetic drugs in rheumatic disease in pregnancy. *Semin Arthritis Rheum* 2021;51:1205–17.
31. De Cock D, Birmingham L, Watson KD, Kearsley-Fleet L, BSRBR Control Centre Consortium, Symmons DP, et al. Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis ever treated with rituximab. *Rheumatol Oxf Engl* 2017;56:661–3.
32. Krysko KM, LaHue SC, Anderson A, Rutatangwa A, Rowles W, Schubert RD, et al. Minimal breast milk transfer of rituximab, a monoclonal antibody used in neurological conditions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2020;7:e637.
33. Berkhout A, Clark JE, Wen SCH. In utero exposure to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs and effects to the infant: infectious complications, vaccine response, and safety of live vaccine administration. *Expert Rev Vaccines* 2019;18:495–504.
34. Akiyama S, Steinberg JM, Kobayashi M, Suzuki H, Tsuchiya K. Pregnancy and medications for inflammatory bowel disease: An updated narrative review. *World J Clin Cases* 2023;11:1730–40.
35. Reinisch W, Hellstrom W, Dolhain RJEM, Sikka S, Westhovens R, Mehta R, et al. Effects of filgotinib on semen parameters and sex hormones in male patients with inflammatory diseases: results from the phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled MANTA and MANTA-RAY studies. *Ann Rheum Dis* 2023;82:1049–58.
36. Perez-Garcia LF, Röder E, Krijthe BP, Kranenburg-van Koppen LJ, van Adrichem R, Zirkzee E, et al. Is methotrexate safe for men with an immune-mediated inflammatory disease and an active desire to become a father? Results of a prospective cohort study (iFAME-MTX). *Ann Rheum Dis* 2023;82:1068–75.



**NAPOTITVE K
INTERNISTOM
—
STOPNJE
NUJNOSTI IN
KAJ JE POTREBNO
OPRAVITI PRED
NAPOTITVIJO**

III.

STOPNJE NUJNOSTI IN KAJ JE POTREBNO OPRAVITI PRED NAPOTITVIJO BOLNIKA NA SPECIALISTIČNI PREGLED K INTERNISTU

*LEVELS OF URGENCY AND WHAT NEEDS TO BE DONE BEFORE REFERRING
A PATIENT FOR A SPECIALIST EXAMINATION TO AN INTERNIST*

ZLATKO FRAS, MITJA KOŠNIK

IZVLEČEK

V okvirih sodobnega sistema zdravstvene oskrbe si moramo zdravniki kot odgovorni nosilci zdravstvene dejavnosti prizadevati za soglasno in dogovorno oblikovanje kliničnih poti za kar najbolj uspešno in učinkovito oskrbo bolnikov na različnih ravneh. Pri tem je še kako pomembno, kako uspešni smo pri dogovarjanju o delitvi dela med različnimi medicinskimi strokami, kar vključuje tudi iskanje soglasja o instrumentih, s katerimi bomo zagotavljali, da bodo naši bolniki deležni oskrbe v skladu z relativnimi prioritetami glede nujnosti njihove obravnave. Specialisti različnih usmerjenih internističnih ved si zato želimo oblikovati priporočila za dovolj jasno in učinkovito sodelovanje med zdravniki, ki pridejo z bolnikom z določenimi simptomi ali znaki bolezni prvi v stik, in tistimi, ki lahko na sekundarni ali celo terciarni ravni pripomoremo k čimprejšnji postavitvi diagnoze in uspešno zdravljenje. S sodobnim stopenjskim pristopom lahko število diagnostičnih postopkov razumno omejimo in s tem omogočimo, da pri bolnikih, ki to potrebujejo, opravimo bolj zapletene postopke, ki jih pri vseh ne bi mogli izpeljati. Z vidika diagnosticiranja ocena nujnosti pomeni, da na sekundarno (oziroma terciarno) raven napotimo tiste bolnike, pri katerih z orodji, ki so na voljo na primarni ravni, ne moremo dovolj zanesljivo postaviti diagnoze in ustrezno ukrepati. Napotovanje in opredeljevanje nujnosti z vidika zdravljenja pa vključuje tudi stanja, ko je lahko ob povsem jasni diagnozi potrebno zdravljenje na drugi ravni; včasih mora biti takojšnje, lahko pa je tudi odloženo oziroma manj nujno. Za doseganje končnega skupnega cilja — ozdravljenega in zadovoljnega bolnika — je bistvenega pomena tudi vzpostavljanje ustrezne ravni medsebojnega sporazumevanja med zdravniki pri vsakdanjem delu. Še zlasti ob napotovanju na specialistično obravnavo k internistom v okvirih nujne in hitre (prednostne) obravnave moramo vzpostaviti, kolikor je le mogoče, neposreden stik. To nam danes vsem dostopna tehnologija vsekakor omogoča.

Ključne besede: kakovost zdravstvene oskrbe, interna medicina, napotovanje, stopnje nujnosti, sporazumevanje.

ABSTRACT

In the modern health care system, medical doctors, as the responsible carriers of health care, must strive for the unanimous and agreed design of clinical pathways for the most successful and efficient care of patients at various levels. In this regard, it is also important to how successful we are in agreeing on the distribution of care between the various medical professions, which also includes finding a consensus on the instruments with which we will ensure that our patients receive care by the relative priorities regarding the urgency of their treatment. Specialists of various subspecialist branches of internal medicine therefore want to develop recommendations ensuring sufficiently clear and effective cooperation between physicians who are the first to come into contact with a patient with certain symptoms or signs of the disease, and those who, at the secondary or even tertiary level, can help to establish a diagnosis as soon as possible, as well as successful treatment of the patient. With a modern step-by-step approach, we can reasonably limit the number of diagnostic procedures and thus make it possible to perform more complex procedures in those in real need, since we cannot perform them on all patients. From the diagnostic point of view, the assessment of urgency means that we refer to the secondary (or tertiary) level those patients in whom we cannot reliably make a diagnosis with the available tools at the primary level. Treatment-related referrals also include situations where health care at a different level may be necessary despite a clear diagnosis; sometimes it has to be immediate, but it can also be delayed or less urgent. To achieve the final common goal — a cured and satisfied patient — it is also essential to establish an adequate level of mutual communication between physicians in their daily work. Especially when referring within the framework of urgent and fast (priority) care, we must establish, as far as possible, direct contact, where undoubtedly the use of modern technology can help significantly.

Keywords: quality of health care, internal medicine, referrals, levels of urgency, communication.

UVOD

Tako splošni zdravniki kot internisti usmerjenih strok si v okviru Tavčarjevih dni že več desetletij prizadevamo predajati znanje zlasti specialistom splošne/družinske medicine in zdravnikom, ki se še usposabljaajo. Po mnenju udeležencev je to prenašanje znanja praviloma kakovostno, koristno in tudi uporabno; slednje je tudi naš osnovni namen — želimo si namreč, da bi bila pot od bolezenskih simptomov do učinkovitega ozdravljenja za slehernega bolnika kar se da racionalna, gladka in hitra.

V programskem odboru smo se zato odločili, da po poldrugem desetletju sistematično »prenovimo« strokovno utemeljena priporočila glede napotovanja na specialistične ambulantne preglede na sekundarno in terciarno raven. Prvič smo to z izdajo posebne brošure naredili že v letu 2008, kar delno posega tudi na področje organizacije zdravstvene oskrbe.

Menimo, da smo kljub obilici raznovrstnih kliničnih smernic, ki jih v zadnjih desetletjih oblikujejo oziroma na osnovi mednarodnih virov za naše razmere prirejajo različna strokovna združenja, še vedno daleč od njihovega učinkovitega udejanjanja v vsakodnevni klinični praksi. Zato je še kako pomembno, da v okviru visoko kakovostnih in na znanstvenih izsledkih

temelječih strokovnih spoznanjih za optimalno oskrbo bolnikov z boleznimi notranjih organov zelo jasno opredelimo tudi konkretne poti, kako prispeti do želenega cilja. V številnih primerih smo namreč še vedno priče – sicer objektivno bolj navideznemu – problemu konflikta med priporočili za napotovanje in splošno sprejeto prakso.

OBLIKOVANJE INSTRUMENTOV ZA ZAGOTAVLJANJE ZDRAVSTVENE OSKRBE V SKLADU S PRIORITETAMI BOLNIKOV

Vsak sodoben sistem zdravstvene oskrbe želi vsem svojim državljanom (zavarovancem) oziroma bolnikom omogočiti optimalno zdravstveno oskrbo. Zdravniki smo v vsakem izmed njih nedvomno eden ključnih členov, saj se nas običajno opredeljuje kot odgovorne »nosilce« zdravstvene dejavnosti. Resnici na ljubo moramo priznati, da imamo na tem področju v Sloveniji kljub nekaterim navideznim omejitvam praktično popolno strokovno avtonomijo, tako da sta naše ravnanje in končno tudi izplen — takšni ali drugačni izidi zdravstvene oskrbe — odvisna predvsem od našega znanja, ravnanja in z njima povezane odgovornosti. Zato si moramo prizadevati za soglasno in dogovorno oblikovanje kliničnih poti, ne le za uspešno, temveč tudi za kar najbolj učinkovito oskrbo bolnikov na različnih ravneh zdravstvene dejavnosti. Pri tem je še kako pomembno, kako uspešni smo pri dogovarjanju o delitvi dela med različnimi medicinskimi strokami, kar vključuje tudi iskanje soglasja o instrumentih, s katerimi bomo zagotavljali, da bodo naši bolniki deležni zdravstvene oskrbe v skladu z relativnimi prioritetaми glede nujnosti njihove obravnave. Ti instrumenti sicer nikoli ne morejo v celoti nadomestiti proste klinične presoje lečečega zdravnika, lahko pa to presojo pomembno podprejo.

Internisti, ki delujemo v okviru Katedre za interno medicino Medicinske fakultete v Ljubljani in Interne klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana ter Univerzitetne klinike za pljučne bolezni in alergije Golnik, si zato v okviru Tavčarjevih dni želimo oblikovati priporočila za dovolj in bolj jasno ter kar najbolj učinkovito sodelovanje med zdravniki, ki pridejo z bolnikom z določenimi simptomi ali znaki bolezni prvi v stik, in tistimi, ki lahko na sekundarni ali celo terciarni ravni pripomoremo k čimprejšnji postavitvi diagnoze in zdravljenju. Priročnik iz leta 2008, v katerem smo na poenoten način uspeli pripraviti tovrstna priporočila za vse usmerjene veje interne medicine, se je namreč izkazal za zelo uporaben in celovit pripomoček za učinkovito vsakodnevno praktično obravnavo internističnih bolnikov v Sloveniji. Vprašanje je le, kako pogosto in kolikanj dosledno smo ga v klinični praksi tudi zares in dosledno uporabljali.

Nenazadnje se moramo namreč zavedati tudi odgovornosti za skrbno, učinkovito in nenazadnje ekonomično izrabo virov, ki so nam na voljo. Pri tem nimamo v mislih le t. i. neposrednih finančnih virov za postopke zdravstvene obravnave (diagnostična oprema, zdravila, materialni viri za izvedbo različnih intervencij), temveč tudi ali predvsem »človeške« vire v mreži javne zdravstvene službe oziroma stanje na področju preskrbljenosti s strokovnjaki — zdravniki, »nosilci« dejavnosti. Teh nam primanjkuje, zlasti v luči staranja populacije in vse večjih potreb po vsakovrstnih oblikah zdravstvene oskrbe. Brez bistveno bolj ustrezne delitve dela in bolj učinkovite izrabe virov se bo vrzel med možnostmi in željami samo še poglobljala. Preprosto rečeno, ustrezno je, da »enostavna« zdravstvena stanja še naprej v okviru svojih zmožnosti v celoti rešuje osnovna zdravstvena dejavnost (oz. v ožjem smislu primarna zdravstvena služba), samo zahtevnejše primere pa je ustrezno in nenazadnje potrebno — ob ustreznem času (dovolj zgodaj) — napotiti v obravnavo na sekundarno specialistično raven.

SODOBNO STOPENJSKO DIAGNOSTICIRANJE IN ZDRAVLJENJE

S sodobnim stopenjskim pristopom lahko zmanjšamo število nekaterih diagnostičnih postopkov in s tem omogočimo, da pri tistih bolnikih, ki to potrebujejo, opravimo bolj zapletene postopke, ki jih pri vseh bolnikih ne bi mogli izpeljati. Pri obravnavi bolnikov z internističnimi boleznimi sodelujejo v diagnostičnem in terapevtskem procesu zdravniki družinske medicine in internisti, ki so pogosto (ali celo praviloma) usmerjeni v določeno »ožje« strokovno področje. Večkrat sodelujejo tudi zdravniki drugih strok, ki svetujejo določene diagnostične postopke zunaj »svoje domene«. Osebni (družinski) zdravnik mora za svojega bolnika poleg nekaterih diagnostičnih preiskav izbrati še ustreznega specialista, kar pogosto ni enostavno. Ker je cilj sistema zagotoviti karseda ustrezno obravnavo čim večjemu številu bolnikov (če že ne vsem), se moramo čim bolj držati omenjenih načel racionalnega (razumnega) diagnosticiranja in posledičnega (mogočega) zdravljenja.

Nekako mimo teh načel obravnavamo kontrolne preglede, pri katerih je običajno bolj kot diagnosticiranje v ospredju zdravljenje. Upoštevanje stopenjskega diagnosticiranja je toliko bolj nujno, ko gre za zelo pogoste bolezni. Glede na epidemiološke kazalnike je zelo verjetno, da nekateri bolniki (verjetno tisti z manjšimi težavami) ne bodo obravnavani niti na primarni ravni. Druga ali sekundarna raven lahko ustrezno obravnava le manjšino – izbrane, praviloma bolj prizadete bolnike. Če bi vse bolnike s pogostimi boleznimi usmerili na sekundarno raven, bi to v veliki meri onemogočilo delovanje celotnega sistema.

Če torej ocenjujemo nujnost z vidika diagnostičnega postopka, moramo na sekundarno (terciarno) raven napotiti tiste bolnike, pri katerih z diagnostičnimi testi, ki so na voljo na primarni ravni, ne moremo dovolj zanesljivo postaviti diagnoze in zato tudi ne moremo ustrezno ukrepati.

Nujnost moramo ocenjevati seveda tudi z vidika zdravljenja. Pri nekaterih bolnikih je lahko ob povsem jasni diagnozi zaradi njihove prizadetosti potrebno zdravljenje na sekundarni ravni. Včasih mora biti zdravljenje takojšnje, včasih pa je lahko odloženo ali manj nujno. V prispevkih, ki smo jih pripravili, je prikazano, katere bolnike z določeno boleznijo lahko »dobro« zdravimo že na primarni ravni ter katere bolnike moramo napotiti na sekundarno raven zaradi diagnosticiranja in katere zaradi zdravljenja.

Stopnje nujnosti, kot jih za napotitve v obravnavo na raven specialistične dejavnosti, torej tudi dejavnosti interne medicine, v Sloveniji opredeljuje Zakon o pacientovih pravicah (v členu 14.b, alinea 4), so sledeče:

NUJNO

Gre za klinično stanje, ki je za bolnika ogrožujoče, zato je potrebna takojšnja napotitev v urgentno ambulantno ustrezne bolnišnice. Bolniki, napoteni s to stopnjo nujnosti, morajo biti pregledani v 24 urah.

ZELO HITRO

Gre za klinično stanje, ki lahko ob odloženih specialistični obravnavi privede do hitrega znatnega poslabšanja bolnikovega zdravstvenega stanja, zato je potrebno pregled v ustrezni specialistični ustanovi opraviti v roku največ 14 dni.

HITRO (s prednostjo)

Gre za klinično stanje, ki lahko ob dalj časa odloženih specialistični obravnavi privede do znatnega poslabšanja bolnikovega zdravstvenega stanja, zato je potrebno pregled v ustrezni specialistični ustanovi opraviti v roku največ 3 mesecev.

REDNO

Pregled pri zdravniku specialistu je potrebno opraviti, če je le mogoče, v roku največ 6 mesecev od datuma napotitve. Praviloma gre za obravnavo zaradi kroničnega stanja. Če napotni zdravnik ob naročanju ne posreduje konkretnih argumentov za prednostno stopnjo naročanja zelo hitro ali hitro (s prednostjo), dobi bolnik praviloma »reden« termin za obravnavo v okviru specialistične dejavnosti interne medicine.

Za triažo (uvrstitev v stopnjo nujnosti) je odgovoren zdravnik, ki bolnika napoti. Če na napotnico pripiše »nujno«, »zelo hitro« ali »hitro« (obravnavo s prednostjo), mora praviloma vedno posredovati podatke, ki utemeljujejo izbrano stopnjo. Nenazadnje to obvezo izrecno predpisujejo tudi Pravila obveznega zdravstvenega zavarovanja (UL RS, št. 30/03, člen 177).

Napotni zdravnik izbere tudi mesto, kamor napoti bolnika. Uvrstitev posameznega kliničnega primera po opredeljenih stopnjah nujnosti je pogosto kar trd oreh, zato se je že v dosednji praksi izkazalo, da je v tem smislu zelo učinkovito, če se v okviru dejavnosti posameznega izvajalca na sekundarni ravni pri razvrščanju zagotovi določena stopnja pomoči. Zdravniki specialisti na sekundarni in terciarni ravni, h katerim se v Sloveniji napotuje bolnike, smo že v skladu s pravili obveznega zdravstvenega zavarovanja »triažirati napotnice«. Na tej osnovi se je pri nekaterih izvajalcih že pred leti vzpostavila tudi dejavnost t. i. triažne ambulate. Triažni pregled je po definiciji takojšen pregled v specialistični ambulanti na sekundarni ravni (brez čakalne dobe), ki ni namenjen dokončni obravnavi bolnika. Triažni pregled je kratek pregled pri specialistu, ki obsega pogovor z bolnikom z omejenim kliničnim pregledom. Namen triažnega pregleda je ugotoviti:

- ali bolnik sploh potrebuje obravnavo na sekundarni ravni;
- ali bolnikov zdravstveni problem zahteva takojšnjo obravnavo ali omogoča odloženo obravnavo;
- ali je bolnika potrebno preusmeriti k drugemu specialistu,
- ali bolnik do dokončne obravnave potrebuje bolniški stalež.

Triažni pregled sicer ne more nadomestiti celovite specialistične obravnave, lahko pa pomembno pripomore k bolj učinkoviti obravnavi bolnikov in seveda posredno k boljši izrabi omejenih virov.

Na tem mestu velja dodati in posebej poudariti, da se je z namenom učinkovitejše obravnave bolnikov v zadnjih letih tudi v Sloveniji poleg triažnih pregledov oziroma organizacije tovrstnih ambulant v nekaterih okoljih in za tako delo (bolj) primernih strokovnih področjih že zelo uveljavila uporaba e-posveta. Tudi ali predvsem na račun nenehnega skokovitega tehnološkega razvoja in vsesplošne digitalizacije družbe in njenih podsistemov lahko napovemo in pričakujemo, da se bo tak način hitrega presejanja napotnic, pa tudi celovitejše presoje potrebe po in določanju stopenj nujnosti napotovanja na sekundarno in terciarno raven zdravstvene dejavnosti še zelo razširil.

Zdravnik, ki bolnika napoti, se pri tem praviloma vedno ravna po njemu trenutno dostopnih informacijah o tem, kje je mogoče določeno specialistično obravnavo tudi dejansko dobiti. Najbolje je, da osebni zdravnik pridobi informacije, kolikšen obseg diagnosticiranja izvajajo specialisti, h katerim napotuje, in na kakšen način se z njimi najlažje in najučinkoviteje vzpostavi stik. Seveda je tudi dolžnost izvajalcev na sekundarni in terciarni ravni, da takšne informacije oblikujejo. V splošnem je konkretnih in celovitih informacij o tem vedno premalo. Morda srečna trenutna okoliščina je, da je slovenski prostor relativno majhen, torej omejen, tako da praktično vsi bolj ali manj dobro poznamo vsakovrstne možnosti na tem področju. Vendar morebiti kmalu ne bo več tako. Kot članica Evropske unije je (bo) namreč tudi Slovenija kmalu soočena z vprašanji zagotavljanja večje čezmejne »prehodnosti« bolnikov, kar pomeni, da bo potrebno tudi sistemsko zagotavljanje informacij o tem, kam je mogoče bolnika napotiti (tudi v tujino?) in kakšne – do katere stopnje diagnosticiranja in zdravljenja – možnosti obravnave ponuja določena ustanova.

V besedilih in tabelah svetujemo preiskave, ki jih je koristno izvesti pred napotitvijo k specialistu usmerjenih internističnih strok. Priporočene preiskave pred napotitvijo so učinkovito vodilo, ki osebnemu zdravniku pomaga razvrščati po stopnjah nujnosti ter pri odločitvi, h kateremu specialistu bolnika napotiti. Praviloma morajo biti podatki, na osnovi katerih bolnika uvrstimo na prednostni seznam, specialistični ambulantni dostopni že ob naročanju.

Tabela 1. Sistematična opredelitev stopnje nujnosti in zahtevani postopki/preiskave pred napotitvijo bolnika na specialistično obravnavo k internistu.

KAJ	ZAKAJ	KDAJ	KAM	KAKO, S ČIM
Klinično stanje	Kdaj je potrebna napotitev na specialistično raven obravnave?	Stopnja nujnosti (v kolikšnem času)	Bolnika napotimo (kam)	Dokumenti/izvidi, ki naj jih ima bolnik s seboj ob napotitvi

Prav je, da bolnika na pregled k specialistu določene stroke napotimo s kar največ podatki o kliničnem problemu, dosedanjem zdravljenju, pridruženih boleznih in prejemanju zdravil. Priprava dosedanjih izvidov, opis dosedanje bolnikove obravnave in morebitni pisni ali elektronski posvet s specialistom niso nepotrebno administriranje, ampak visoko strokovna opravila. Na napotnici moramo vedno označiti razlog in stopnjo prednosti z enakimi besedami, kot je opisano v tabelah. Če se bomo standardizirano pogovarjali, bomo zagotovili, da bo lahko v čakalno knjigo bolnika ustrezno razvrstila tudi npr. medicinska sestra koordinatorka, sicer bo praktično vedno potreben pogovor med napotnim zdravnikom in specialistom.

SPORAZUMEVANJE IN POSREDOVANJE INFORMACIJ

Izobraževanje in prenašanje lastnih kliničnih izkušenj – kar počnemo v okvirih Tavčarjevih dni – sta pomembni obliki sporazumevanja zdravnikov različnih specialnosti in delovanja različnih ravni zdravstvene oskrbe. Vendar gre pri tem običajno za še vedno precej splošen vidik medsebojne izmenjave informacij.

Za doseganje končnega skupnega cilja — ozdravljenega in zadovoljnega bolnika — je bistveno bolj pomembno vzpostavljanje ustrezne ravni medsebojnega sporazumevanja med zdravniki pri vsakdanjem delu. Še zlasti ob napotovanju bolnika na specialistično obravnavo k internistu v okviru nujne in hitre (prednostne) obravnave moramo vzpostaviti, kolikor je le mogoče, neposreden stik. Danes dostopna tehnologija omogoča različne hitre in učinkovite načine osebnega sporazumevanja. Pri tem imamo v prvi vrsti še vedno v mislih zlasti telefon pa tudi sporazumevanje prek videopovezav in elektronske pošte. Predvsem slednja lahko v številnih primerih premosti nedostopnost zdravnika, ki je lahko trenutno zaposlen z drugimi opravili, pri katerih je lahko tudi nenehno pozivanje za razgovor po telefonu zelo moteče. Sporazumevanje prek elektronske pošte je trenutno zanesljivo še vedno najboljša pot za vzpostavitev hitrega in nevsiljivega osebnega stika.

Razveseljivo je, da so v nekaterih naših zdravstvenih ustanovah, katerih število se postopno povečuje, uspeli uspešno vzpostaviti možnost uporabe sodobnih digitalnih (elektronskih) medijev, ne le za naročanje, pač pa tudi za učinkovito izvajanje strokovnih konzultacij.

LITERATURA

1. Fras Z, Poredoš P, eds. Stopnje nujnosti in kaj je potrebno opraviti pri bolniku pred napotitvijo na specialistični pregled specialistu internistu. Ljubljana: Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2008. p. 1-147.
2. Zakon o pacientovih pravicah (ZPacP). Ljubljana: Uradni list RS, št. 15/08, 55/17, 177/20, 100/22. Dosegljivo 28.10.2023 na URL: <http://pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=ZAKO4281>.
3. Pravila obveznega zdravstvenega zavarovanja. Ljubljana: Uradni list RS, št. 30/03, z dopolnitvami in spremembami. Dosegljivo 28.10.2023 na URL: <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=PRAV3562#>.
4. Haldis TA, Blankenship JC. Telephone reporting in the consultant-generalist relationship. *J Eval Clin Pract* 2002;8:31-5.
5. Piterman L, Koritsas S. Part II. General practitioner-specialist referral process. *Intern Med J* 2005;35:491-6.
6. Vimalananda VG, Gupte G, Seraj SM, Orlander J, Berlowitz D, Fincke BG, Simon SR. Electronic consultations (e-consults) to improve access to specialty care: a systematic review and narrative synthesis. *J Telemed Telecare* 2015;21:323-30.
7. Williams PT, Peet G. Differences in the value of clinical information: Referring physicians versus consulting specialists. *J Am Board Fam Practice* 1994;7:292-302.

NAPOTITEV K INTERNISTU PULMOLOGU

REFERRAL TO INTERNIST PULMONOLOGIST

MATEVŽ HARLANDER^{1,2}, KRISTINA ZIHERL³,
MITJA KOŠNIK^{2,3}

IZVLEČEK

Zdravniki pri napotitvah bolnikov k specialistom določajo stopnjo nujnosti in izbirajo ustrezno mesto za preiskave. Pomembno je, da pri tem upoštevajo zahtevnost obravnave bolnikov. Če pričakujemo, da bodo potrebni zahtevni diagnostični postopki (CT, biopsija), moramo bolnika napotiti v specialistično bolnišnično ambulantno. Pri napotitvi zelo hitro je potrebna tehtna presoja, ali je res upravičena. Najbolj pogosti simptomi, zaradi katerih so bolniki napoteni k pulmologu, so dispneja, kašelj in bolečina v prsnem košu. Pred napotitvijo je zelo koristno, če opravimo vsaj rentgensko slikanje (idealno tudi krvno sliko in spirometrijo), saj nenormalnosti na rentgenskem posnetku utemljujejo hitrejšo obravnavo – zlasti ob sumu na pljučni tumor. Pri vodenju kroničnih bolezni upoštevamo smernice za zdravljenje bolezni in navodila specialistične ambulante. Osnovne ukrepe ob poslabšanju kroničnih bolezni opravi specialist družinske medicine (npr. predpis antibiotika ali kortikosteroida pri poslabšanju KOPB), napotitev na urgenco ali k s specialistu pulmologu pa je upravičena pri odpovedi zdravljenja ali pri neurejeni bolezni. Pri bolnikih s sumom na motnje dihanja v spanju pred napotitvijo priporočamo triažno oceno z vprašalniki in oceno pridruženih stanj.

Ključne besede: pulmologija, triaža, nujnost, družinska medicina.

ABSTRACT

When referring patients to specialists, the referring doctor determines the level of urgency and chooses the appropriate location for examinations. It is important that they consider the complexity of the patient's condition. If we expect that more demanding diagnostic procedures (CT, biopsy) will be required, the patient should be referred to a hospital clinic. A "very fast" referral requires careful judgment as to whether it is really justified. The most common symptoms for which patients are referred to a pulmonologist are dyspnoea, cough, and chest pain. Before referral, it is very useful to perform at least an X-ray (and ideally also a blood count and spirometry), as abnormalities on the X-ray justify faster referral - especially when a lung tumour is suspected. When managing chronic diseases, the guidelines for the treatment of the disease and the instructions of the specialist clinic are to be followed. Basic measures in case of exacerbation of chronic diseases should be carried out by

a specialist in family medicine (e.g., prescription of an antibiotic or corticosteroid in case of exacerbation of COPD), while referral to the emergency room or to a pulmonologist is justified in case of treatment failure. Before referral of a patient with suspected sleep, we recommend a triage assessment with questionnaires and an assessment of associated conditions.

Keywords: pulmonology, triage urgency, family medicine.

UVOD

Zdravnik, ki bolnika napoti k specialistu, ga uvrsti v stopnjo nujnosti. Ustrezno mora izbrati tudi mesto, kamor ga napoti. Če bolnik potrebuje tehnološko zahtevno diagnosticiranje, npr. slikanje z računalniško tomografijo (CT), endoskopijo ali biopsijo, mora bolnika napotiti v ustanovo, kjer specialist te preiskave lahko izvede, torej v specialistično ambulantno bolnišnico. Osebni zdravnik lahko ob ustrezni indikaciji bolnika napoti neposredno k bolnišničnemu pulmologu, ne da bi moral bolnika prej napotiti k regionalnemu ambulantnemu pulmologu. Če predvidevamo enostavnejše diagnosticiranje, npr. preiskave pljučne funkcije, krvne preiskave in spremljanje bolnika, je ustrezno mesto tudi (ali predvsem) specialistična ambulantna zunaj bolnišnice. Svetujemo, da osebni zdravnik pridobi informacije, kolikšen obseg diagnosticiranja izvajajo pulmologi, h katerim napotuje bolnika, in na kakšen način z njimi najlaže in najbolj učinkovito vzpostaviti stik. Prav je, da se v posameznih okoljih vodstva ustanov dogovorijo za scenarij komuniciranja in sodelovanja.

V prispevku opisno in povzeto v tabelah svetujemo preiskave, ki jih je koristno izvesti pred napotitvijo k specialistu. Priporočene preiskave pred napotitvijo niso pogoj za napotitev k pulmologu, a so koristne, ker omogočajo bolj ustrezno triažiranje. Na primarni ravni opravimo rentgensko slikanje, če je dostopno v razumnem času. Dostopnost rentgenskega diagnosticiranja je namreč v posameznih okoljih različna. Spirometrija je preiskava, ki sodi v vsak zdravstveni dom ali v skupino ambulant družinske medicine. Izvedba spirometrije in bronhodilatatornega testa sodita v strokovni obseg dela diplomirane medicinske sestre. Za spirometrijo lahko bolnika napotimo tudi v spirometrično ambulantno, na primer v okviru Bolnišnice Golnik.

V praksi opažamo veliko število napotitev s stopnjo nujnosti zelo hitro, a so pogosto pretirane ali iz dostopnih kliničnih podatkov ni mogoče oceniti, ali so upravičene. To je tudi eden razlogov neustreznih čakalnih dob za to stopnjo nujnosti, čeprav bi se temu lahko izognili.

TRIAŽA GLEDE NA VODILNI SIMPTOM

Dispneja (Tabela 1)

Težko dihanje je pogost simptom bolezni pljuč, čeprav jo lahko povzročajo tudi bolezni drugih organskih sistemov – bolezni srca, krvne bolezni ali duševne motnje.

Preiskave na primarni ravni. V diagnostičnem postopku na primarni ravni in pred napotitvijo k specialistu so koristne naslednje preiskave: rentgensko slikanje prsnih organov, spirometrija in določitev koncentracije hemoglobina v krvi. S temi preiskavami namreč ugotovimo, h kateremu specialistu je bolnika smotrno napotiti.

Tabela 1. Dispneja – upoštevati tudi zunajpljučne vzroke: akutno ali kronično srčno popuščanje, slabokrvnost, psihogena dispneja.

Klinična slika dispneje	Možni vzroki	Diagnosticiranje na primarni ravni	Napotitev	Kaj bo naredil specialist
akutna, huda (nenadno nastala ali nenadno poslabšanje kronične dispneje)	pljučna embolija, pnevmotoraks, težko poslabšanje astme, pljučnica, aspiracija tujka, pljučni edem, psihogena dispneja	PEF, nasičenost krvi s kisikom, EKG	nujno*	RTG pc, plinska analiza arterijske krvi, verjetna hospitalizacija
hitro napredujoča (vsak dan težja)	pleuralni izliv, poslabšanje astme, poslabšanje KOPB, srčno popuščanje	RTG pc, spirometrija, nasičenost krvi s kisikom, hemoglobin, krvni tlak, EKG	zelo hitro	RTG pc, morda sprejem v bolnišnico ali invazivne preiskave
epizodična (v mirovanju, nočna prebujanja)	astma, srčno popuščanje	spirometrija, bronhodilatatorni test, spremljanje PEF, nasičenost krvi s kisikom	hitro	RTG pc, testi pljučne funkcije
kronična, počasi napredujoča (pri telesni obremenitvi)	KOPB, boleznj pljučnega parenhima	spirometrija, bronhodilatatorni test, nasičenost krvi s kisikom, RTG pc, hemoglobin	redno	RTG pc, testi pljučne funkcije

Legenda: KOPB – kronična obstruktivna pljučna bolezen, EKG – elektrokardiografija, RTG pc – rentgensko slikanje prsnega koša, PEF – največji pljučni pretok (angl. peak expiratory flow).

Opomba: *Praviloma sodi v urgentni center, ki je ustrezno opremljen za oskrbo življenjsko ogroženega bolnika. V nekaterih primerih je ustrezna napotitev v specialistično ambulantno (praviloma bolnišnično).

Kašelj (Tabela 2)

Akutni kašelj povzroča okužbe, zato specialistična obravnava ni indicirana. O napotitvi razmišljamo, če kašelj traja dlje od 6 tednov. Tudi pri kroničnem kašlju gre za simptom, ki nima vzroka le v pljučih – pogosta vzroka sta kronični rinitis in gastroezofagealno zatekanje. Kašelj je pogost tudi pri kroničnem srčnem popuščanju in kot zaplet zdravljenja z zaviralci angiotenzinske konvertaze ali blokatorji receptorjev beta. Čeprav vsi kadilci kašljajo, zaradi kašlja večinoma ne obiščejo zdravnika. Pri kadilcu je alarmni znak spremenjen značaj kašlja, tj. bistveno ojačan in bolj dražeč kašelj. V tem primeru je na mestu rentgensko slikanje prsnega koša (RTG pc). O napotitvi in stopnji nujnosti presodimo glede na izvid RTG pc ter glede na morebitne druge simptome in alarmne znake (hujšanje, hemoptize, povečane vratne ali nadključnične bezgavke). Produktivni kašelj nakazuje kronično bolezen pljuč (bronhiektazije, KOPB itd.).

Preiskave na primarni ravni. Pri opredelitvi glede nujnosti napotitve je v pomoč rentgenska slika. Če je normalna (in ni znakov alarma), potem diagnosticiranje dokončamo na primarni ravni ali bolnika naročimo s stopnjo nujnosti redno. Izvedemo diagnosticiranje v smeri zunajpljučnih bolezni (nos, požiralnik, srce, neželeni učinki zdravil). Če na rentgenski sliki opazimo spremembe, bolnika napotimo s stopnjo nujnosti hitro, če je sprememba sumljiva za tumor ali kronično okužbo (na primer tuberkulozo), pa s stopnjo nujnosti zelo hitro. Ne glede na izvid rentgenskega slikanja potrebuje zelo hitro obravnavo tudi bolnik, ki izkašljuje krvavkast izmeček.

Tabela 2. Kašelj – upoštevati tudi zunajpljučne vzroke: nos, požiralnik, srce, neželeni učinki zdravil.

Klinična slika kašlja	Možni vzroki	Diagnosticiranje na primarni ravni	Napotitev	Kaj bo naredil specialist
akutni (< 3 tedne)	okužba	nasičenost krvi s kisikom, CRP, RTG pc	ni potrebna	
kronični (> 6 tednov)	kronični rinitis, GERB, astma, kadilski bronhitis, zaviralci ACE, druge kronične bolezni pljuč, rak	RTG pc – normalno	hitro ali redno	metaholinski test, lahko CT, preiskave izmečka
		RTG pc – zgostitev	zelo hitro	CT, bronhoskopija
hemoptiza	okužba (bronhitis, pljučnica), pljučni rak, tuberkuloza, bronhiektazije, pljučna embolija	iskanje zunajpljučnih vzrokov krvavitve (dlesni, nos), RTG pc, če je dostopno	zelo hitro	RTG pc, CT, bronhoskopija, preiskave izmečka
hemoptoa	pljučni rak, bronhiektazije, pljučna embolija, CF, idiopatska	/	nujno (urgenca)	CTA, angiografija z embolizacijo

Legenda: CRP – C-reaktivni protein, RTG pc – rentgensko slikanje prsnega koša, CTA – angiografija z računalniško tomografijo, GERB – gastroezofagealna refluksna bolezen, ACE – angiotenzin pretvarjajoči encim, CF – cistična fibroza.

Bolečina v prsih

V dihalih so receptorji za bolečino v velikih dihalnih poteh in parietalni plevri. Pljučni parenhim nima nociceptorjev, zato bolečina v prsnem košu ne izvira iz pljuč. Ob akutni okužbi dihalnih poti bolnik čuti bolečino za prsnico. Če je bolezensko prizadeta plevra (plevritis, pleuropnevmonija, pljučni infarkt, prizadetost zaradi tumorja, pnevmotoraks), bolnik čuti zbadajočo bolečino, ki je odvisna od dihanja. Pri izolirani bolečini v prsnem košu najprej pomislimo na bolezen kostno-mišičnega sistema, srca in požiralnika.

Preiskave na primarni ravni. Najprej opravimo rentgensko slikanje. Če rentgenska slika ni normalna, bolnika napotimo k pulmologu (Tabela 3). Če je rentgenska slika normalna, je majhna verjetnost pljučne bolezni.

Ugotovitve pri rentgenskem slikanju (Tabela 3)

Rentgensko slikanje večkrat opravimo v diagnostičnem postopku pri bolnikih, ki imajo simptome v prsnem košu (glej poglavja o dispneji, kašlju in bolečini v prsnem košu). Pogosto nas preseneti izvid rentgenske slike, ki jo opravimo v okviru sistematskih pregledov ali v predoperativni pripravi. Če ima bolnik z infiltratom na pljučih znake pljučnice, napotitev ni potrebna (če ni razlog za nujno napotitev resnost pljučnice). Na primarni ravni po zdravljenju opravimo kontrolno slikanje.

Pri znakih kronične okužbe bolnika napotimo na hitro obravnavo. Bolnik ima lahko pnevmonitis zaradi pljučnega raka ali tujka v dihalih, bronhiektazije, tuberkulozo, pljučni infarkt ali preobčutljivostni pnevmonitis. Če bolnik nima simptomov, okrogel periferni infiltrat ali tumorozen infiltrat v hilusu napoveduje rakavo bolezen. Bolnika s stopnjo nujnosti zelo hitro napotimo v center, ki bo zagotovil potrebno diagnosticiranje.

V diagnostičnem postopku je pomembna morebitna starejša rentgenska slika, zato jo priložimo (npr. slikanje na sistematskem pregledu ob sprejemu v službo).

Pri plevralnem izlivu najprej skušamo ugotoviti, ali ima bolnik srčno popuščanje, in v tem primeru najprej zdravimo srčno popuščanje. Če se izliv v nekaj dneh ne zmanjša in klinična slika kaže na drugo etiologijo, bolnika napotimo na obravnavo s stopnjo nujnosti zelo hitro.

Z enako prednostjo napotimo tudi druge bolnike s plevralnim izlivom. Sumimo namreč na tuberkulozo, rakavo bolezen ali sistemsko vezivnotkivno bolezen.

Tabela 3. Triaža glede na ugotovitve pri rentgenskem slikanju.

Bolezen (na RTG)	Možni vzroki	Diagnosticiranje na primarni ravni	Napotitev	Kaj bo naredil specialist
pljučni infiltrat	pljučnica	kontrolno RTG pc, CRP, zdravljenje z antibiotikom	ni potrebna ob ustreznem odzivu	
	pljučni tumor, zasevek	/	zelo hitro*	CT, PET-CT, bronhoskopija z biopsijami
plevralni izliv (razen pri srčnem popuščanju)	maligna infiltracija, okužba (empiem), plevritis v sklopu sistemskih bolezni	/	nujno ali zelo hitro*	plevralna punkcija, analiza punktata, CT, torakoskopija

Legenda: CT – računalniška tomografija, PET-CT – pozitronska emisijska tomografija – računalniška tomografija, CRP – C-reaktivni protein, RTG pc – rentgensko slikanje prsnega koša.

*Glede na klinično sliko. V primeru nujne napotitve praviloma v urgentni center, sicer pa napotitev v bolnišnično ambulantno, ki lahko zagotovi potrebno diagnosticiranje in tudi zdravljenje.

VODENJE KRONIČNIH BOLEZNI PLJUČ

Astma

Priporočamo obravnavo v skladu z aktualnimi priporočili.¹ Pri sumu na astmo opravimo spirometrijo. Če ugotovimo obstrukcijo (razmerje FEV₁/FVC < 0,7), opravimo bronhodilatatorni test, ki je diagnostičen samo, ko obstrukcija po bronhodilatatorju izzveni. V primeru normalne spirometrije diagnozo potrdimo z metaholinskim testom ali s serijskimi meritvami PEF. Diagnozo astma lahko postavi zdravnik družinske medicine, a svetujemo, da jo potrdi pulmolog. Napotitev je s stopnjo nujnosti redno. Glede na verjetnost diagnoze (odvisna od možnosti opravljanja preiskav) in stopnjo simptomov lahko družinski zdravnik uvede zdravljenje (redno zdravljenje z inhalacijskim glukokortikoidom ali s kombinacijo inhalacijskega glukokortikoida in bronhodilatatorja »po potrebi«).

Bolnika z astmo lahko vodi družinski zdravnik, ki letno izvaja nadzor nad jemanjem zdravil, spremljajočimi stanji in dejavniki tveganja za poslabšanje bolezni. Bolnika z neurejeno astmo napoti k pulmologu na dodatno obravnavo s stopnjo nujnosti zelo hitro ali hitro (glede na stopnjo težav). Druge indikacije za dodatno pulmoško obravnavo so ocena potrebe po imunoterapiji (alergijska astma in rinitis), sum na poklicno astmo, predoperativna priprava bolnika z neurejeno astmo, sum na aspirinsko intoleranco, visoki odmerki vzdrževalnega zdravljenja, prebolela življenje ogrožajoča poslabšanja, neželeni učinki zdravil, zapleti astme (alergijska bronhopulmonarna aspergiloza (ABPA), vaskulitis), nosečnice z astmo, zdravljenje z biološkimi zdravili.

Pri bolnikih s težko astmo in s pogostimi poslabšanji je za optimalno obravnavo potrebno sodelovanje med družinskim zdravnikom in pulmologom.

Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB)

Priporočamo obravnavo v skladu z aktualnimi priporočili.² Bolezen je zelo pogosta, a jo moramo aktivno iskati. Ker bolniki zaradi blage oblike KOPB ne gredo k zdravniku, priporočamo, da družinski zdravnik kadilce, starejše od 40 let, napoti na spirometrijo, tudi če nimajo simptomov. Pri kadilcih, ki navajajo zadihanost in kašelj, je spirometrija obvezna preiskava.

Če s spirometrijo ugotovimo obstrukcijo ($FEV_1/FVC < 0,7$), ki je z bronhodilatatorjem nismo odpravili (negativen bronhodilatatorni test), bolnika napotimo na redni pregled h pulmologu oziroma ob prisotnosti intenzivnih simptomov na pregled s stopnjo nujnosti hitro. Pred napotitvijo opravimo tudi rentgensko slikanje pljuč, meritev nasičenosti krvi s kisikom in EKG. Družinski zdravnik lahko uvede bronhodilatatorno zdravljenje. V specialistični pulmološki ambulanti opravimo celostno oceno bolezni in izključimo druge ali dodatne vzroke obstrukcije (npr. astmo, bronhiektazije, bronhiolitis itd.).

Bolnike s KOPB stopnje A (brez poslabšanj, blagi simptomi) obravnava družinski zdravnik. Bolnikom s KOPB stopnje B (brez poslabšanj, a z izraženimi simptomi) priporočamo kontrolni pregled pri pulmologu enkrat letno, bolnikom s KOPB stopnje E (poslabšanja in običajno tudi izraženi simptomi) pa dvakrat letno. Pogostost kontrolnih pregledov lahko prilagodimo, če tako zahteva klinična slika.

Bolnika s poslabšanjem KOPB, ki ne zahteva hospitalizacije, na primarni ravni najprej zdravimo po smernicah (v primeru izkašljevanja gnojnega izmečka predpis antibiotika in/ali predpis sistemskega glukokortikoida). V primeru nezadostnega odziva je ustrezna napotitev k pulmologu s stopnjo nujnosti zelo hitro.

Pri napredovali bolezni (dispneja pri minimalnem naporu, pogosta poslabšanja bolezni, dihalno popuščanje, trajno zdravljenje s kisikom na domu (TZKD)) je v korist bolnika, da družinski zdravnik in specialist na sekundarni ravni oziroma terciarni ravni sodelujeta in se dogovorita za pot obravnave. Cilj je, da bolnik ne odhaja pogosto v urgentni center.

TZKD praviloma predpiše bolnišnični specialist. Bolnik poleg zdravlil potrebuje tudi rehabilitacijo, fizioterapijo in prehransko svetovanje.

Pljučni rak

Obravnava bolnikov s pljučnim rakom pogosto vključuje različne ustanove glede na možnosti zdravljenja (kirurški poseg, obsevanje, sistemsko zdravljenje).³ Če je mogoče, zaplete bolezn ali zdravljenja rešujemo v dogovoru s specialisti, ki obravnavajo bolnika, in se izogibamo nepotrebnim napotitvam na urgenco. Napotitev na dodatno obravnavo v primeru zapleta zdravljenja je praviloma potrebna s stopnjo nujnosti nujno ali zelo hitro. Paliativno oskrbo primarno izvaja družinski zdravnik. V primeru zapletov naj poteka v dogovoru s specialisti in/ali lokalno paliativno enoto, če je na voljo.

Motnje dihanja v spanju

Motnje dihanja v spanju (najpogostejša je obstruktivna spalna apneja, OSA) so pogosta skupina bolezni dihal. Bolezen je pogosta pri moških v vseh starostnih skupinah, pri ženskah pa se razširjenost (prevalenca) povečuje po menopavzi. Na motnje dihanja v spanju pomislimo, ko bolnik toži zaradi smrčanja, prekinitev dihanja v spanju, neosvežilnega spanca, čezmerne dnevne zaspanosti, nikturije ali jutranjih glavobolov. Pri postmenopavznih ženskah je pogost simptom nespečnost. Na motnje dihanja v spanju moramo pomisliti pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi (refraktarna arterijska hipertenzija, motnje srčnega ritma – predvsem atrijska fibrilacija, ishemična bolezen srca, srčno popuščanje, po možganski kapi), sladkorno boleznijo, napredovalo KOPB ali slabše nadzorovano astmo, pri bolnikih z živčno-mišičnimi boleznimi ali pri čezmerno prehranjenih in jih aktivno spraševati po simptomih motenj dihanja v spanju. Posebej pozorni moramo biti na simptome OSA pri poklicnih voznikih, ki jih napotimo na nadaljnje diagnosticiranje k specialistu pulmologu z dodatnimi znanji iz motenj dihanja v spanju ali k somnologu, ki bo opravil diagnosticiranje in ga tudi vodil.

V pomoč pri presejanju na OSA je več vprašalnikov. Družinskemu zdravniku priporočamo, da pred napotitvijo z bolnikom izpolni vprašalnik STOP BANG. Za oceno čezmerne dnevne zaspanosti uporabljamo Epworthovo lestvico zaspanosti (ESS). Če gre za izrazito čezmerno dnevno zaspanost ($ESS \geq 15$ točk ali je zaspal za volanom), je potrebna previdnost pri vožnji, neredko pa vožnjo do diagnosticiranja celo odsvetujemo.

Diagnosticiranje motenj dihanja v spanju ni urgentno in ga opravimo, ko je bolnik glede drugih bolezni stabilen. Prednostna obravnava (zelo hitro ali hitro) je potrebna pri določenih boleznih, pri simptomih izrazite čezmerne dnevne zaspanosti ter pri nosečnicah in poklicnih voznikih (Tabela 4).

Tabela 4. Indikacije za stopnjo nujnosti zelo hitro ali hitro pri bolniku s sumom na motnje dihanja v spanju. Ostale bolnike napotimo s stopnjo nujnosti redno.

	Zelo hitro	Hitro
Srčno-žilne bolezni		ishemična bolezen srca, stanje po CVI, AF, stanje po VF/VT, srčno popuščanje NYHA III–IV
Bolezni dihal	mejna hipoksemija ali hiperkapnija	slabše nadzorovana astma, KOPB stopnje C in stopnje D ali KOPB na TZKD, kifoskolioza, idiopatska pljučna fibroza, pljučna hipertenzija
Živčno-mišične bolezni	ALS, živčno-mišične bolezni s kronično hiperkapnično dihalno odpovedjo	epilepsija, multipla skleroza, pareza prepone, stanje po CVI, hipersomnija
Druga stanja	nosečnica s sumom na motnje dihanja v spanju, uspavanje za volanom, čezmerno zaspan poklicni voznik	poklicni voznik, $ITM \geq 40$, izraziti simptomi čezmerne dnevne zaspanosti ($ESS \geq 15$), eritrocitoza

Legenda: ALS – amiotrofična lateralna skleroza, CVI – srčno-žilna kap, AF – atrijska fibrilacija, KOPB – kronična obstruktivna pljučna bolezen, TZKD – trajno zdravljenje s kisikom na domu, ITM – indeks telesne mase, ESS – Epworthova lestvica zaspanosti.

Druge in redke pljučne bolezni (npr. bolezni pljučnega intersticija, sarkoidoza, cistična fibroza, vaskulitisi, pljučna hipertenzija).

Obravnava teh bolezni je najbolj učinkovita, če bolnika napotimo v center z izkušnjami, kjer bodo podali tudi navodila glede ustreznega spremljanja bolnika.

LITERATURA

- Škr gat S, Triller N, Košnik M, Poplas Susič T, Peter D, Vodopivec Jamšek V, et al. Priporočila za obravnavo bolnika z astmo na primarni in specialistični pulmološki ravni v Sloveniji. Zdr Vestn 2016;85:693–706.
- Škr gat S, Triller N, Košnik M, Poplas Susič T, Peter D, Vodopivec Jamšek V, et al. Priporočila za obravnavo bolnika s kronično obstruktivno pljučno boleznijo na primarni in specialistični pulmološki ravni v Sloveniji. Zdr Vestn 2017;86:1–12.
- Vrankar M, Boc N, Kern I, Rozman A, Stanič K, Štupnik T, et al. Recommendations for diagnosis and treatment of patients with lung cancer. Onkologija: A Medical-Scientific Journal 2020;24:40–3281.

NAPOTITEV K INTERNISTU GASTROENTEROLOGU

REFERRAL TO INTERNIST - GASTROENTEROLOGIST

BORUT ŠTABUC, EVA MISLEJ

IZVLEČEK

Bolezni prebavil so med najpogostejšimi internističnimi boleznimi. Obsegajo akutne, kronične in funkcionalne bolezni prebavil, bolezni jeter, maligne bolezni prebavil in klinično prehrano. Pomembno vplivajo na preživetje, obolevnost in kakovost življenja. Zaradi staranja prebivalstva, življenjskega stila, ter čezmernega jemanja zdravil in prehranskih dodatkov se število bolnikov z boleznimi prebavil vsako leto nezadržno povečuje. Pred napotitvijo h gastroenterologu je ključno poznavanje kliničnih in diagnostičnih postopkov za vodilni simptom. Vodilni simptomi, zaradi katerih so bolniki napoteni na specialistični gastroenterološki pregled, so dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolezen, disfagija, slabost in bruhanje, bolečina v trebuhu, driska, zaprtje, krvavitev iz zgornjih in spodnjih prebavil, anemija zaradi pomanjkanja železa, hujšanje, patološki jetrni testi, zlatenica in naključno odkrite lezije hepatikopankreatikobiliarnega trakta.

Ključne besede: bolezni prebavil, simptomi, hujšanje, patološki jetrni testi.

ABSTRACT

Gastrointestinal diseases are among the most common internal medicine diseases. They include acute, chronic and functional gastrointestinal diseases, liver diseases, malignant gastrointestinal diseases and clinical nutrition. They have a significant impact on survival, morbidity and quality of life. Due to the aging of the population, lifestyle, excessive use of drugs and nutritional supplements, the number of patients with gastrointestinal diseases increases every year. Before referral to a gastroenterologist, knowledge of the clinical and diagnostic procedures for the leading symptom is essential. The leading symptoms for which patients are referred to a specialist gastroenterological examination are: dyspepsia, gastroesophageal reflux disease, dysphagia, nausea and vomiting, abdominal pain, diarrhea, constipation, bleeding from the upper and lower gastrointestinal tract, iron deficiency anemia, weight loss, pathological liver tests, jaundice and incidentally discovered lesions of the hepatopancreaticobiliary tract.

Keywords: digestive disorders, symptoms, weight loss, liver function tests.

DISPEPSIJA

Dispepsija je skupni izraz za različne simptome v zgornji polovici trebuha, kot so slabost, napenjanje, spahovanje, občutek hitre sitosti, neješčnost ali pekoča bolečina v epigastriju. Dispepsijo opredelimo kot organsko ali kot funkcionalno (1).

Organska dispepsija je odraz bolezenskega stanja. Najpogostejši organski vzroki dispepsije so erozivni gastritis, razjeda na želodcu in dvanajstniku ter okužba z bakterijo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Ostali vzroki so maligne neoplazme želodca in/ali požiralnika, gastroezofagealna refluksna bolezen, zdravila, ki lahko poškodujejo sluznico prebavil ali povzročijo motilitetne motnje, različni strupi, med njimi tudi alkohol, bolezni hepatikopankreatikobiliarnega trakta, bolezni ščitnice, ledvic, srca in nosečnosti.

Če z diagnostičnim postopkom ne odkrijemo bolezenskih sprememb in/ali okužbe z bakterijo *H. pylori*, govorimo o funkcionalni dispepsiji. Funkcionalne gastrointestinalne motnje opredeljujejo Rimska merila IV, po katerih morajo biti simptomi prisotni večkrat tedensko v zadnjih treh mesecih in se začeti vsaj šest mesecev pred postavitvijo diagnoze (2). Funkcionalno dispepsijo delimo na dva podtipa: i) postprandialni distresni sindrom in ii) epigastrični bolečinski sindrom. Za postprandialni distresni sindrom sta značilna zgodnja sitost in občutek napihnjenosti po manjšem obroku, ki ju spremljajo slabost, napenjanje in riganje. Za epigastrični bolečinski sindrom je značilna pekoča intermitentna epigastrična bolečina, ki ne izžareva v druge dele trebuha in po odvajanju plinov ali blata ne popusti. Funkcionalna dispepsija je posledica motenj v motiliteti in senzibiliteti želodca in lahko nastane po različnih gastrointestinalnih okužbah. Sprožijo jo lahko tudi stresne motnje.

Pri vsakem bolniku z dispepsijo opravimo usmerjeno anamnezo in natančen klinični pregled. Pozorni smo na t. i. alarmne znake, ki lahko nakazujejo resno organsko bolezen in zato zahtevajo takojšnjo diagnostično obravnavo. To so novonastala dispepsija pri bolniku, starejšem od 50 let, nepojasnjeno hujšanje, disfagija in odinofagija, anemija zaradi pomanjkanja železa, vztrajno bruhanje, znaki očitne gastrointestinalne krvavitve (hematemeza, melena), tipna tumorska masa v trebuhu, znotrajtrebušna adenopatija in družinska obremenjenost z rakom zgornjih prebavil.

Bolnike z dispepsijo, ki so mlajši od 50 let in nimajo dejavnikov tveganja, neinvazivno testiramo na prisotnost bakterije *H. pylori*. Zdravimo vse bolnike, pri katerih je bila okužba dokazana. Če je izvid negativen oziroma se po eradikaciji težave z dispepsijo še vedno ponavljajo, smernice svetujejo 4-tedenski empirični terapevtski poizkus z zaviralcem protonske črpalke v standardnem odmerku. Če težave po 4-tedenskem zdravljenju z zaviralcem protonske črpalke ne izzvenijo, lahko poskusimo z antagonistom receptorjev H2. Če težave tudi po empiričnem terapevtskem poizkusu ne izzvenijo, moramo opraviti dodatne diagnostične preiskave, najprej ezofagogastroduodenoskopijo (3,4).

Na nujno in zelo hitro specialistično obravnavo sodijo bolniki z dispepsijo in alarmnimi znaki.

Bolnike z dispepsijo, ki po 4-tedenskem zdravljenju z zaviralcem protonske črpalke vztraja, napotimo na specialistično obravnavo s stopnjo nujosti hitro oziroma redno.

Pri bolnikih, pri katerih je bila ezofagogastroduodenoskopija že opravljena in nimajo »novih« alarmnih znakov, ukrepamo glede na najdbe pri zadnji gastroskopiji.

Ob napotitvi na specialistično obravnavo moramo navesti pomembne anamnestične podatke

o poskusih dotedanjega zdravljenja (ZPČ, antagonisti H₂, druga zdravila), testiranju oziroma zdravljenju okužbe z bakterijo *H. pylori*, dosedanjih kirurških posegih na prebavilih, predhodnih diagnostičnih postopkih, vrsti in trajanju simptomov, jemanju zdravil in o pomembnejših sistemskih boleznih.

Pred napotitvijo na specialistično obravnavo so v odsotnosti alarmnih znakov pri bolniku z dispepsijo smiselne laboratorijske preiskave (celotna krvna slika, osnovne biokemijske preiskave), neinvazivni test na prisotnost *H. pylori* in 4-tedenski poizkus z zaviralcem protonske črpalke (ZPČ). Če sumimo, da gre za bolezensko stanje zunaj prebavne cevi, bolnika napotimo na slikovno diagnosticiranje, najprej na ultrazvočno preiskavo (UZ) trebuha.

Tabela 1. Stopnje nujnosti pri bolnikih z dispepsijo.

	Vzrok napotitve	Stopnja nujnosti	Mesto napotitve
Novonastala dispepsija pri bolniku, starejšem od 50 let	izključitev malignoma, iskanje vzroka	zelo hitro	gastroskopijska ambulanta
Dispepsija + nepojasnjeno hujšanje	izključitev malignoma, iskanje vzroka	zelo hitro	gastroenterološka ambulanta
Dispepsija + disfagija in odinofagija	izključitev malignoma, iskanje vzroka	zelo hitro (pri impakciji hrane oziroma popolni nezmožnosti zaužitja hrane in tekočine – nujno)	gastroskopijska ambulanta
Dispepsija + anemija zaradi pomanjkanja železa	izključitev malignoma, iskanje vzroka	zelo hitro	gastroskopijska ambulanta, kolonoskopijska ambulanta
Dispepsija + vztrajno bruhanje	izključitev malignoma, iskanje vzroka	nujno ali zelo hitro	urgentni center, gastroskopijska ambulanta po presoji lečečega zdravnika
Dispepsija + znaki očitne gastrointestinalne krvavitve (melena, hematemeza)	življenje ogrožajoča krvavitve	nujno	urgentni center
Dispepsija + tipna tumorska masa v trebuhu	izključitev malignoma	nujno ali zelo hitro	gastroskopijska ambulanta ali gastroenterološka ambulanta
Dispepsija + znotrajtrebušna adenopatija	izključitev malignoma	zelo hitro	gastroskopijska ambulanta ali gastroenterološka ambulanta
Dispepsija + družinska obremenjenost z rakom zgornjih prebavil	izključitev malignoma	zelo hitro	gastroskopijska ambulanta
Bolniki, mlajši od 50 let, pri katerih se simptomi dispepsije po 4-tedenskem poizkusu z ZPČ in po testiranju ter zdravljenju okužbe s <i>H. pylori</i> ne izboljšajo	iskanje vzroka	hitro ali redno	gastroskopijska ambulanta

GASTROEZOFAGEALNA REFLUKSNA BOLEZEN

Gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB) je stanje, ki nastane, ko refluks želodčne vsebine v požiralnik povzroči moteče zaplete in/ali zaplete na požiralniku. Vodična simptoma sta zgaga in regurgitacija. Bolezen se sicer lahko pokaže tudi z ekstraesofagealnimi simptomi (nekardiogena bolečina v prsnem košu, disfagija, kronični kašelj, astma, dispepsija, bolečina v epigastriju, slabost, napihnjenost in riganje) (5,6).

Delovno diagnozo GERB lahko postavimo na osnovi tipičnih simptomov (zgaga in regurgitacija), nato pa lahko poskusimo z empiričnim zdravljenjem z zaviralci protonske črpalke.

Ob prisotnosti značilnih simptomov GERB gastrokopija ni potrebna, a je potrebna pri simptomih, ki so lahko posledica resnih zapletov (disfagija, odinofagija, izguba telesne teže, hematemaza). V primeru prsne bolečine moramo najprej izključiti srčno-žilne vzroke in šele nato lahko govorimo o nekardiogeni prsni bolečini (7).

Z endoskopijo lahko ocenimo stopnjo ezofagitisa in prisotnost drugih zapletov refluksa, kot so razjede, strikture, Barrettov požiralnik ali karcinom.

Pri bolnikih brez alarmnih znakov poleg ZPČ pridejo v poštev dodatni konzervativni ukrepi:

- znižanje telesne teže v območje normalnega indeksa telesne mase;
- dvig vzglavja postelje in izogibanje obrokom 2–3 ure pred spanjem;
- izključitev hrane, ki naj bi povzročala refluks, ni rutinsko priporočena.

Osem tedensko zdravljenje z ZPČ je zdravljenje izbire za lajšanje simptomov in zdravljenje erozivnega ezofagitisa. ZPČ uvedemo enkrat dnevno, pred prvim obrokom, v primeru delnega odgovora pa lahko odmerek ZPČ povečamo na dvakrat dnevno po 40 mg. Po učinkovitem zdravljenju priporočamo trajno ali občasno vzdrževalno zdravljenje z najmanjšim še učinkovitim odmerkom ZPČ.

V primeru neodzivnosti na ZPČ bolnike napotimo na hitro specialistično obravnavo.

Tabela 2. Stopnje nujnosti pri bolnikih z gastroezofagealno refluksno boleznijo pred napotitvijo h gastroenterologu.

	Vzrok napotitve	Stopnja nujnosti	Mesto napotitve
GERB	po zdravljenju z ZPČ in konzervativnimi ukrepi ni izboljšanja	hitro	gastroenterološka ambulanta
GERB z zapleti	izključevanje zapletov	zelo hitro	gastroskopijska

Legenda: GERB – gastroezofagealna refluksna bolezen, ZPČ – zaviralci protonske črpalke.

DISFAGIJA

Disfagija je občutek oteženega požiranja oziroma zatikanja hrane in/ali tekočine na predelu med ustno votlino in želodcem. Je alarmni znak, ki zahteva zelo hitro ali hitro specialistično obravnavo. Razlikujemo orofaringealno in ezofagealno disfagijo.

Pri orofaringealni disfagiji je oteženo premikanje hrane ali tekočine iz ustne votline v požiralnik in se pojavi na začetku požiranja. Gre za bolezen struktur proksimalno od požiralnika in osrednjega živčnega sistema. Ugotavljamo zastajanje hrane v ustih, kašelj, aspiracijo, čezmerno slinjenje, zatekanje hrane/tekočine v nos in pridružene nevrološke motnje. S to vrsto disfagije se ukvarjajo specialisti otorinolaringologije.

Ezofagealna disfagija je ponavadi prisotna pri obstrukcijskih in motilitetnih motnjah požiralnika. Disfagija za trdo hrano navadno kaže na obstrukcijsko motnjo, medtem ko disfagija za tekočino in hrano običajno kaže na motilitetno motnjo. Bolnik opisuje občutek tujka za prsnico in si pri hranjenju pomaga s pitjem tekočin ali z bruhanjem.

Obstrukcijske motnje požiralnika povzročajo strukturne bolezni požiralnika ali strukture, ki od zunaj pritiskajo na požiralnik. Lahko pojavljajo občasno, npr. pri Schatzkijevemu obroču, ali so napredujoče, npr. pri strikturah in tumorju požiralnika. Med ekstrinzične motnje požiralnika uvrščamo motnje žilja (aberantno žilje), tumorje mediastinuma, spremembe po

kirurških posegih in cistične spremembe. Intirinzne motnje vključujejo peptične strikture, benigne in maligne tumorje požiralnika, požiralnikove obroče in membrane, tujke, eozinofilni ezofagitis ter zožitve zaradi kavstičnih poškodb, obsevanj in infekcijskih bolezni (8).

Motilitetne motnje požiralnika so posledica živčno-mišične disfunkcije in se kažejo z nezmožnostjo normalnega prenosa bolusa hrane in/ali tekočine iz žrela v želodec. Razlikujemo primarne motilitetne motnje (ahalazija, hipertenzivne ali spastične motilitetne motnje požiralnika: difuzni spazem požiralnika, hiperkontraktilni požiralnik, hipertenzivna peristaltika; hipomotilitetne motnje požiralnika) in sekundarne motilitetne motnje (psevdoahalazija zaradi tumorja, skleroderma, sarkoidoza, amiloidoza, eozinofilni ezofagitis, sladkorna bolezen). Poznamo tudi funkcionalno disfagijo, ki glede na Rimska merila IV vključuje občutek disfagije, ki je prisoten tri mesece z začetkom vsaj šest mesecev pred postavitvijo diagnoze, pri čemer s preiskavami ne odkrijemo nobenih organskih in strukturnih sprememb in s poizkusom z ZPČ izključimo GERB (9).

Pri 80–85% bolnikov lahko na osnovi natančne anamneze razlikujemo med orofaringealno disfagijo in ezofagealno disfagijo. Zanima nas, ali je disfagija prisotna pri uživanju trde hrane ali tekoče hrane, kje je umeščena, ali simptomi napredujejo ali so občasni, ali je disfagija povezana s prejšnjimi kirurškimi posegi, obsevanji ali imunosupresivnim zdravljenjem. Pomembno je, da smo pozorni na zdravila, ki poškodujejo sluznico požiralnika (nesteroidni antirevmatiki, nekateri antibiotiki, bisfosfonati, glukokortikoidi in železo). Opravimo natančen pregled glave, ustne votline in vratu. V diagnostičnem postopku večinoma pričnemo z gastroskopijo z odvzemom biopsij. Če z gastroskopijo ne odkrijemo vzroka disfagije, opravimo rentgensko slikanje z barijevim kontrastnim sredstvom. V primeru patologije zunaj požiralnika opravimo natančno slikovno diagnosticiranje (CT, MRI, UZ). Ob normalnem izvidu rentgenskega slikanja in sumu na motilitetno motnjo požiralnika opravimo visokoločljivo stno manometrijo požiralnika.

Pri bolniku po obsevanju, kirurških posegih zaradi malignoma grla/požiralnika ter kavstičnih poškodbah z znanimi in obsežnimi strikturami ima rentgensko slikanje zaradi manjšega tveganja perforacije prednost pred gastroskopijo (10).

Pred napotitvijo na specialistično obravnavo opravimo osnovne laboratorijske preiskave.

Tabela 3. Stopnje nujnosti pri bolnikih z disfagijo.

	Vzrok napotitve	Stopnja nujnosti	Mesto napotitve
Disfagija zaradi tujka ali kavstične poškodbe	zataknen tujek, poškodba po zaužitju kavstične snovi	nujno	urgentni center, gastroskopija
Disfagija in drugi alarmni znaki	iskanje vzroka	nujno ali zelo hitro	gastroskopija
Disfagija brez alarmnih znakov	iskanje vzroka	zelo hitro	gastroskopija, gastroenterološka ambulanta

SLABOST IN BRUHANJE

Slabost, neprijeten občutek siljenja na bruhanje in bruhanje so neznačilni simptomi številnih bolezenskih stanj. Nastanejo zaradi bolezni prebavil, bolezni osrednjega živčnega sistema, zaradi srčnih, endokrinih in presnovnih motenj, okužb, zdravil, čezmernega uživanja alkohola ali zaradi dolgotrajnega stradanja.

Slabost in bruhanje lahko sprožijo številne bolezni prebavne cevi, žolčnika in žolčnih izvodil, jeter, trebušne slinavke in peritoneja, ponavadi ob prisotnosti drugih simptomov ali znakov, kot so akutni abdomen, bolečina v trebuhu, driska ali zlatenica.

Pogosti vzroki so ulkusna bolezen, zožitev pilorusa, gastropareza, rak želodca in trebušne slinavke, obstrukcija tankega črevesa, kronična intestinalna psevdoobstrukcija, pankreatitis, apendicitis, holecistitis, holangitis in hepatitis.

Pri bolnikih, pri katerih z natančno anamnezo in pregledom opredelimo slabost in bruhanje kot posledico bolezni gastrointestinalnega trakta, napravimo usmerjene laboratorijske preiskave krvi. Ob sumu na okužbo odvajamo kri za celotno krvno sliko, elektrolite in CRP/PCT (11). Pri sumu na bolezni hepatobiliarnega trakta odvajamo še kri za določitev vrednosti amilaze oziroma lipaze in jetrne teste, bolnika pa napotimo na UZ trebuha.

Glede na oceno resnosti bolnikovega stanja, pri čemer moramo biti posebej pazljivi pri bolnikih s sladkorno boleznijo, drisko ter pri majhnih otrocih in starejših, napotimo bolnika s stopnjo nujnosti nujno ali zelo hitro (v prvih treh dneh) na specialistično gastroenterološko obdelavo (12). Pri sumu na ileus ali perforacijo moramo bolnika s stopnjo nujnosti nujno napotiti v urgentni center.

Tabela 4. Stopnje nujnosti pri bolnikih s slabostjo/bruhanjem pred napotitvijo h gastroenterologu.

	Vzrok napotitve	Stopnja nujnosti	Mesto napotitve
Pasažne motnje	nenadno nastale kronične	Nujno redno	urgentni center gastroenterološka ambulanta
Motilitene motnje	refluksna bolezen, diabetična gastropareza, intestinalna psevdoobstrukcija	redno	gastroenterološka ambulanta
Akutne vnetne bolezni prebavil	opredelitev vnetja, npr. akutni pankreatitis, apendicitis, holecistitis, holangitis	nujno	urgentni center
Onkološki bolniki	znana rakava bolezen	zelo hitro	specialistična ambulanta (gastro-onkološka), paliativna oskrba

BOLEČINA V TREBUHU

Bolečina v trebuhu je med najpogostejšimi simptomi, zaradi katerega ljudje običaje nujno medicinsko pomoč. Obravnava bolnika z bolečino v trebuhu zahteva celostni pristop, saj je poleg gastrointestinalnih vzrokov lahko posledica številnih bolezni drugih organskih sistemov. Večinoma je vzrok povsem benignen, lahko pa gre za življenje ogrožajoče stanje, ki ga moramo dovolj zgodaj prepoznati in ustrezno ukrepati. Pri obravnavi bolečine v trebuhu sta ključna natančna anamneza in klinični pregled, ki nas usmerita glede nadaljnje obravnave (13).

Glede na patofiziološke mehanizme razlikujemo parietalno, visceralno in preneseno bolečino. **Prenesena bolečina** je dobro umeščena bolečina, ki je oddaljena od prizadetega organa. Včasih lahko preneseno bolečino sprožimo s palpacijo prizadetega organa. Prenos bolečine iz trebušnih organov v druge regije je tako značilen, da lahko po prenosu sklepamo, kateri organ je prizadet. Glede na čas nastanka je lahko bolečina akutna, subakutna ali kronična (14).

Akutni abdomen je sinonim za nenadne bolezni trebušnih organov s hudo bolečino v trebuhu, slabostjo z bruhanjem ali brez njega, znaki peritonitisa in bolj ali manj izraženo splošno prizadetostjo. Gre za nujno stanje, pri katerem lahko v večini bolezni opredelimo samo

okvirno, medtem ko dokončne in zanesljive diagnoze ne moremo postaviti. Akutni abdomen je lahko kirurški, internistični ali ginekološki. Med boleznimi prebavil, ki povzročajo akutni abdomen, so najpogostejše vnetne, obstruktivne, perforativne in ishemične bolezni prebavne cevi, bolezni žolčnika in žolčnih izvodil ter bolezni trebušne slinavke in akutna vnetja jeter. Nekirurška bolezenska stanja, ki lahko dajo sliko akutnega abdomna, so pankreatitis, bolezni pljuč (pljučnica, pnevmotoraks, pljučna embolija), srčno-žilne bolezni (infarkt, perikarditis, srčno popuščanje, disekantna anevrizma torakalne aorte, ruptura anevrizme trebušne aorte), bolezni/poškodbe prsne ali trebušne stene, hrbtenice in medenice, bolezni/poškodbe retroperitonealnih organov ter presnovne, endokrinološke, hematološke in nevrolološke bolezni (*tabes dorsalis*, siringomielija) (15).

Akutna bolečina v trebuhu je eden od najpogostejših gastrointestinalnih simptomov in predstavlja 5 % vseh obiskov v urgentnih ambulantah (16). Akutna bolečina v trebuhu nastopi nenadno in traja do sedem dni. Običajno je stalna, redkeje intermitentna, z možnimi poslabšanji in izboljšanji. Najpogostejši vzroki so akutni apendicitis, zapora črevesa, bolezni žolčnika in žolčnih vodov, bolezni sečil, divertikulitis in akutna vnetja trebušne slinavke. Pri ženski v rodnem obdobju moramo vedno pomisliti tudi na ginekološke vzroke bolečine v trebuhu.

Kronična bolečina v trebuhu traja vsaj 6 mesecev in je lahko konstantna ali intermitentna. Predstavlja 25–50 % vseh obiskov v gastroenteroloških ambulantah. Najpogostejše se na ta način manifestirajo funkcionalne motnje, kot so sindrom razdražljivega črevesa, funkcionalna dispepsija in funkcionalna biliarna bolečina, od organskih bolezni pa kronična vnetna črevesna bolezen, peptična razjeda želodca in dvanajstnika, celiakija, adhezije, kronično vnetje trebušne slinavke in neoplazme.

Funkcionalni abdominalni bolečinski sindrom (angl. centrally mediated abdominal pain syndrome, CAPS) sodi v sklop funkcionalnih gastroenteroloških motenj, ki so diagnostično opredeljene z Rimskimi merili. Organskega vzroka kljub obsežnim diagnostičnim postopkom ne ugotovimo. Patofiziološko gre za neustrezno in/ali čezmerno občutljivost perifernih in centralnih živčnih končičev na sicer normalne dražljaje iz prebavil. Jakost in narava bolečine sta uravnavani v kognitivnih in čustvenih centrih možganov, zato so med najpomembnejšimi dejavniki tveganja za razvoj te motnje psihosocialni dejavniki. Ugotavljamo jo pri 5–19 % prebivalstva, od tega pri kar 13–17 % srednješolcev in študentov. Značilna je izčrpavajoča stalna ali pogosto ponavljajoča se bolečina v trebuhu, ki pomembno vpliva na kakovost življenja in je prisotna vsaj tri mesece, pri čemer je od pojava prvih simptomom minilo vsaj 6 mesecev. Bolečina ni v povezavi s fiziološkimi procesi, kot so hranjenje, odvajanje blata ali menstrualni cikel (17).

Ob splošnem vtisu o bolniku in resnosti stanja sta nujni natančna anamneza in natančna opredelitev bolečine. Opredeliti moramo vse njene značilnosti, kot so čas nastopa bolečine in njen razvoj, trajanje, jakost, značaj, mesto nastanka, morebiten premik in sevanje, ter dejavnike, ki bolečino omilijo ali jo poslabšajo. Jasno moramo opisati spremljajoče simptome in znake (bruhanje, slabost, driska, zaprtje, hujšanje, povišana telesna temperatura, zlatenica, težko dihanje, palpitacije, bolečina v prsnem košu, urogenitalni izcedek, izguba zavesti).

Pri kliničnem pregledu moramo poleg splošnega vtisa o bolniku, ocene zavesti, orientiranosti in hemodinamske stabilnosti posebno pozornost nameniti pregledu trebuha. Pri kritično bolnem takoj pričnemo s stabilizacijo.

Bolnike s sumom na kirurški akutni abdomen napotimo na nujno kirurško obravnavo in pred napotitvijo ne opravljamo laboratorijskih in slikovnih preiskav.

Bolnike z akutno bolečino po natančnem pregledu in anamnezi napotimo v urgentno ambulantno, kjer opravijo osnovni klinični pregled, odvzamejo kri za krvno sliko, jetrne teste, pankreatične encime, ledvično funkcijo, vnetne parametre in pregled urina ter izvedejo slikovno diagnosticiranje (RTG trebuha) in po možnosti UZ trebuha.

Pri bolniku s kronično bolečino opravimo natančno anamnezo in klinični pregled, ki ju dopolnimo s prej naštetimi laboratorijskimi in slikovnimi preiskavami. Nato presodimo, ali je potrebna specialistična obravnava, in bolnika s stopnjo nujnosti hitro ali redno (pri sumu na maligno neoplazmo s stopnjo nujnosti nujno/zelo hitro) na specialistično obravnavo (18).

Tabela 5. Stopnje nujnosti pri bolnikih z bolečino v trebuhu pred napotitvijo h gastroenterologu.

	Vzrok napotitve	Stopnja nujnosti	Mesto napotitve
Akutna bolečina v trebuhu (akutni abdomen)	huda, nenadno nastala bolečina	nujno	urgentni center
Akutna bolečina v trebuhu, ki traja do 7 dni	opredelitev	zelo hitro	urgentni center ali gastroenterološka ambulantna
Subakutna bolečina v trebuhu	bolečina, ki nastaja postopno in se sčasoma povečuje	zelo hitro	urgentni center gastroenterološka ambulantna
Kronična bolečina v trebuhu	iskanje vzroka več kot 6 mesecev trajajoče bolečine v trebuhu	hitro ali redno	gastroenterološka ambulantna

DRISKA

Driska je odvajanje tekočega ali manj trdnega blata (5. do 7. stopnja po Bristolski lestvici) več kot trikrat dnevno ali več kot 200 g/dnevno (19).

Akutna driska traja manj kot 2 tedna. Pomembno je razlikovati med drisko in dizenterijo (krvavo drisko), ki običajno zahteva takojšnjo obravnavo in hospitalizacijo. Vztrajajoča driska traja več kot 14 dni, kronična pa več kot 1 mesec. Glede na mehanizem nastanka jo razvrstimo v štiri skupine: osmotsko, sekretorno, eksudativno in motilitetno. Etiološko je lahko bakterijska, virusna ali parazitska. Akutna driska je običajno infekcijska in mine v 4–5 dneh brez specifičnega zdravljenja (20).

Če se driska ponavlja ali je prisotna več kot 14 dni, je potrebna specialistična obravnava.

Kronično drisko povzročajo bolezni prebavil, motnje v črevesni peristaltiki in preobčutljivost na hrano. Razlikujemo med organsko drisko (kronična vnetna črevesna bolezen, rakave bolezni, endokrine bolezni, okužbe in malabsorpcijski sindromi) in funkcionalno drisko (diabetična avtonomna nevropatija, sindrom razdražljivega črevesa). Preiskave, ki jih je smiselno opraviti pred napotitvijo bolnika k specialistu, so celotna krvna slika, diferencialna krvna slika, CRP, elektroliti, dušični retenti, albumini in jetrni testi, lahko tudi hemotest blata in koprokulture (21).

ZAPRTJE

O zaprtju govorimo, če bolnik odvaja blato manj kot dvakrat na teden. Po Rimskih merilih IV govorimo o zaprtju, če je bolnik v zadnjih treh mesecih občutil vsaj dva izmed naštetih simptomov ali znakov: manj kot tri stolice tedensko, napenjanje ob 25 % defekacij, trdo blato v vsaj 25 % odvajanjih, občutek anorektalne zapore, občutek nepopolnega izpraznjenja danke, potreba po digitorektalni ekstirpaciji blata.

Tabela 6. Stopnje nujnosti in zahtevani postopki pri bolniku z drisko pred napotitvijo h gastroenterologu.

	Vzrok napotitve	Stopnja nujnosti	Mesto napotitve
Akutna driska	hipotenzija, dizenterija, znaki septičnega stanja ali toksičnosti, pridruženo bruhanje in bolečina v trebuhu, hude motnje v elektrolitskem ravnovesju ali metabolna acidoza, spremenjena raven zavesti.	nujno	urgentni center
Kronična driska	iskanje vzroka	redno	gastroenterološka ambulanta
Kronična driska s sumom na kronično vnetno črevesno bolezen ali raka		zelo hitro	gastroenterološka ambulanta

Ločimo primarno (funkcionalno) zaprtje in sekundarno (organsko) zaprtje. Etiopatogeneza primarnega zaprtja ni povsem jasna. Sekundarno zaprtje lahko povzročajo obstruktivne lezije, nevrološke, metabolne in endokrine motnje ter opiat (22).

Primarno zaprtje se ponavlja kaže z napredujočim zaprtjem, pri sindromu razdražljivega črevesa pa je zaprtju lahko pridružena tudi bolečina v trebuhu. Pri sekundarnem zaprtju so v ospredju simptomi bolezni, ki ga je povzročila.

Pregled začnemo z natančno anamnezo. Zanima nas, kdaj so se pojavili simptomi, ali je bilo uvedeno novo zdravilo ali prehranski dodatek, ali se je bolnik manj hidriral ali spremenil dieto in vnos vlaknin in ali je manj telesno dejaven. Povprašamo tudi o inkontinenci za blato in o krvavitvah ob odvajanju. Prejšnje bolezni in družinska anamneza lahko pomagajo natančneje opredeliti vzrok zaprtja. Alarmni znaki, ki zahtevajo takojšnjo nadaljnjo obravnavo, so prisotnost krvi na blatu, nezmožnost odvajanja vetrov, hujšanje, več kot dva tedna trajajoče bolečine v trebuhu in bruhanje.

V splošni klinični pregled bolnika z zaprtjem poleg natančnega pregleda trebuha sodi tudi rektalni pregled.

Laboratorijski testi morajo biti usmerjeni in naj vključujejo celotno krvno sliko, elektrolite, vključno s serumskim kalcijem, dušične retente, jetrne teste in ščitnične hormone.

Bolnika s kroničnim zaprtjem in brez alarmnih znakov napotimo na redno specialistično obravnavo. Predtem svetujemo nefarmakološke ukrepe, tj. povečan vnos tekočin, z vlakninami bogato hrano in redno telesno dejavnost. Če težave vztrajajo, bolniku svetujemo uživanje osmotskih odvajal (23).

Če so prisotni alarmni znaki, bolnika s stopnjo nujnosti nujno oziroma zelo hitro napotimo na specialistično obravnavo.

Tabela 7. Stopnje nujnosti in zahtevani postopki pri bolniku z zaprtjem pred napotitvijo h gastroenterologu.

	Vzrok napotitve	Stopnja nujnosti	Mesto napotitve
Kronično zaprtje z alarmnimi znaki	novonastali alarmni znaki – iskanje vzroka	nujno v primeru življenja ogrožajočega stanja, sicer zelo hitro	urgentni center ali gastroenterološka ambulanta
Kronično zaprtje brez alarmnih znakov	iskanje vzroka	redno	gastroenterološka ambulanta

KRVAVITEV IZ ZGORNJIH PREBAVIL

Krvavitve iz zgornjih prebavil delimo na varikozne in nevarikozne (peptične razjede, hemoragično-erozivne spremembe sluznice želodca ali dvanajstnika, Mallory-Weissove pike, tumorji).

Krvavitve iz zgornjih prebavil so običajno akutne, redkeje kronične. Glede na izgubo količine krvi so lahko obilne, manjše ali prikrita.

Akutna krvavitev iz zgornjih prebavil se običajno pokaže kot hematemeza (bruhanje sveže krvi), bruhanje kavne vsebine (želodčna vsebina s primesjo stare krvi) in/ali melena (mazavo blato, temno kot katran in s specifičnim vonjem). Hemohezija (odvajanje sveže krvi) je v večini primerov povezano s krvavitvijo iz spodnjih prebavil, izjemoma je lahko prisotna pri obsežni krvavitvi iz zgornjih prebavil (24).

Ciljana anamneza, splošno bolnikovo stanje in obilnost krvavitve so ključni za nadaljne ukrepanje. Posebno pozornost namenjamo starejšim bolnikom, bolnikom, ki jemljejo nesteroidne antirevmatike in zdravila proti strjevanju krvi ter bolnikom s srčno-žilnimi boleznimi. Bolnike z obilno krvavitvijo in hemodinamsko nestabilnostjo moramo pred endoskopskim diagnosticiranjem stabilizirati. Endoskopsko diagnosticiranje in zdravljenje po mednarodnih smernicah opravimo v roku 24 ur, pri varikoznih krvavitvah pa v roku 12 ur. Pri stabilizaciji so potrebni žilni dostopi, nadomeščanje krvi in krvnih derivatov ter po potrebi intubiranje.

V večini primerov je tarčna vrednost hemoglobina 70 g/l. Obstajajo izjeme (kronične bolezni srca in ožilja), kjer je priporočljiva višja vrednost hemoglobina (100 g/l). Višjo vrednost hemoglobina priporočamo tudi v primerih z masivno krvavitvijo s hemodinamsko nestabilnostjo kljub podpornemu zdravljenju.

Pred endoskopijo lahko bolnikom damo druga podporna zdravila, kot so ZPČ, prokinetiki in ob sumu na varikozno krvavitev tudi vazoaktivna zdravila in antibiotično profilakso. Pred endoskopijo moramo odvzeti kri za laboratorijske preiskave (celotna krvna slika, biokemija, vnetni parametri, testi strjevanja krvi). V primeru anamnestičnega podatka o jemanju zdravil proti strjevanju krvi in iztirjenih testih hemostaze moramo uporabiti tudi specifične antidote (25).

Tabela 8. Stopnje nujnosti napotitve pri bolnikih s krvavitvijo iz zgornjih prebavil.

	Vzrok napotitve	Stopnja nujnosti	Mesto napotitve
Hematemeza	masivna krvavitev	nujno	urgentni center
Melena	masivna krvavitev	nujno	urgentni center
Hemohezija	sum na masivno krvavitev	nujno	urgentni center

KRVAVITEV IZ SPODNJIH PREBAVIL

Krvavitev iz spodnjih prebavil je bila nekoč opredeljena kot vsaka krvavitev, ki je izvirala distalno od Treitzovega ligamenta. Z napredkom globoke enteroskopije danes razlikujemo krvavitve, ki izvirajo s področja med Vaterjevo ampulo in terminalnim ileumom (krvavitve iz srednjih prebavil), in krvavitve iz spodnjih prebavil, ki izvirajo iz debelega črevesa. Število krvavitev iz spodnjih prebavil se vsako leto povečuje. Ocenjujejo, da te krvavitve predstavljajo 20–30 % vseh krvavitev iz prebavil.

Akutna krvavitev iz spodnjih prebavil je krvavitev, ki traja manj kot 3 tri dni in lahko povzroči hemodinamsko nestabilnost in anemijo, ki zahteva transfuzijo.

Kronična krvavitev iz spodnjih prebavil je krvavitev, ki traja dalj časa in je intermitentna, kostantna ali okultna.

Najpogostejši vzrok krvavitve iz spodnjih prebavil so divertikuloza, angioektazije, hemoroidna bolezen, maligne neoplazme, ishemična bolezen kolona, postradiacijske krvavitve, krvavitve iz ulkusov zaradi nesteroidnih antirevmatikov, analne fisure in krvavitve po polipektomiji. Pri mlajših bolnikih pomislimo tudi na krvavitev iz Mecklovega divertikla.

Pri vsakem bolniku opravimo natančno anamnezo in klinični pregled, ki obsega tudi rektalni pregled. Laboratorijski izvidi naj vključujejo celotno krvno sliko, osnovne biokemijske preiskave, sečnino, kreatinin in teste hemostaze (26).

Pomembno je, da pri kliničnem pregledu ocenimo bolnikovo hemodinamsko stanje in pri hemodinamsko nestabilnem bolniku takoj pričnemo s stabilizacijo. V primeru nadomeščanja krvi je ciljna vrednost hemoglobina po korekciji > 70 g/l. Pri srčnem bolniku je ciljna vrednost hemoglobina po korekciji 100 g/l. Cilj hemodinamske stabilizacije je normalizacija srčne frekvence in krvnega tlaka. Za izključitev krvavitve iz zgornjih prebavil pri obilni hemoheziji opravimo zgornjo endoskopijo. Pred endoskopskimi oziroma interventnimi posegi je potrebna korekcija hemostaze (INR $< 1,5$) in korekcija trombocitov (> 50).

Če hemodinamska stabilizacija bolnika ne uspe, ustrezna priprava na kolonoskopijo ni možna in je krvavitev iz zgornjih prebavil izključena, naredimo CT angiografijo, ki ji sledi angiografija z embolizacijo. Ob neuspešnosti je potreben kirurški poseg.

Če bolnik ustrezno odgovori na ukrepe hemodinamske stabilizacije, opravimo urgentno kolonoskopijo, ki jo po ustrezni predpripravi izvedemo v 24 urah. Glede na smernice urgentno kolonoskopijo brez ustrezne predpriprave odsvetujemo (27).

Tabela 9. Stopnje nujnosti napotitve pri bolnikih s krvavitvijo iz spodnjih prebavil.

	Vzrok napotitve	Stopnja nujnosti	Mesto napotitve
Masivna hemohezija	masivna krvavitev	nujno	urgentni center
Melena	sum na masivno/hudo krvavitev	nujno	urgentni center
Okultna krvavitev	blaga kronična krvavitev	zelo hitro	endoskopija – kolonoskopija
Intermitentna blaga hemohezija	blaga kronična krvavitev	zelo hitro	endoskopija – fleksibilna sigmoidoskopija, kolonoskopija

ANEMIJA ZARADI POMANJKANJA ŽELEZA

Anemija zaradi pomanjkanja železa je posledica kronične krvavitve iz prebavil, rodil, sečil in dihal ali povečane potrebe oziroma pomanjkljive absorpcije železa iz hrane.

Bolniki dolgo nimajo nikakršnih težav, saj se splošni znaki anemije, npr. slabost, utrujenost, hitro utripanje srca in težka sapa pri naporu, pojavijo počasi in so odvisni od stopnje anemije.

Pri moškem in pri ženski po rodni dobi je anemija zaradi pomanjkanja železa najpogosteje posledica očitne ali prikrita krvavitve v prebavila.

Pri iskanju vzroka anemije sta najpomembnejša natančna anamneza in telesni pregled. Laboratorijske preiskave morajo biti usmerjene in obsegajo celotno krvno sliko, elektrolite, železo, feritin in zasičenje transferina z železom ter dušične retente in jetrne teste. Vedno opravimo test blata na okultno krvavitev. Hematesta nikoli ne naredimo po digitalnem rektalnem pregledu.

Bolnika s pozitivnim hematestom blata, ki ima hudo anemijo zaradi pomanjkanja železa (Hb < 75 g/l) ali alarmne znake ali simptome bolezni prebavil, s stopnjo nujnosti zelo hitro napotimo na gastroenterološko obravnavo, tj. na kolonoskopijo in gastroskopijo.

V primeru pozitivnega hematesta blata in odsotnosti alarmnih znakov in če v zadnjih petih letih kolonoskopija ni bila narejena, ga napotimo na kolonoskopijo s stopnjo nujnosti redno. Če pri kolonoskopiji ne odkrijemo vzroka krvavitve, razmislimo o gastroskopiji ali kapsulni endoskopiji (28).

Pri ponovno negativnem hematestu in negativnem izvidu kolonoskopije, opravljene v zadnjih petih letih, pričnemo zdraviti z železom in bolnika s stopnjo nujnosti redno napotimo v specialistično ambulantno.

Tabela 10. Stopnje nujnosti napotitve bolnikov z anemijo zaradi pomanjkanja železa.

	Vzrok napotitve	Stopnja nujnosti	Mesto napotitve
Anemija zaradi pomanjkanja železa	Hb ≤ 75 g/l, alarmni znaki, pozitiven hematest	zelo hitro	kolonoskopija, EGDS
Anemija zaradi pomanjkanja železa	brezsíptomni bolnik, pozitiven hematest, brez alarmnih znakov	redno	kolonoskopija, EGDS

Legenda: Hb – hemoglobin; EGDS – ezofagogastroduodenoskopija.

HUJŠANJE

Nenamerno hujšanje je opredeljeno kot nepričakovana izguba telesne teže, ki ni posledica zdravljenja z zdravili ali znane bolezni. Klinično pomembna je izguba vsaj 5 % telesne teže v 6–12 mesecih. V ozadju nenamerne izgube telesne teže se pogosto skriva resno bolezensko stanje, zato moramo vsakega bolnika obravnavati celostno.

Med boleznimi prebavil so najpogostejši vzroki nenamerne izgube telesne teže: rakava bolezen, driska, malabsorpcija, vnetne in avtoimunske bolezni prebavil, mezenterijska ishemija in jetrna ciroza (29). Pri vsakem bolniku z nenamerno izgubo telesne teže je potrebna natančna anamneza, saj moramo izgubo telesne teže potrditi, pri čemer nam lahko pomagajo izvidi drugih pregledov. Anamnestično moramo izključiti namerno hujšanje oziroma motnje hranjenja, povprašamo po pridruženih simptomih in/ali znakih ter specifično tudi po simptomih, znakih in dejavniki tveganja, ki bi lahko nakazovali rakavo bolezen (nočno potenje, povišana telesna temperatura, utrujenost, alarmni znaki za malignom prebavil, kajenje itd.). Pomemben je podatek o znakih malabsorpcije, izključiti pa moramo tudi psihiatrično bolezen in natančno povprašati po novouvedenih zdravilih. Anamnestično skušamo izvedeti čimveč o socialnem statusu bolnika in o njegovih prehranjevalnih navadah (kdo bolniku kuha, kdaj se prehranjuje, s kom živi, kje živi). Pri starejših ljudeh je lahko hujšanje posledica neustrezno saniranega zobovja.

Nenamerno izgubo telesne teže navadno spremljajo drugi simptomi in znaki, ki so specifični za določene organske sisteme, s čimer lahko bolj natančno usmerimo diagnostični proces. Pri bolnikih, ki razen hujšanja nimajo drugih simptomov ali kliničnih znakov, moramo pomisliti na rakavo bolezen (30).

Laboratorijski izvidi naj poleg celotne krvne slike, diferencialne krvne slike in biokemijskih preiskav vključujejo tudi vnetne parametre, ščitnične hormone, dušične retente in jetrne teste (31). Pri bolnikih lahko naredimo hematest in pri moških razmislimo o odvzemu PSA. Preveriti

moramo zadnje izvide nacionalnih presejalnih programov za odkrivanje zgodnjih oblik raka (ZORA, DORA, SVIT). Bolnika naročimo na RTG slikanje prsnega koša in na UZ trebuha.

Če sumimo na bolezen prebavil, bolnika z nenadno izgubo telesne teže in z drugimi alarmnimi znaki napotimo v gastroenterološko ambulantno. Na gastroskopijo in kolonoskopijo napotimo bolnike, pri katerih je potrebno izključiti malignom zgornjih ali spodnjih prebavil.

Tabela 11. Stopnje nujnosti napotitve bolnikov z nenamerno izgubo telesne teže.

	Vzrok napotitve	Stopnja nujnosti	Mesto napotitve
Več kot 5-odstotna izguba TT, izključeni psihiatrični vzroki in motnje hranjenja, drugi alarmni znaki	alarmni znaki poleg izgube telesne teže – iskanje vzroka	nujno ali zelo hitro	gastroenterološka ambulantna, gastroskopija, kolonoskopija, v primeru krvavitve urgentni center
Več kot 5-odstotna izguba TT, izključeni psihiatrični vzroki in motnje hranjenja	iskanje vzroka	zelo hitro	gastroenterološka ambulantna, gastroskopija, kolonoskopija

Legenda: TT – telesna teža.

PATOLOŠKI JETRNI TESTI

Jetrni testi (hepatogram) so med najpogostejše naročenimi preiskavami na primarni in na sekundarni ravni, ki jih naredimo ob kliničnem sumu na bolezen jeter. Za oceno delovanja jeter določimo alanin transaminazo (ALT), aspartat aminotransferazo (AST), alkalno fosfatazo (AF), gama-glutamilttransferazo (GGT), bilirubin, albumine in protrombinski čas (PČ). Vrednosti ALT in AST so povišane pri jetrnocelični okvari, AF, GGT in bilirubin pa pri holestatiki okvari. Albumine in PČ uporabljamo za oceno jetrne sintetske funkcije.

V primeru patoloških vrednosti jetrnih testov moramo izključiti naslednje vzroke: kronično zlorabo alkohola, virusne hepatitis, avtoimunske hepatitis/primarni biliarni holangitis/primarni sklerozirajoči holangitis, holangitis, metabolnemu sindromu pridruženo zamaščenost jeter, hemokromatozo, Wilsonovo bolezen, pomanjkanje alfa-1-antitripsina, jetrne tumorje, cistično fibrozo in ostale prirojene motnje (32).

Pri prvič izmerjenih povišanih vrednostih AST ali ALT moramo najprej določiti, ali gre za blago povišanje ($0,66 - 3,32 \mu\text{kat/l}$) ali za močno povišane vrednosti ($> 3,32 \mu\text{kat/l}$).

Pri blago povišanih vrednostih AST in ALT in normalni sintetski funkciji jeter moramo oceniti bolnikov življenjski slog (alkohol, zdravila). Če bolnik sodi v tvegano skupino, izključimo virusne hepatitis. Po 3–6 mesecih opravimo kontrolo izvidov in če se vrednosti transaminaz ne zmanjšajo ustrezno, ni potrebna nadaljna obravnava. Če povišane vrednosti transaminaz vztrajajo, bolnika s stopnjo nujnosti redno zaradi iskanja drugih vzrokov napotimo na specialistično obravnavo. Pred napotitvijo odvzamemo kri za določitev železa in feritina ter naredimo UZ trebuha (33).

Pri močno povišanih vrednostih transaminaz bolnika s stopnjo nujnosti zelo hitro napotimo v specialistično ambulantno.

Tabela 12. Stopnje nujnosti napotitve bolnikov s patološkimi jetrnimi testi.

	Vzrok napotitve	Stopnja nujnosti	Mesto napotitve
Blago povišani jetrni testi, do 5 krat nad normalnimi vrednostmi	vztrajajoče patološke vrednosti v 3–6 mesecih	hitro	gastroenterološka ambulantna
Močno povišani jetrni testi, nad 5 krat nad normalnimi vrednostmi		zelo hitro	gastroenterološka ambulantna

ZLATENICA

Zlatenica je rumeno obarvanje kože in sluznic zaradi povišane koncentracije celotnega bilirubina. Normalna vrednost celotnega bilirubina pri odraslih je do 17 $\mu\text{mol/l}$, zlatenica pa postane vidna pri 50 $\mu\text{mol/l}$, najprej na beločnicah in pod jezikom. Glede na patofiziološki mehanizem nastanka jo razdelimo na prehepatično, hepatično in posthepatično oziroma holestatsko. Lahko jo razdelimo tudi na konjugirano (direktno) in nekonjugirano (indirektno).

Anamneza mora vsebovati podatke o nastanku zlatenice, predhodnih kirurških posegih v trebuhu ter pridruženih simptomih in znakih, kot so srbečica, temen urin, svetlo blato, povišana telesna temperatura, bolečine v trebuhu, splošno slabo počutje, bolečine v sklepih in hujšanje. Pomembna je natančna anamneza jemanja zdravil, tudi tistih brez recepta, ter zeliščnih pripravkov in prehranskih dopolnil. Vprašati moramo o dejavnikih tveganja za virusne hepatitis, uživanju alkohola ter o družinski anamnezi jetrnih bolezni in hemoglobinopatij. Pomembna sta tudi potovalna anamneza in bolnikov etnični izvor (32).

Pri bolnikih iščemo telesne znake kronične jetrne bolezni. Ocenimo velikost in konsistenco jeter ter preverimo, ali je prisotna palpatorna občutljivost v desnem zgornjem kvadrantu, kar lahko nakazuje holangitis ali akutni hepatitis. Otipamo lahko tudi povečan in neboleč žolčnik (Courvoisierjev znak), ki kaže na maligno zaporo žolčevodov. Če ima bolnik rumeno obarvano kožo, ne pa beločnic, posumimo na karotenodermijo.

Laboratorijski izvidi pri bolniku z zlatenico naj vključujejo določitev celokupnega in konjugiranega bilirubina, alaninske in aspartatne aminotransferaze (ALT, AST), alkalne fosfataze (AF), gama-glutamil transferaze (GGT), albumina, časov strjevanja krvi (PČ, INR), hemograma, diferencialne krvne slike in vnetnih parametrov (34). Vzorec povišanja jetrnih encimov namreč pomaga razlikovati med prehepatično, hepatično in holestatsko zlatenico. Med slikovnimi preiskavami je prva preiskava UZ trebuha.

O stopnji nujnosti in mestu napotitve bolnika z zlatenico se navadno odločamo glede na pridružene simptome. Bolnika z zlatenico, vročino in bolečinami v trebuhu moramo napotiti v urgentni center s stopnjo nujnosti nujno. Dodatni laboratorijski izvidi pred napotitvijo običajno niso potrebni.

Tabela 13. Stopnje nujnosti napotitve bolnikov s patološkimi jetrnimi testi.

	Vzrok napotitve	Stopnja nujnosti	Mesto napotitve
Zlatenica + bolečine v trebuhu + povišana telesna temperatura	sum na holangitis, pankreatitis	nujno	urgentni center
Tiho nastala zlatenica pri doslej zdravem bolniku brez suma na akutno jetrno odpoved in brez pridruženih simptomov	iskanje vzroka in izključitev malignoma	zelo hitro	gastroenterološka ambulanta
Tiho nastala zlatenica pri bolniku z znano jetrno cirozo	iskanje vzroka in izključitev malignoma	zelo hitro	gastroenterološka ambulanta

Če je zlatenica nastala postopno in brez bolečin (t. i. tihi ikterus) pri doslej zdravem bolniku, so potrebni natančna anamneza, klinični pregled in odvzem laboratorijskih izvidov, ki nam pomagajo pri opredelitvi etiologije zlatenice. Če izvidi kažejo na akutno jetrno odpoved, bolnika napotimo v urgentni center s stopnjo nujnosti nujno. Sicer lahko bolnike napotimo na specialistično gastroenterološko obravnavo s stopnjo nujnosti zelo hitro. Če ima bolnik znano jetrno cirozo in se zlatenica pojavi na novo, moramo bolnika napotiti v urgentni center.

Če imamo možnost in dostop do UZ trebuha, pred napotitvijo priporočamo slikovno preiskavo. Pri dokazanem malignomu HPB trakta brez suma na holangitis ali pankreatitis bolnika napotimo na specialistično gastroenterološko obravnavo s stopnjo nujnosti nujno ali zelo hitro.

NAKLJUČNO ODKRITE LEZIJE HEPATIKOPANKREATIKOBILIARNEGA (HPB) TRAKTA

Brezsimptomne lezije jeter, trebušne slinavke, žolčnika in žolčnih vodov so pogosta najdba pri rutinskih slikovnih preiskavah trebuha. Ker se med seboj se razlikujejo po morfologiji, etiologiji, napovedi izida in pristopu k obravnavi, je ustrezna prepoznava ključnega pomena. Večina bolnikov z naključno odkritimi lezijami je brez simptomov.

Naključno odkrite lezije jeter se zelo razlikujejo po etiologiji in prognozi. Prepoznava dejavnikov tveganja pomaga pri nadaljnji pravilni usmeritvi diagnosticiranja. Naključno odkrita lezija pri bolniku z jetrno cirozo je najverjetneje karcinom jetrnih celic (HCC), žariščne spremembe v jetrih pri bolniku z že znanim rakom pa verjetno zasevki (metastaze). Pri bolnikih z jetrno cirozo in lezijami, ki so manjše od 10 mm, je potrebno ultrazvočno spremljanje v tri- do štirimesečnih intervalih. Pri lezijah, večjih od 10 mm, naredimo CT s kontrastnim sredstvom ali MRI jeter s jetrnospecifičnim kontrastnim sredstvom.

Tabela 14. Stopnje nujnosti napotitve bolnikov z naključno odkritimi lezijami jeter.

	Vzrok napotitve	Stopnja nujnosti	Mesto napotitve
Hemangiom	pri brezsimptomnih lezijah ni potrebna	v primeru simptomov napotitev k specialistu s stopnjo nujnosti hitro ali redno, sicer napotitev NI potrebna in tudi ne spremljanje	gastroenterološka ambulanta
Jasno opredeljena enostavna, brezsimptomna cista jeter	napotitev NI potrebna, v primeru simptomov napotitev s stopnjo nujnosti hitro ali redno	napotitev NI potrebna, v primeru simptomov napotitev s stopnjo nujnosti hitro ali redno	–
Cista jeter s septami, vključki, fenestracijami, kalcinacijami	ocena lezije	zelo hitro	gastroenterološka ambulanta, CT trebuha s kontrastom v treh fazah
Neopredeljena lezija jeter pri bolniku brez dejavnikov tveganja	ocena lezije	zelo hitro	gastroenterološka ambulanta
Neopredeljena lezija pri bolniku z jetrno cirozo	ocena lezije	zelo hitro	gastroenterološka ambulanta
Jasno maligna lezija jeter (holangiokarcinom, HCC)	ocena lezije in ocena možnosti zdravljenja	zelo hitro	gastroenterološka ambulanta
Jasno vidne multiple solitarne lezije jeter – zasevki	ocena možnosti zdravljenja	zelo hitro, odvisno od pridruženih simptomov	pri znanem karcinomu lečeči onkolog oz. specialist v primeru neopredeljenih zasevkov jeter brez jasnih simptomov ali drugih preiskav, ki nakazujejo etiologijo karcinoma, gastroenterolog

Najpogostejše naključno odkrite lezije na jetrih so hemangiomi, žariščna nodularna hiperplazija in ciste. Če jih potrdimo s slikovnimi preiskavami, nadaljnje spremljanje ni potrebno. Enostavne ciste jeter so navadno manjše od 1 cm in ponavadi ne potrebujejo zdravljenja. Če znotraj ciste vidimo septe, fenestracije, vključke ali kalcinacije, je smiselno nadaljnje

diagnosticiranje s CT s kontrastnim sredstvom. Večje ciste lahko povzročajo simptome, kot so zgodnja sitost in tiščanje v epigastriju. Redke benigne lezije jeter so adenomi, ki se pojavljajo pri ženskah po 30. letu starosti, ponavadi v povezavi s hormonskimi kontracepcijskimi sredstvi in debelostjo. Manjše adenome (< 5 cm) moramo spremljati s CT ali MRI na 6–12 mesecev, pri večjih pa je zaradi nevarnosti maligne preobrazbe in krvavitve indicirana kirurška odstranitev. Prav tako morajo ženske po postavitvi diagnoze prenehati z uporabo hormonske kontracepcije in anabolikov (35).

Naključno odkrite lezije trebušne slinavke. Naključno odkrite lezije trebušne slinavke so lahko cistične ali solidne. Cistične lezije so mucinozne ali serozne. Mucinozne cistične lezije, intraduktalna papilarna mucinozna neoplazija glavnega ali stranskega pankreatičnega voda (IPMN) in mucinozna cistična neoplazma, ki ni povezana s pankreatičnimi vodom, so predrakave spremembe (36). Solidne lezije so malignomi, solidni psevdopapilarni tumor ali pankreatični nevroendokrini tumorji, redkeje teratom, sarkoidoza, limfom, ektopična vranica ali avtoimunski pankreatitis (37).

Naključne lezije običajno odkrijemo z ultrazvočno preiskavo. Za bolj natančno opredelitev naredimo CT, MRI ali MRCP in endoskopski ultrazvok s punkcijo lezije. Iz organoleptične in biokemijske analize punktata, s katero določimo vrednost karcinoembrionalnega antigena (*angl.* carcinoembryonic antigen, CEA), razlikujemo med mucinozno in serozno cisto.

Pomemben del diagnostičnega algoritma pri bolniku z novoodkriti lezijo trebušne slinavke je anamneza. Bolnika natančno povprašamo o pojavu morebitne zlatenice, bolečine v trebuhu/hrbtu/drugod, utrujenosti, slabosti in o morebitnih prebolelih pankreatitisih. Prav tako nas zanima družinska anamneza, predvsem rak trebušne slinavke v družini ter drugi pridruženi simptomi in znaki. Pri kliničnem pregledu smo pozorni na zlatenico, občutljivost in morebitne tipne mase v trebuhu.

Osnovne laboratorijske preiskave so celotna krvna slika, diferencialna krvna slika, osnovne biokemijske preiskave, jetrni testi, amilaza, lipaza, CRP, CA 19-9, CEA.

Vsako novoodkriti spremembo naj oceni specialist gastroenterology s stopnjo nujnosti zelo hitro ali hitro zaradi nadaljnje opredelitve, spremljanja in zdravljenja. Če pri bolniku z mucinozno cisto zaradi starosti ali pridruženih boleznih elektivni kirurški poseg ni smisel, nadaljnje spremljanje pri gastroenterologu ni potrebno.

Bolnika s solidnimi lezijami napotimo na specialistični gastroenterološki pregled s stopnjo nujnosti zelo hitro.

Tabela 15. Stopnje nujnosti napotitve bolnikov z naključno odkritimi lezijami trebušne slinavke.

	Vzrok napotitve	Stopnja nujnosti	Mesto napotitve
Cistična lezija brez dejavnikov tveganja	opredelitev lezije	hitro	gastroenterološka ambulanta
Cistična lezija z dejavniki tveganja	opredelitev lezije, zdravljenje zapletov	nujno – v primeru pankreatitisa zelo hitro	urgentni center gastroenterološka ambulanta
Solidne lezije	izključitev malignoma	nujno – v primeru pankreatitisa zelo hitro	urgentni center gastroenterološka ambulanta

Naključno odkrite spremembe na žolčniku in žolčnih vodih

Najpogostejše naključno odkrite spremembe so žolčni kamni, polipi žolčnika in razširjen žolčevod, redkeje benigni ali maligni tumorji žolčnika in žolčevoda.

Kamni v žolčniku v dveh tretjinah ne povzročajo simptomov. Brezsimptomnih, ultrazvočno naključno odkritih žolčnih kamnov ne zdravimo in jih ne pošiljamo na obravnavo k specialistu.

Razširjenost olipov žolčnika v populaciji je 1–7 %. Navadno jih odkrijemo naključno med holecistektomijo ali pri ultrazvočni preiskavi trebuha. Delimo jih v psevdopolipe in prave polipe žolčnika. Psevdopolipi so bolj pogosti, navadno lipidni depoziti, lahko tudi žariščna adenomatoza ali vnetni polipi. Psevdopolipi nimajo malignega potenciala.

Če pri UZ trebuha pri brezsimptomnem bolniku odkrijemo polip, manjši od 10 mm, in je bolnik brez dejavnikov tveganja za malignom žolčnika (starost < 50 let, nima primarnega sklerozirajočega holangitisa, ni vidnega sesilnega polipa (tudi žariščna zadebelitev stene > 4 mm), priporočamo ultrazvočno sledenje. Pri polipih, manjših od 6 mm, naredimo UZ trebuha eno leto, tri leta in pet let po odkritju. Pri polipih velikosti 6–9 mm naredimo kontrolni UZ v prvem letu na 6 mesecev, nato pa enkrat na leto (38).

Če ima bolnik polip, manjši od 6 mm, in dejavnike tveganja za nastanek malignoma, je kontrolni UZ čez 6 mesecev, pri polipih, večjih od 6 mm, pa priporočamo holecistektomijo. Pri bolnikih s polipi žolčnika, večjimi od 10 mm, in pri bolnikih s sklerozirajočim holangitisom ne glede na velikost polipa priporočamo holecistektomijo (38).

Tabela 16. Stopnje nujnosti napotitve bolnikov z naključno odkritimi lezijami trebušne slinavke.

	Vzrok napotitve	Stopnja nujnosti	Mesto napotitve
Holecistolitiza	brezsimptomnih bolnikov ne napotimo nikamor in jih ne zdravimo	–	–
Polipi žolčnika > 10 mm ali polip pri bolniku s sklerozirajočim holangitisom	odločitev o holecistektomiji	hitro	gastroenterološka ambulanta abdominalnokirurška ambulanta

LITERATURA

1. Koduru P, Irani M, Quigley EMM. Definition, pathogenesis, and management of that cursed dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:467–79.
2. Schmulson MJ, Drossman DA. What is new in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil* 2017;23:151–63.
3. Tepeš B, Štabuc B. Strokovna stališča Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo o obravnavi bolnikov, okuženih z bakterijo *Helicobacter pylori*. *Zdrav Vestn* 2018;87:176–90.
4. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Leja M, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut* 2022;0:1–39.
5. Vakil N, vanZanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900–20.
6. NICE. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. Clinical Guideline CG184. London: NICE, 2014.
7. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:308–28.
8. Dysphagia World Gastroenterology Organization 2014. Dosegljivo 8.10.2023 na URL: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/dysphagia/dysphagia-english>.
9. Rihtaršič A, Novak K. Disfagija. *Gastroenterolog* 2018;Suppl 3:39–44.
10. Abdel Jalil AA, Katzka DA, Castell DO. Approach to the patient with dysphagia. *Am J Med* 2015;128: 7–23.
11. Lucas LA. Approach to Nausea and Vomiting. In: Sands EB. Mount Sinai Expert Guides: Gastroenterology. Oxford: Wiley, 2015. p.13–20.
12. Weiner GS. Vomiting, Adult. In: Schaidler JJ. Rosen & Barkin's 5-Minute Emergency Medicine Consult. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. p.1230–1.
13. Vaghef-Davari F, Ahmadi-Amoli H, Sharifi A, Teymouri F, Paprouski N. Approach to Acute Abdominal Pain: Practical Algorithms. *Adv J Emerg Med* 2019;4: e29.
14. Potack ZJ. Approach to Abdominal Pain. In: Sands EB. Mount Sinai Expert Guides: Gastroenterology. Oxford: Wiley, 2015. p. 21–30.
15. Fares S. Abdominal Pain. In: Schaidler JJ. Rosen & Barkin's 5-Minute Emergency Medicine Consult. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015. p. 4–5.

16. O'Brien MC. Acute abdominal pain. In: Tintinalli's emergency medicine. American College of Emergency Physicians. New York: McGraw Hill, 2016. p. 481–9.
17. Clouse RE, Mayer EA, Aziz Q, Drossman DA, Dumitrascu DL, Monnikeset H, et al. Functional abdominal pain syndrome. *Gastroenterology* 2006;130:1492–9.
18. Turk Jerovšek M, Štepec S. Bolečina v trebuhu. *Gastroenterolog* 2018;Suppl 3:68–74.
19. Sands EB. Approach to Diarrhea. In: Sands EB. Mount Sinai Expert Guides: Gastroenterology. Oxford: Wiley, 2015. p. 31–44.
20. Deshpande A, Lever SD, Soffer E. Acute Diarrhea. [internet]. In: Cleveland Clinic For Continuing Medical Education, Disease Management. Dosegljivo 8.10.2023 na URL: <http://www.clevelandclinicmeded.com/medical-pubs/diseasemanagement/gastroenterology/acute-diarrhea/>.
21. Nasr FI. Diarrhea, adult. In: Schaider JJ. Rosen & Barkin's 5-Minute Emergency Medicine Consult. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. p. 318–9.
22. Korsten MA, Ancha HR, Kaminski M. Approach to constipation. In: Sands EB. Mount Sinai Expert Guides: Gastroenterology. Oxford: Wiley; 2015. p.45–55.
23. Kurent T, Ribnikar M. Diareja in obstopacija. *Gastroenterolog* 2018; Suppl 3:75–9.
24. Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, Laine L, Sung J, Tse F, et al. Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. *Ann Intern Med* 2019;171:805–22.
25. Stanley AJ, Laine L. Management of acute upper gastrointestinal bleeding. *BMJ* 2019;364:1–15.
26. Oakland K, Chadwick G, East JE, Guy R, Humphries A, Jairat V, et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2019; 68:776–89.
27. Pasha SF, Shergill A, Muthusamy VR. The role of endoscopy in the patient with lower GI bleeding. *ASGE guideline. Gastrointest Endosc* 2014;79:875–85.
28. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood* 2019;133:30–9.
29. Wong CJ. Involuntary weight loss. *Med Clin North Am* 2014;98: 625–43.
30. Hernández JL, Riancho JA, Matorras P, González-Macías J. Clinical evaluation for cancer in patients with involuntary weight loss without specific symptoms. *Am J Med* 2003;114:631–60.
31. Košir Božič T, Štabuc B. Nenamerna izguba telesne mase: vzroki in obravnava. *Gastroenterolog* 2018; Suppl 3:55–9.
32. Štabuc B. Obravnava bolnikov s patološkimi jetrnimi testi. *Med Razgl* 2020;59:Suppl2:121–9.
33. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol* 2017;112:18–35.
34. Hanžel J, Štabuc B. Zlatenica. In Košnik M, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; Slovensko zdravniško društvo, Buča;2022:32–5.
35. Šmid L. Incidentalomi in zgodnje odkrivanje hepatoceličnega raka. *Gastroenterolog* 2019;Suppl 1:90–3.
36. Elta GH, Enestvedt KB, Sauer BG, Lennon AM. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and management of pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol* 2018;113: 464–79.
37. Függer R, Gangl O, Fröschl U. Clinical approach to the patient with a solid pancreatic mass. *Wien Med Wochenschr* 2014;164:73–9.
38. Wiles R, Thoeni RF, Barbu ST, Vashist YK, Rafaelsen SR, Dewhurst C, et al. Management and follow-up of gallbladder polyp: Joint guidelines between the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR), European Association for Endoscopic Surgery and other Interventional Techniques (EAES), International Society of Digestive Surgery - European Federation (EFISDS) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Eur Radiol* 2017;27:3856–66.

KOGA IN KAKO NAPOTITI V REVMATOLOŠKO AMBULANTO

REFERRALS TO RHEUMATOLOGY OUTPATIENT CLINIC

ALEŠ AMBROŽIČ¹, KATJA PERDAN PIRKMAJER^{1,2}

POVZETEK

Pri večini vnetnih revmatskih bolezni gre za kronična stanja, ki brez ustreznega dolgotrajnega zdravljenja lahko vodijo v nepopravljivo okvaro organskih sistemov in večjo umrljivost. Včasih pa predstavlja revmatska bolezen bolezen tudi nujno stanje. Pri napotitvah k revmatologu moramo zato ustrezno presoditi, kako hitro obravnavo posamezni bolnik potrebuje. Pri tem lahko revmatologi učinkovito pomagamo, če so napotnice opremljene z ustreznimi podatki, ki jih potrebujemo za razvrščanje v čakalno knjigo glede na resnost in vrsto bolezni (trijažiranje). V prispevku podajamo osnovna navodila glede napotitev v revmatološko ambulantno s strokovno ustreznimi stopnjami nujnosti.

Ključne besede: napotitev, triaža, revmatolog.

ABSTRACT

Most inflammatory rheumatic diseases are chronic autoimmune conditions that can lead to irreversible damage of different organ systems and increased mortality if not adequately managed. Sometimes, a rheumatic disease can also represent an emergency. When referring to a rheumatologist, it is necessary to accurately assess how quickly the individual patient needs rheumatologic interventions. Rheumatologists can effectively help with appropriate triage, as long as the referrals are equipped with all the necessary data. Herein, we summarized current rheumatology outpatient clinic directions according to different emergency levels.

Keywords: referral, triage, rheumatologist.

UVOD

Pri velikem številu vnetnih revmatskih bolezni gre za kronično dogajanje, ki brez ustreznega zdravljenja lahko vodi v nepopravljivo okvaro organov oziroma organskih sistemov in večjo umrljivost. V določenih primerih je revmatska bolezen tudi nujno stanje. O nujnem stanju v revmatologiji govorimo, ko revmatska bolezen brez ustreznega in hitrega ukrepanja privede do smrti ali nepopravljive okvare organa (1).

Poleg bolezni, ki zahtevajo takojšnjo obravnavo zaradi možnih hudih zapletov, ter nujnih stanj, ki so povezana z naravnim potekom vnetne revmatske bolezni (Tabela 1), poznamo tudi

nujna stanja, ki so posledica zdravljenja revmatske bolezni (toksični učinek zdravil na kostni mozeg, jetra, ledvice ipd.) ali zapletov pridruženih nerekvmatskih bolezni. Vsa takšna nujna stanja in tudi resne neželene učinke zdravil, kot sta krvavitev iz prebavil zaradi zdravljenja z nesteroidnimi antirevmatikami in Addisonova kriza zaradi nenadne prekinitev zdravljenja z glukokortikoidi, obravnavamo enako kot pri vseh drugih bolnikih.

Za večino vnetnih revmatskih bolezni je značilen počasen potek, zato z nekoliko odloženo obravnavo bolniku ne povzročimo pomembne škode. V teh primerih je ukrepanje potrebno v času, ki je odvisen od posamezne bolezni in ga okvirno določimo s strokovnimi merili, upoštevati pa moramo tudi značilnosti poteka bolezni pri posameznem bolniku. V prispevku se bomo dotaknili trenutno veljavnih priporočil, kdaj je indicirana napotitev k revmatologu in v kolikšnem roku od napotitve naj bi bil opravljen prvi pregled (kar je opora za izbiro prave stopnje nujnosti). Ti poudarki so v pomoč zdravnikom, ki se vsakodnevno soočajo s problematiko napotitev k revmatologu (2).

ČAKALNE DOBE

Čakalna doba za prvi nenujni revmatološki pregled v Sloveniji trenutno presega zakonsko predpisano najdaljšo dopustno čakalno dobo, ker število napotitev presega zmogljivosti ustanov, ki opravljajo specialistično revmatološko ambulantno dejavnost. Prav zato je bistvenega pomena, da so napotitve bolnikov na revmatološki pregled v skladu z medicinsko indikacijo. Ustrezna indikacija so bolezni, ki sodijo v širok krog vnetnih revmatskih bolezni in nekaterih drugih sistemskih avtoimunskih ter avtoinflamatornih bolezni, ali ob značilnih simptomih, znakih in objektivnih najdbah, tudi le strokovno utemeljen sum nanje. Nekatere vnetne revmatske bolezni, kot je s kristali povzročen artritis (protin in psevdoprotin) obravnavajo pretežno specialisti družinske medicine: tu gre predvsem za tiste bolezni, ki so zelo pogoste, njihova obravnava ni zapletena, napotitev k revmatologu pa je indicirana le v primeru zapletov. Zaradi predolgih čakalnih dob, zaradi katerih bi lahko bilo ogroženo zdravje bolnikov, na KO za revmatologijo, UKC Ljubljana že več kot 10 let izvajamo triažo vseh nenujnih napotitev, s čimer zagotavljamo obravnavo vseh bolnikov v skladu s strokovnimi smernicami. Praviloma čakajo na pregled s predolgo čakalno dobo samo bolniki, pri katerih je že na osnovi napotnih podatkov verjetnost vnetne revmatske bolezni izjemno majhna ali pa gre za izoliran simptom, ki sicer lahko sodi v sklop vnetne revmatske bolezni, a zahteva le simptomatsko zdravljenje ali spremljanje (npr. suhost sluznic, Raynaudov fenomen ipd.). Za korektno triažo pa morajo biti poslane primerno in popolno izpolnjene ter z vsemi podatki opremljene napotnice, ki jih potrebujemo za pravilno razvrščanje v čakalno knjigo glede na resnost in vrsto bolezni. Po podatkih iz septembra 2023 imamo na KO za revmatologijo, UKC Ljubljana čakalno dobo za prvi pregled s stopnjo nujnosti zelo hitro 20 dni, za stopnjo nujnosti hitro približno 14 mesecev, za stopnjo nujnosti redno pa 19 mesecev. V zadnjih 12 mesecih nam je uspelo število čakajočih zmanjšati za 20 %, kar pripisujemo ustrezni organizaciji dela in triaži, ob kateri strokovno neutemeljene napotitve tudi zavračamo.

Kljub dolgim čakalnim dobam je zdravljenje bolnikov z vnetno revmatsko boleznijo na KO za revmatologijo, UKC Ljubljana sodobno in v skladu z mednarodnimi smernicami. Bolnike z novoodkritim revmatoidnim artritisom pregledamo v 12 tednih (mediana) od pojava simptomov in znakov bolezni (3). V nekaterih pogledih celo presegamo standarde v najbolj razvitih evropskih državah. Tako smo na primer klinika z izjemno kratkim časom obravnave od pojava prvih simptomov in znakov za gigantocelični arteritis do postavitve diagnoze (čas od napotitve do diagnosticiranja in zdravljenja je 1 dan, vključno s preliminarnim histološkim izvidom

biopsije temporalne arterije, če je potrebno), kar je odločilnega pomena pri preprečevanju izgube vida (4). Za vzdrževanje takšne ravni obravnave revmatoloških bolnikov sta ključna sodelovanje družinskih zdravnikov in drugih specialistov in njihova doslednost pri napotitvah v revmatološko ambulantno.

V nadaljevanju navajamo priporočila glede nenujnih napotitev na revmatološki pregled.

PRAVILNA NAPOTITEV

Ob napotitvi na prvi nenujni pregled v revmatološko ambulantno moramo pravilno, strokovno in popolno izpolniti napotno listino. Potreben je natančen opis bolnikovih simptomov in objektivnih sprememb. Svetujemo upoštevanje osnovnih načel medicinske propedeutike s specifičnimi posebnostmi revmatskih bolezni. Poseben pomen ima opis lastnosti, ki opredeljujejo vnetno bolečino, medtem ko je za oceno intenzivnosti bolečine primerna številčno ovrednotenje s pomočjo vizualne analogne lestvice. Pri naštevanju prizadetih sklepov je potrebna natančnost – ker se različne bolezni izrazijo na različnih sklepih, moramo namesto oznake »mali sklepi rok« to bolj natančno opredeliti (npr. metakarpofalangealni ter proksimalni in distalni interfalangealni sklepi). V ustrezno polje e-napotnice moramo napisati tudi izvide laboratorijskih preiskav, ki so zahtevane pred prvo nenujno napotitvijo na revmatološki pregled: SR, CRP, hemogram, DKS. Navesti moramo številčne vrednosti in ne le opisnih (npr. povišano ali znižano). Ostale izvide laboratorijskih in slikovnih ter morda tudi histoloških preiskav po svoji presoji in glede na napotno diagnozo navede zdravnik, ki pošilja bolnika na pregled (2,5). Pomembno je tudi, da navedemo zdravljenje, ki ga je bolnik prejel ob prvih simptomih (najbolje ime in odmere zdravila ter trajanje zdravljenja), za triažo pa je izjemno pomemben tudi učinek tega zdravljenja. Ob upoštevanju simptomov in znakov bolezni ter izvidov osnovnih laboratorijskih preiskav lahko večini pacientov določimo strokovnim merilom ustrezen čas do prvega revmatološkega pregleda. Za zadostitev zakonskih predpisov bo triažni zdravnik ob strokovni utemeljenosti na napotnici tudi spremenil stopnjo nujnosti. Zavedamo se, da se bolezen s časom razvija. Morda se bo pri katerem bolniku med čakanjem pojavil nov pomemben simptom ali znak napredovanja bolezni. V tem primeru moramo triažnemu zdravniku to sporočiti (obrazec Obvestilo zdravniku, e-posvet, klic na revmatološki konziliarni telefon). Ponovili bomo triažo in bolniku posredovali novemu stanju ustrezen termin pregleda.

POGOSTE TEŽAVE, KI NE ZAHTEVAJO PREGLEDA V REVMATOLOŠKI AMBULANTI

Pri bolnikih z že znano vnetno revmatsko boleznijo, ki prejemajo imunosupresivno oz. imunomodulatorno zdravljenje (metotreksat, leflunomid, sulfasalazin, azatioprin, mikofenolat mofetil in sorodna zdravila), lahko nastopijo laboratorijski odkloni, ki bi lahko bili posledica omenjenih zdravil. V teh primerih pred napotitvijo v revmatološko ambulantno svetujemo najprej posvet z lečečim revmatologom preko e-posveta ali s konziliarnim revmatologom KO za revmatologijo, UKC Ljubljana (01-522 4461 vsak delavnik od 12:30 do 13:30).

Podoben pristop, torej najprej posvet, predlagamo tudi bolnikom s poslabšanjem že znane vnetne revmatske bolezni. Vedeti moramo, da večina imunomodulatornih zdravil deluje počasi, zato učinek zdravljenja ocenjujemo šele po treh mesecih. Pri znanem bolniku s pravkar uvedenim imunomodulatornim zdravljenjem namreč ponovni pregled v revmatološki ambulantni zaradi enakih težav kot pred pričetkom zdravljenja, v času, ko ne moremo še pričakovati učinka zdravljenja, ne bo prinesel nič novega.

STOPNJE NUJNOSTI

1. Napotitve s stopnjo nujnosti »nujno«

Napotitev na revmatološki pregled s stopnjo nujnosti nujno je indicirana izključno pri bolnikih s sumom na prvi pojav ali hudo akutno poslabšanje vnetne revmatske bolezni, ki ogroža življenje ali predstavlja visoko tveganje za trajno okvaro organa (Tabela 1). Dejansko so takšna stanja redka. Ob pojavu takega stanja je potrebno primerno ukrepati že na primarni ravni ali v urgentnem centru, ki nima možnosti usmerjene revmatološke obravnave.

Tabela 1. Primeri nujnih stanj v revmatologiji.

Bolezen	Možen zaplet, ki ga želimo s takojšnjo obravnavo preprečiti
gigantocelični arteritis	izguba vida (lahko obojestranska), možganska kap
septični artritis	trajna okvara sklepa, sepsa
Bolezen	Nujno stanje v poteku bolezni, zaradi katerega je indicirana takojšnja obravnava
revmatoidni artritis	atlatoaksialna subluksacija s tetraparezo, vaskulitis
sistemski eritematozni lupus	psihoza, encefalitis, glomerulonefritis, pneumonitis, miokarditis, perikarditis, poliserozitis itd.
antifosfolipidni sindrom	katastrofni antifosfolipidni sindrom, tromboze
sistemska skleroz / mešana vezivnotkivna bolezen	ledvična kriza, ishemija prstov, desnostranska odpoved srca
vnetne miopatije	akutna dihalna odpoved, akutna ledvična odpoved, disfagija, hitro napredujoča mišična oslabelost
vaskulitis	hitro napredujoči glomerulonefritis, akutna dihalna odpoved, nekroze kože, tromboze, encefalopatija

Primeri pravilnega ukrepanja pri boleznih (ali pri utemeljenem sumu nanje), ki predstavljajo nujno stanje v revmatologiji:

- gigantocelični arteritis (6): obvezno predhodno opravljene laboratorijske preiskave: SR, CRP, hemogram, DKS; če gre za novonastali glavobol pri bolniku, starejšem od 50 let, in ugotovimo povišane vrednosti parametrov vnetja, je indicirana nujna napotitev na revmatološki pregled; ker v Sloveniji nobena ustanova ne zagotavlja neprekinjene revmatološke oskrbe, zaradi ustrezne in pravilne napotitve predlagamo predhodni posvet s konziliarnim revmatologom; če gre za akutno motnjo vida, je indicirana napotitev na nujni okulistični pregled v ustanovo, ki zagotavlja neprekinjeno obravnavo očesnih bolezni;
- akutna ogroženost notranjega organa ali nekrotizirajoče kožne spremembe v sklopu sistemske vezivnotkivne bolezni ali vaskulitisa, akutno nastale težave s požiranjem v sklopu vnetne miopatije (7) in podobna stanja (Tabela 1): predhodno opravljene laboratorijske preiskave glede na osnovno bolezensko stanje; zaradi ustrezne in pravilne napotitve predlagamo predhodni posvet s konziliarnim revmatologom;
- septični artritis: bolnike praviloma napotimo k infektologu ali ortopedu (glede na organizacijo dela: UKC Ljubljana: Sprejemna ambulantna Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja; UKC Maribor: Ambulantna Oddelka za ortopedijo; ostale regije glede na organizacijo dela);
- življenjska ogroženost v sklopu vnetne revmatske bolezni: napotitev na Internistično prvo pomoč (neprekinjeno delo);

- vsa nujna stanja v času, ko revmatološka ambulanta ne sprejema bolnikov oziroma revmatolog konziliarno ni na voljo: napotitev na Internistično prvo pomoč (neprekinjeno delo).

Zaradi zagotavljanja takojšnje zdravstvene oskrbe v primeru nujnih stanj v revmatologiji bo v prihodnje najverjetneje potrebno vse tovrstne bolnike napotiti v urgentne centre, ki izvajajo neprekinjeno zdravstveno oskrbo. Po začetni obravnavi, ki bo omogočala pravilno oceno bolnikovega trenutnega stanja, bo urgentni zdravnik ob sodelovanju konziliarnega revmatologa lahko ustrezno ukrepal. Za vzdržnost takega sistema moramo zagotoviti daljšo (morda celo neprekinjeno) revmatološko konziliarno službo.

2. Napotitev s stopnjo nujnosti »zelo hitro«

V primeru prvega pojava ali poslabšanja vnetne revmatske bolezni (ali utemeljenega suma nanjo), ki potencialno trajno ogroža zdravje, ne pa življenja, je po strokovnih merilih indiciran pregled v enem mesecu. Primere navajamo v Tabeli 2. Dodane so tudi preiskave, ki jih, poleg tistih, ki so po splošnem dogovoru nujne pri vsaki nenujni napotitvi na revmatološki pregled (celotna krvna slika, sedimentacija in C-reaktivni protein), priporočamo pred napotitvijo ter izvide priložimo ali navedemo na napotnici. Za take bolnike je ustrezna napotitev s stopnjo nujnosti zelo hitro (veljavnost napotnice 3 dni, obravnava v 14 dneh od prejema napotnice). V UKC Ljubljana so vsi taki bolniki obravnavani najkasneje v 4 tednih (kar sicer presega zakonsko določen rok obravnave s to stopnjo nujnosti, zadosti pa strokovnim merilom za hitrost obravnave).

Tabela 2. Primeri bolezni (ali utemeljenega suma nanje), pri katerih je indiciran pregled v enem mesecu, zato je indicirana napotitev s stopnjo nujnosti zelo hitro.

Primeri bolezni	Poleg obveznih (SR, CRP, hemogram, DKS) priporočene predhodno opravljene preiskave
poliartritis (če po 2 do 4 tednih zdravljenja z NSAR ni prišlo do popolnega umiritve bolezni)	proteinogram, dušični retenti, elektroliti, hepatogram, urin
sistemski eritematozni lupus (poslabšanje prizadetosti drugega organa poleg kože)	elektroliti, dušični retenti, hepatogram, urin, RTG pc
sistemski vaskulitis (poslabšanje prizadetosti drugega organa poleg kože ali ob nekrotizirajočih kožnih spremembah)	elektroliti, dušični retenti, hepatogram, urin, RTG pc
vnetne miopatije (ob upoštevanju algoritma ob povišanem CK)	elektroliti, dušični retenti, CK, hepatogram, urin, RTG pc
sistemska skleroza (prizadetost drugega organskega sistema poleg kože)	hepatogram, dušični retenti, urin, RTG pc
revmatična polimialgija	
neobvladljiv poliartrikularni protin	urat, dušični retenti, hepatogram

3. Napotitev s stopnjo nujnosti »hitro«

V to kategorijo sodijo stanja, ki po strokovnih smernicah zahtevajo pregled v treh mesecih, in sicer prvi pojav simptomov ali znakov, ki govorijo v prid vnetni revmatski bolezni ter poslabšanje vnetne revmatske bolezni. Primeri takih bolezni ali utemeljenega suma nanje so v Tabeli 3.

Tabela 3. Primeri bolezni (ali utemeljenega suma nanje), pri katerih je indiciran pregled v 3 mesecih, zato je indicirana napotitev s stopnjo nujnosti »hitro«.

Primeri bolezni	Poleg obveznih (SR, CRP, hemogram, DKS) priporočene predhodno opravljene preiskave
mono- ali oligoartikularni artritis (ki ne odgovori na zdravljenje z NSAR in klinično ni sumljiv za septični artritis)	dušični retenti, hepatogram, RTG prizadetega sklepa (sklepov)
vnetna bolečina v hrbtu, ki se ne odzove na zdravljenje s polnim odmerkom NSAR (2–4 tedne)	kalcij, alkalna fosfataza, hepatogram, dušični retenti, proteinogram, glede na klinično sliko RTG bolečega dela hrbtenice
ponavljajoči se napadi psevdoprotina ali protina (kljub upoštevanju veljavnih priporočil za zdravljenje)	urat
sum na sistemsko vezivnotkivno bolezen brez jasne prizadetosti notranjih organov	urin, ostalo glede na klinično sliko
sum na antifosfolipidni sindrom (žilna prizadetost ali zapleti v nosečnosti)	

4. Napotitev s stopnjo nujnosti »redno«

V to kategorijo sodijo stanja, ki po strokovnih smernicah ne zahtevajo pregleda znotraj treh mesecev, in sicer sum na vnetno revmatsko bolezen brez jasne prizadetosti notranjih organov ali artritisa. Primeri so v Tabeli 4.

Tabela 4. Primeri bolezni (ali utemeljenega suma nanje), pri katerih je indiciran pregled v enem mesecu, zato napotitev s stopnjo nujnosti redno.

Primeri bolezni	Poleg obveznih (SR, CRP, hemogram, DKS) priporočene predhodno opravljene preiskave
sum na Sjögrenovo bolezen (suhost sluznic ust in/ali oči otekanje velikih žlez slinavk)	kreatinin, proteinogram, urin
Raynaudov fenomen (brez drugih simptomov ali znakov sistemske vezivnotkivne bolezni in brez razjed na jagodicah prstov)	proteinogram, urin
vnetna bolečina v hrbtu, ki se odzove na zdravljenje s polnim odmerkom NSAR	elektroliti, hepatogram, kreatinin

Opomnik: bolečine v sklepih brez jasne otekline in drugih znakov vnetja (npr. poškodbe, mehansko pogojena bolečina zaradi preobremenitve, osteoartroza, sindrom kronične razširjene bolečine oz. fibromialgija, kompleksni regionalni bolečinski sindrom ipd.), naključna najdba RF ali protijedrnih protiteles (ANA): **praviloma niso indikacija za napotitev na revmatološki pregled.** V primeru dileme ob najdbi avtoprotiteles svetujemo najprej posvet s konziliarnim revmatologom.

ZAKLJUČEK

V Sloveniji se soočamo s problematiko dolgih čakalnih dob za prvi revmatološki pregled, kar ne vpliva bistveno na obravnavo bolnikov z vnetnimi revmatskimi boleznimi. S triažo vseh nenujnih napotnic lahko z veliko verjetnostjo izluščimo tiste bolnike, pri katerih gre za utemeljen sum na vnetno revmatsko bolezen, ter jim zagotovimo termin pregleda, ki ustreza strokovnim usmeritvam. Zato je naša obravnava bolnikov z vnetno revmatsko boleznijo kljub dolгим čakalnim dobam primerljiva z rezultati najboljših ustanov po svetu. Če želimo še naprej zagotavljati ustrezno in pravočasno obravnavo vsem bolnikom z vnetno revmatsko boleznijo, je potrebna tudi ustrezna napotitev, ki omogoči pravilno triažo in strokovno

ustrezno časovno razvrščanje bolnikov na revmatološki pregled (ne glede na trenutne zakonsko uveljavljene stopnje nujnosti), z upoštevanjem pravilne indikacije za napotitev na revmatološki pregled pa se bo zmanjšalo število nepotrebnih napotitev in s tem skrajšale čakalne dobe.

LITERATURA

1. Tomšič M, Praprotnik S. Revmatološki priročnik za družinskega zdravnika. Ljubljana: Birografika Bori; 2012.
2. Perdan Pirkmajer K, Rotar Ž, Tomšič M, Ambrožič A. Koga, kdaj in kako napotiti k revmatologu. *Zdrav Vestn* 2022;91:534–8.
3. Jese R, Ambrožič A, Gašperšič N, Hočevar A, Lestan B, Plešivčnik-Novljan M, et al. The performance of a single centre interventional clinic in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:Suppl2: 979.
4. Hočevar A, Rotar Z, Jese R, Sodin Semrl S, Pizem J, Hawlina M, et al. Do early diagnosis and glucocorticoid treatment decrease the risk of permanent visual loss and early relapses in giant cell arteritis. *Medicine* 2016; 95:e3210.
5. Puchner R, Edlinger M, Mur E, Eberl G, Herold M, Kufner P, et al. Interface Management between General Practitioners and Rheumatologists—Results of a Survey Defining a Concept for Future Joint Recommendations. *PLoS ONE* 2016;11: e0146149.
6. Hočevar A, Ješe R. Revmatična polimialgija in gigantocelični arteritis. In: Košnik M, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Slovensko zdravniško društvo, Buča 2018. pp. 1419–23.
7. Hočevar A, Krošel M. Vnetje miopatije. In: Košnik M, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Slovensko zdravniško društvo, Buča 2018. pp. 1396–401.
8. Wigley FM, Flavahan NA. Raynauds phenomenon. *N Engl J Med* 2016;375:556–65.

NAPOTITEV K INTERNISTU ENDOKRINOLOGU

REFERRAL TO INTERNIST- ENDOCRINOLOGIST

TOMAŽ KOCJAN, MOJCA JENSTERLE SEVER

IZVLEČEK

Zdravnik družinske medicine se pogosteje sreča le z nekaterimi področji endokrinologije, kot so debelost, osteoporoza, sindrom policističnih jajčnikov in morda incidentalomi nadledvičnih žlez. Ker mora občasno prepoznati in ustrezno napotiti tudi bolnike z manj pogostimi endokrinološkimi stanji, naj prispevek služi kot praktičen pripomoček za lažje in bolj učinkovito sodelovanje s specialisti endokrinologi, ki te bolnike obravnavamo vsak dan. V prispevku na kratko opisujemo najpomembnejše endokrinološke bolezni in podajamo navodila za ustrezno napotitev v endokrinološko ambulanto.

Ključne besede: endokrinologija, indikacije, napotitve.

ABSTRACT

The family doctors are more likely to encounter only some areas of endocrinology, such as obesity, osteoporosis, polycystic ovary syndrome and possibly adrenal incidentalomas. Since they should periodically recognize and appropriately also refer patients with other, less prevalent endocrine conditions, this text should serve as a practical tool for better co-operation with endocrinologists who treat these patients daily. The most important endocrine diseases are briefly described with instructions for appropriate referral to the endocrinology clinic.

Keywords: endocrinology, indications, referrals.

UVOD

Obravnava endokrinoloških bolnikov je v Sloveniji razdeljena med različne specialiste. Bolnike s sladkorno boleznijo obravnavajo diabetologi, bolnike s sumom na bolezen ščitnice tirologi. Endokrinologija v ožjem smislu obsega številna, zelo raznolika in večinoma relativno redka bolezenska stanja vseh ostalih žlez z notranjim izločanjem ter presnovne bolezni kosti, s katerimi se v Sloveniji usmerjeno ukvarjamo v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Ljubljana in UKC Maribor, z nekaterimi izmed njih pa izključno v UKC Ljubljana. Izjema so pogoja stanja, npr. osteoporoza, sindrom policističnih jajčnikov, hipogonadizem pri moškem, incidentalomi nadledvičnih žlez in debelost, ki jih obravnavajo tudi družinski zdravniki, ginekologi, radiologi in urologi, predvsem pa endokrinologi v nekaterih drugih slovenskih krajih, ki se sicer pretežno posvečajo sladkorni bolezni.

V klinični praksi opisana epidemiološka situacija pomeni stalno nevarnost, da se bolniki z redkimi endokrinološkimi boleznimi, ki jih lahko ustrezno obravnavamo le pri nas, enostavno izgubijo v množici bolnikov z zelo pogostimi stanji, ki so prav tako napoteni v našo ambulantno, čeprav specialistične endokrinološke obravnave pravzaprav ne potrebujejo. Zato smo prispevek zasnovali kot praktičen pripomoček za boljše in lažje sodelovanje družinskih zdravnikov in drugih specialistov s specialisti endokrinologi. Najprej na kratko opisujemo najpomembnejše endokrinološke bolezni, ki so v domeni naše stroke, nato pa podajamo priporočila glede mesta napotitve, hitrosti obravnave in priporočenih preiskav, ki naj bi jih bolnik ob prvem pregledu prinesel s seboj (Tabela 1). Stopnje nujnosti prikazujemo tudi v zbirni tabeli (Tabela 2). Prenovljena priporočila smo sprejeli na strokovnem kolegiju Kliničnega oddelka za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana dne 13. 9. 2023.

V zaključnih odstavkih navajamo nekaj praktičnih napotkov glede naročanja bolnikov in glede posvetovanja s specialistom endokrinologom.

TUMORJI HIPOFIZE

Tumorji hipofize so večinoma benigne novotvorbe, ki zrastejo v turškem sedlu ali v njegovi bližini. Najpogostejši so hipofizni adenomi, ki jih pri obdukciji najdemo pri 10–20 % umrlih, redkejši pa so kraniofaringeomi in ostali tumorji. Izbrani zdravnik na tumor hipofize posumi predvsem, če je hormonsko aktiven. Hormonsko aktivni adenomi največkrat izločajo prolaktin s posledičnimi **motnjami menstrualnega cikla** in neplodnostjo pri ženskah ter motnjami libida, potence in **ginekomastijo** pri moških. **Hiperprolaktinemija** je fiziološka posledica nosečnosti in dojenja, pojavlja pa se lahko tudi zaradi primarne hipotiroze in uporabe nekaterih zdravil (npr. nevroleptikov, antiemetikov). Ker gre za stresni hormon, ki se lahko poviša že zaradi same venepunkcije, moramo pred odvzemom krvi za določitev vrednosti prolaktina vstaviti venilo, počakati 15 minut in nato napraviti zbir (*angl.* pool) treh vrednosti v 15-minutnih presledkih. **Galaktoreja** nastopi predvsem pri ženskah s povišano vrednostjo prolaktina, redko pri moških. Vsak izcedek iz dojk ni galaktoreja. Če ima bolnica ob tem redne menstrualne krvavitve, je verjetnost, da gre za hormonski vzrok izcedka iz dojk, majhna. V teh primerih je včasih dovolj, da odsvetujemo iztiskanje in stimulacijo prsnih bradavic. **Akromegalija** nastane zaradi čezmernega izločanja rastnega hormona iz hipofiznega tumorja. Zaradi rasti distalnih delov kosti, hrustanca in mehkih tkiv ima bolnik značilen videz, povečajo in zadebelijo pa se tudi notranji organi (npr. akromegalna kardiomiopatija), kar skupaj z neugodno spremenjeno presnovo (npr. sladkorna bolezen) prispeva k večji umrljivosti in krajši življenjski dobi. Med hormonsko aktivnimi hipofiznimi tumorji moramo omeniti še ACTH adenom, ki povzroča **Cushingov sindrom**, medtem ko so ostali zelo redki.

Tumorji hipofize so pogosto klinično nemi, lahko pa zaradi rasti in širjenja povzročajo simptome in znake. Bolnik s simptomi in znaki hipopituitarizma, torej odpovedi delovanja perifernih žlez zaradi okvare hipofize (npr. **odpoved nadledvičnih žlez, hipogonadizem** oz. **motnje menstrualnega cikla**, diabetes insipidus s **poliurijo** in **polidipsijo**), je kandidat za pregled v endokrinološki ambulanti. Ob prisotnosti bolj nespecifičnih simptomov in znakov, kot so glavobol oziroma izpadi vidnega polja ali dvojni vid, ga zaradi izključitve bolj pogostih, neendokrinoloških vzrokov omenjenih težav najprej napotimo k nevrologu oziroma k oftalmologu. V praksi sledi magnetnoresonančno slikanje (MRI) glave zaradi suma na hipofizni tumor. Vse bolnike, pri katerih smo dokončno dokazali ekspanzivno lezijo v turškem sedlu ali okolici, obvezno napotimo k endokrinologu. Pri nas opravimo hormonsko testiranje, nato pa

vedemo zdravljenje z dopaminskimi agonisti (pri prolaktinomu) in/ali še pred morebitnim kirurškim posegom pričnemo z nadomestnim hormonskim zdravljenjem hipopituitarizma.

Motnje menstrualnega cikla

Menstrualne krvavitve se normalno pojavljajo v razmiku 21–35 dni. Amenoreja je lahko primarna (odsotnost menarhe), veliko pogostejše pa sekundarna, ko menstrualna krvavitev izostane za več kot šest mesecev. Če je razmik med menstruacijami tri leta po menarhi do perimenopavze več kot 35 dni ali ima ženska manj kot 8 ciklov na leto, govorimo o oligomenoreji. Vzroki izostanka menstruacije so motnje delovanja hipotalamusa (npr. funkcionalna amenoreja zaradi stresa, naglega hujšanja ipd.), hipofize (npr. **hiperprolaktinemija**, hipopituitarizem zaradi **tumorja hipofize**), jajčnikov (npr. prezgodnja odpoved), ostalih endokrinih žlez (ščitnica, nadledvična žleza) in rodil (npr. anatomske nepravilnosti). Najpogostejši vzrok motenj menstrualnega cikla (v 90 %) je sindrom policističnih jajčnikov (**PCOS**), ki je hkrati tudi najpogostejša hormonska motnja pri ženskah v rodni dobi (5–10 %). Klinična slika poleg oligoamenoreje obsega še presnovne motnje (debelost, neodzivnost na inzulin, motena toleranca za glukozo ali sladkorna bolezen, dislipidemija) in **znake androgenizacije** (čezmerna telesna poraščenost ali hirsutizem, na zdravljenje neodzivne akne, moški tip plešavosti). Diferencialnodiagnostično moramo pomisliti tudi na redke virilizirajoče tumorje jajčnika ali nadledvične žleze, pri katerih se klinična slika zaradi bistveno višjih koncentracij androgenov v nekaj mesecih ali celo tednih hitro poslabša. Nasprotno se **znaki androgenizacije** pri PCOS stopnjujejo počasi, od pubertete dalje. Bolnice z motnjami menstrualnega cikla naj imajo ob pregledu pri endokrinologu s seboj izvid ginekologa z ultrazvočnim izvidom rodil.

Hipogonadizem pri moškem

Gre za sindrom, ki je posledica motenega izločanja ali delovanja moških spolnih hormonov (androgenov). Klinični simptomi in znaki hipogonadizma so skromna sekundarna poraščenost, znižana libido in potencia, neplodnost, razporeditev maščevja po ženskem tipu, osteoporoza in vročinski navali. Če pomanjkanje androgenov nastopi zgodaj, do pubertete ne pride, zato sekundarnih spolnih znakov sploh ni. V jasnih primerih je klinično diagnosticiranje klasičnega (organskega) hipogonadizma pri moškem zaradi prirojene ali pridobljene organske okvare enostavno, le pomisliti moramo nanj. Bistveno bolj pogosta in manj očitna je sicer funkcionalna in potencialno popravljiva motnja v osi hipotalamus-hipofiza-testisi, npr. zaradi debelosti ali sladkorne bolezni tipa 2, kar opredelimo kot funkcionalni hipogonadizem. Najbolj so z znižanjem vrednosti testosterona povezane motnje spolne funkcije, npr. pomanjkanje libida, erektilna disfunkcija in odsotnost jutranjih erekcij, precej manj pa depresija, slabo počutje, pomanjkanje energije, utrujenost ter motnje spanja in koncentracije. Zato vprašalnika AMS (*angl.* Aging Male Symptom), ki zajema vse našteje simptome, ne priporočamo v diagnostične namene, lahko pa ga uporabljamo za spremljanje učinkovitosti zdravljenja.

Pogost znak klasičnega hipogonadizma je tudi **ginekomastija**, benigna razrast žleznega tkiva dojke pri moškem, ki se včasih pojavi fiziološko, npr. prehodno v puberteti (pri 60–70 % dečkov) in pri starejših. Poleg pomanjkanja androgenov jo povzroča presežek estrogenov, prolaktina, kortizola ali ščitničnih hormonov. Pogosto je neželeni učinek zdravil (npr. spironolaktona, zaviralcev 5 α -reduktaze, kalcijevih antagonistov, zaviralcev ACE, zaviralcev beta, amiodarona itd.). Najpomembnejše je razlikovanje med enostransko ginekomastijo in karcinomom dojke, ki je bistveno manj pogost, navadno trše konsistence in leži asimetrično glede na pogosto spremenjeno prsno bradavico. Povečane so lahko tudi področne bezgavke.

ODPOVED NADLEDVIČNIH ŽLEZ

Addisonova kriza ali akutna odpoved skorje nadledvičnih žlez je sorazmerno redko nujno stanje, ki je skoraj brez izjeme smrtno, če ga ne prepoznamo in ne zdravimo ustrezno. Navadno se razvije pri bolnikih s kronično, do tedaj nezdravljeno primarno odpovedjo nadledvičnih žlez, ki so izpostavljeni okužbi ali drugemu stresu. Enako velja za že znane bolnike, ki so opustili nadomestno zdravljenje oziroma ga niso ustrezno prilagodili, ko je bilo potrebno. Včasih je posledica sekundarne odpovedi nadledvičnih žlez zaradi nenadne opustitve kroničnega zdravljenja z glukokortikoidi ali bolezenskih sprememb v področju hipotalamus-hipofiza (npr. **tumorja hipofize**) in stresa. Bolniki so zelo prizadeti, hudo izsušeni, s hipotenzijo in v šoku. Navajajo tudi nespecifične simptome, kot so izguba teka, slabost in bruhanje. V trebuhu je pogosto prisotna difuzna bolečina neznanega vzroka, ki se poslabša ob globoki palpaciji in lahko posnema akutni abdomen. Včasih bolniki tožijo za dlje trajajočo šibkostjo, hujšanjem, zaprtjem in utrujenostjo. Povišana telesna temperatura je posledica okužbe ali osnovne bolezni. Pri bolniku z dolgotrajno neprepoznano primarno odpovedjo nadledvičnih žlez opazimo na tipičnih mestih (obraz, vrat, hrbtišča dlani, komolci, kolena, členki, gube na dlaneh, prsne bradavice, perinej, popek, notranja stran ustnic in bukalna sluznica) značilne rjavkaste hiperpigmentacije, ki so posledica odlaganja melanina zaradi kronično povišane vrednosti adrenokortikotropnega hormona (*angl.* adrenocorticotrophic hormone, ACTH). Ob akutno nastali primarni odpovedi (npr. obojestranska nekroza nadledvičnih žlez) in vseh oblikah sekundarne odpovedi do razvoja hiperpigmentacij seveda ne pride. Med biokemijskimi preiskavami je pri primarni motnji zelo povedna kombinacija **hiponatremije** in **hiperkalemije**. Navadno so povišane vrednosti dušičnih retentov v smislu prerenalne ledvične insuficience. Pogosto najdemo **hiperkalcemijo** in blago presnovno acidozo, redkeje hipoglikemijo. **Hipoglikemija** je pogostejša pri sekundarni odpovedi, za katero je prav tako značilna **hiponatremija**, medtem ko je koncentracija kalija normalna.

Ključno zdravilo pri akutni odpovedi nadledvičnih žlez je hidrokortizon, ki ga damo čim prej, in sicer najprej 100 mg intravensko ali intramuskularno v bolusu, zaradi kratke razpolovne dobe pa v prvih 24 urah še v odmerku 300 mg v kontinuirani infuziji. Hipotenzijo popravimo z agresivnim nadomeščanjem tekočine v obliki 5-odstotne glukoze v fiziološki raztopini. Vse bolnike z **odpovedjo nadledvičnih žlez** opremimo z glukokortikoidno kartico Evropskega endokrinološkega združenja, ki opozarja na pravilno ukrepanje v stresnih situacijah.

ENDOKRINI VZROKI ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Med sekundarne vzroke arterijske hipertenzije uvrščamo tudi endokrine bolezni, predvsem nekatere bolezni nadledvičnih žlez. Če jih uspešno pozdravimo, lahko normaliziramo tudi vrednosti krvnega tlaka. Najpogostejši je **primarni aldosteronizem**, ki je posledica avtonomnega izločanja aldosterona iz skorje nadledvične žleze, in ga ima 5–10 % vseh bolnikov s povišanim krvnim tlakom. Iskali naj bi ga pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom s spontano **hipokalemijo** in izrazito **hipokalemijo** po zdravljenju z diuretiki, pri mlajših bolnikih s povišanim krvnim tlakom, pri bolnikih z odporno hipertenzijo (neurejen krvni tlak kljub rednemu jemanju kombinacije treh antihipertenzivnih zdravil, ki vključuje diuretik), pri bolnikih s hipertenzijo in obstruktivno apnejo med spanjem, pri bolnikih s hipertenzijo in atrijsko fibrilacijo, pri hipertenzivnih bolnikih z ugotovljenim **incidentalomom nadledvične žleze**, pri bolnikih s hipertenzijo in družinsko anamnezo zgodnje hipertenzije ali možganske kapi v mladosti in pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom s sorodniki v prvem kolenu s primarnim aldosteronizmom.

Bistveno manj pogost (pri 0,1 % bolnikov s povišanim krvnim tlakom), a vseeno zelo pomemben, je **feokromocitom**, tumor sredice nadledvične žleze, ki nenadzorovano izloča kateholamine, kar lahko pripelje do smrtno nevarnih povišanj krvnega tlaka ali hipertenzivnih kriz, ki se pojavljajo pri dobri polovici bolnikov. Klasično sliko napada si lahko zapomnimo po pravilu 5 P: pritisk (*angl.* pressure), glavobol (*angl.* pain), palpitacije (*angl.* palpitations), znojenje (*angl.* perspiration) in bledica (*angl.* pallor). Pri ostalih bolnikih je krvni tlak stalno povišan in težko obvladljiv. Značilni simptomi in znaki so še ortostatska hipotenzija (tj. izrazito znižanje krvnega tlaka stoje), tresenje, povišana telesna temperatura, hujšanje, sladkorna bolezen in zaprtje. Večina bolnikov s sumom na feokromocitom tumorja v resnici nima. Na feokromocitom pogosto pomislimo pri bolnikih z neprepoznanimi paničnimi napadi, pri katerih so številni simptomi posledica povečane aktivnosti simpatikusa. Labilna esencialna hipertenzija za razliko od feokromocitoma kaže izrazito povezanost med višino krvnega tlaka ter stresom in razburjenjem.

Arterijska hipertenzija je tudi del klinične slike **Cushingovega sindroma**. Večina bolnikov ima povišan predvsem diastolni krvni tlak. Navadno prevladujejo drugi simptomi in znaki. Tipični bolniki imajo **debelost** s prerazporeditvijo maščevja na trupu s tankimi udi (centripetalna debelost). Imajo okrogel obraz (lat. facies lunata), bolnice pa **znake androgenizacije**. Pojavijo se mišična slabost, podplutbe na koži, zlomi vretenc in sladkorna bolezen. Značilni simptomi in znaki so tudi utrujenost, depresija, akne, teleangiektazije, rdečica na obrazu, izguba libida in potence pri moških ter **motnje menstrualnega cikla**. Pri pregledu lahko ugotovimo še nabiranje maščobe zadaj na vratu (t. i. bivolja grba) in v nadključničnih jamah, vijolične strije, slabo celjenje ran in pretibialne edeme.

INCIDENTALOMI NADLEDVIČNIH ŽLEZ

Incidentalomi so tumorji nadledvičnih žlez, ki jih odkrijemo naključno med diagnosticiranjem ali zdravljenjem kliničnih stanj, pri katerih ne sumimo na bolezen nadledvičnih žlez. Razširjenost je odvisna od starosti in je < 1 % pri mlajših od 30 let, približno 4 % pri 50-letnikih ter 10 % pri starejših od 65 let. Če bolnik nima znanega malignoma, gre pretežno za benigne, hormonsko neaktivne kortikalne adenome ali za blago avtonomno izločanje kortizola, v nasprotnem primeru lahko za zasevke.

Vedno moramo najprej izključiti malignom, kar je v domeni radiologa. Metoda izbire za prikaz nadledvičnih žlez je računalniška tomografija (CT) brez kontrasta, pri mladih in ženskah v rodni dobi lahko tudi magnetnoresonančno slikanje (MRI). Pregled z ultrazvokom (UZ) je zaradi majhnosti žlez in njihove lege v maščobni kapsuli nezanesljiv, zato moramo pri ultrazvočno postavljenem sumu na **incidentalom nadledvične žleze**, a brez klinične slike endokrinološke bolezni ali znanega malignoma, opraviti CT (ali MRI) že pred napotitvijo v našo ambulanto. Videz incidentaloma na CT (ali MRI) je namreč ključen za ustrezno triažiranje in nadaljnjo obravnavo. Sprememba v nadledvični žlezi, ki je na CT brez kontrasta homogenega izgleda z gostoto 10 HE ali manj, je ne glede na velikost praviloma benigni adenom in ne potrebuje kontrolnega slikanja. Previdnost je potrebna pri mlajših (< 40 let) in pri vseh z znano maligno boleznijo, ki vedno potrebujejo endokrinološko obravnavo. Enako velja za sumljive **incidentalome nadledvičnih žlez**, ki imajo na CT brez kontrasta gostoto nad 10 HE in/ali heterogen izgled.

Če radiolog na podlagi zgornjih meril oceni, da je **incidentalom** benigni adenom, je bolnika smiselno napotiti na endokrinološko testiranje predvsem:

- ob kliničnem sumu na **Cushingov sindrom**;
- ob kliničnih znakih feminizacije (ginekomastija, erektilna disfunkcija) ali **androgenizacije**;
- ob kliničnem sumu na **primarni aldosteronizem**, če obstaja želja po kirurškem zdravljenju;
- če gre za mlajše bolnice oziroma bolnike (< 65 let), zlasti, če imajo težje vodljivo hipertenzijo, sladkorno bolezen tipa 2 in/ali osteoporozo (zlasti z zlomi vretenc) in obstaja želja po kirurškem zdravljenju.

Pri vseh ostalih **incidentalomih nadledvične žleze**, za katere radiolog na podlagi naštetih meril meni, da gre za benigni adenom, endokrinološko testiranje obravnave večinoma ne spremeni pomembno, zato se je glede napotitve smiselno odločati individualno.

Endokrinološko testiranje polimorbidnih in/ali krhkih bolnikov z **incidentalomom nadledvične žleze**, za katerega radiolog na podlagi naštetih meril meni, da gre za benigni adenom, in so brez kliničnih znakov hormonske aktivnosti, ne bo prispevalo k izboljšanju njihovega zdravstvenega stanja.

ELEKTROLITSKE MOTNJE PRI ENDOKRINIH BOLEZNIH

Hipokalemija se kaže z značilnimi spremembami v EKG (znižana amplituda vala T, val U, podaljšanje dobe PQ in razširitev kompleksa QRS), različnimi aritmijami, zaprtjem vse do paralitičnega ileusa, zmanjšanjem mišične moči vse do tetrapareze ter s poliurijo in polidipsijo. Značilno jo povezujejo s **primarnim aldosteronizmom**, čeprav so pri večini bolnikov vrednosti kalija normalne. Pojavlja se tudi pri nekaterih bolnikih s **Cushingovim sindromom**. Pomembno je, da najprej izključimo možnost izgube kalija z bruhanjem ali drisko in neželeno učinke zdravil. Pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom in z »nepojasnjeno« hipokalemijo moramo predvsem ukiniti indapamid in tiazidne diuretike, tudi nizke odmerke v kombiniranih antihipertenzivih.

Hiponatremija je relativen prebitek vode glede na sol. Klinična slika je odvisna od hitrosti nastanka motnje. Če gre za akutno dogajanje, povzročajo težave že vrednosti < 125 mmol/l. Bolnik je lahko zmeden, ima glavobol, mišične krče in slabost, bruha, pojavijo se motnje zavesti, krči in končno tudi motnje dihanja. Za opredelitev je ključna odločitev o tem, kakšno je stanje volemije. Tudi tu je na mestu podatek o morebitnem bruhanju ali driski, ki vodi do hipovolemične hiponatremije. Endokrinološki bolniki imajo lahko hipovolemično hiponatremijo (primarna **odpoved nadledvičnih žlez** pri Addisonovi bolezni) ali normovolemično hiponatremijo (sekundarna **odpoved nadledvičnih žlez** zaradi okvare hipofize ali prekinitve kroničnega zdravljenja z glukokortikoidi, SIADH¹ pri **tumorju hipofize** itd.). Sorazmerno pogost vzrok hiponatremije so tudi zdravila, predvsem tiazidni diuretiki, indapamid in nekateri novejši antidepresivi.

Hiperkalcemija, ki bolniku povzroča težave, je najpogostejša (v 90 %) posledica malignoma (zavrta oziroma nizka vrednost PTH) ali primarnega hiperparatiroidizma (visoka oziroma neustrezno normalna vrednost PTH). Navadno imajo simptome bolniki z vrednostjo kalcija v serumu > 3,5 mmol/l ali bolniki s hitrim porastom vrednosti kalcija nad 3,0 mmol/l. Takrat se pojavijo poliurija, polidipsija, izguba teka, hujšanje, slabost, bruhanje, motnje koncentracije, depresija, zaspanost, utrujenost, zaprtje, skrajšana doba QT v EKG, ledvični kamni in akutni pankreatitis ter kasneje tudi motnje zavesti do kome. Huda hiperkalcemija je nujno stanje, ki zahteva obilno hidriranje z infuzijami fiziološke raztopine, kasneje tudi intravenski bisfosfonat ali denosumab in seveda zdravljenje osnovne bolezni. Bolniki z malignomi sodijo

¹ SIADH=angl. Syndrome of Inappropriate AntiDiuretic Hormone secretion.

k onkologu, bolniki s primarnim hiperparatiroidizmom in večino ostalih redkejših vzrokov hiperkalcemije pa v našo ambulantno. Primarni hiperparatiroidizem je sorazmerno pogost z razširjenostjo približno 1/500–1000. Blago, latentno obliko bolezni lahko poslabšajo tiazidni diuretiki, ki zavirajo izločanje kalcija z urinom, in aktivni pripravki vitamina D (kalcitriol, alfa-kalcidol).

Hipokalcemija se kaže s parestezijami in z mišičnimi krči. Značilni so karpopedalni krči, pri zelo nizkih vrednostih kalcija tudi laringospazem, bronhospazem in tetanija. Kronična hipokalcemija povzroča razdražljivost, depresijo, osebne motnje in kalcinacije v bazalnih ganglijah. V EKG je podaljšana doba QT, pojavijo pa se lahko tudi različne aritmije. Družinski zdravnik se najpogosteje sreča s hipokalcemijo, ki je posledica hipoparatiroidizma po kirurškem posegu na vratu (npr. tiroidektomija), in s hipokalcemijo pri kroničnih ledvičnih bolnikih s hiperfosfatemijo. Večkrat je vzrok znižanih vrednosti kalcija tudi pomanjkanje vitamina D ali izrazito pomanjkanje magnezija (npr. diuretiki, driska). Prehodno znižanje ioniziranega kalcija s parestezijami in krči zaradi presnovne alkaloze pri hiperventilacijskem sindromu seveda ni predmet endokrinološke obravnave, pač pa obravnave pri psihologu ali psihiatru.

Vse bolnike s kroničnim hipoparatiroidizmom opremimo s kartico Evropskega endokrinološkega združenja, ki opozarja na pravilno ukrepanje, če pride do hude hipokalcemije ali hiperkalcemije med nadomestnim zdravljenjem.

OSTEOPOROZA IN OSTALE SISTEMSKE BOLEZNI KOSTI

Osteoporoza je zelo pogosta bolezen, ki se kaže z zlomi. Osteoporozni zlom ni razlog za napotitev v našo ambulantno, saj bolniki s svežim osteoporoznim zlomom sodijo k travmatologu ali ortopedu. S priporočenimi laboratorijskimi preiskavami moramo čim prej izključiti sekundarne vzroke osteoporoze in ob osteoporoznem zlomu vretenca ali kolka pričeti z zdravljenjem. V ostalih primerih svetujemo oceno tveganja novih zlomov z vprašalnikom FRAX in/ali merjenje mineralne kostne gostote (MKG) z dvoenergijsko rentgensko absorpcijometrijo (*angl.* dual energy X-ray absorptiometry, DXA), nato pa se odločimo za morebitno zdravljenje. K endokrinologu napotimo le tiste bolnike, pri katerih je glede na izvide laboratorijskih testov vzrok osteoporoze endokrini bolezen (npr. primarni hiperparatiroidizem), in ne vseh bolnikov s sekundarno osteoporozo. Pri ledvičnem popuščanju je npr. verjetno v ozadju ledvična osteodistrofija, zato bolnik sodi k nefrologu. Ker je osteoporoza bolezen starejših, so nizka MKG ali celo osteoporozni zlomi pri premenopavznih ženskah in moških, mlajših od 50 let, neobičajni, zato moramo opraviti razširjene preiskave za izključitev sekundarnih vzrokov, kar lahko opravimo pri nas. V naši ambulanti lahko po potrebi pregledamo tudi bolnike, ki ne prenašajo več vrst zdravil za osteoporozo, imajo med zdravljenjem hude neželene učinke (osteonekroza čeljustnice, atipični zlom stegenice) ali dotedanje zdravljenje ni bilo uspešno. Neuspešnost zdravljenja osteoporoze opredelimo z zlomom po vsaj letu dni ustreznega zdravljenja ali s pomembnim zmanjšanjem mineralne kostne gostote (za vsaj 4 % na kolku ali za 5 % na ledveni hrbtenici) v primerjavi s prejšnjo meritvijo. Pri zlomu vretenca je lahko prvo zdravilo za osteoporozo teriparatid v obliki vsakodnevnih podkožnih injekcij. Tedaj zdravstveno dokumentacijo z napotnico pošljemo po regionalnem načelu neposredno na konzilij za odobritev osteoanabolnega zdravljenja osteoporoze (KO za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, UKC Ljubljana ali Oddelek za endokrinologijo in diabetologijo, UKC Maribor).

Merjenje MKG z DXA lahko opravimo na napotnico samo pri sekundarni osteoporozi. V to skupino poleg bolnikov, ki jemljejo glukokortikoide ali imajo bolezni, ki povzročajo znižanje MKG, uvrščamo tudi vse, ki se zdravijo s starejšimi vrstami protiepileptičnih zdravil, z zaviralci aromataze zaradi raka dojke in z antiandrogeni zaradi raka prostate. Zdravljenje sekundarne osteoporoze zaradi zdravil je v domeni predpisovalcev teh zdravil.

DEBELOST

Ker debelost tudi v Sloveniji dobiva epidemične razsežnosti, je nemogoče, da bi v naši ambulantni pregledali vse bolnike ali jih celo spremljali med zmanjševanjem in nadzorovanjem telesne mase. Napotitev pride v poštev pri utemeljenem sumu na endokrini vzrok debelosti. Ker vrednost TSH navadno določi že izbrani zdravnik, v praksi največkrat izključujemo Cushingov sindrom in PCOS. Če katerega od teh sindromov potrdimo, bolnika vodimo v naši ambulantni. Endokrinologi vodimo tudi vse bolnike s hipotalamično debelostjo tumorske ali genetske/sindromske etiologije. V ambulantni pregledamo bolnike z debelostjo, ki so kandidati za kirurško zdravljenje debelosti in jih na pregled napoti abdominalni kirurg v sklopu priprav na kirurški poseg, bolnike z debelostjo 4. in 5. stopnje po Edmontonski klasifikaciji z veliko ogroženostjo zaradi spremljajočih bolezni, pri katerih pride v poštev zdravljenje debelosti z zdravili, ter mladostnike v tranziciji, ki imajo predhodno opredeljen visok poligenski indeks za razvoj debelosti 3. stopnje.

Tabela 1. Endokrinološke bolezni v ožjem smislu, mesto napotitve, hitrost obravnave (nujno – pregled še isti dan; hitro – pregled v roku meseca dni; redno – pregled v roku 6 mesecev) in priporočene preiskave, ki naj jih ima bolnik s seboj ob pregledu.

KAJ?	KDAJ?	KAM?	KAKO, S ČIM?
TUMORJI HIPOFIZE			
apopleksija tumorja	nujno	nevrokirurg	X, CT/MRI glave, vidno polje
z motnjo vida	nujno	endo. amb.	X, CT/MRI glave, vidno polje
brez motnje vida	hitro	endo. amb.	X, CT/MRI glave, vidno polje
AKROMEHALIJA	hitro	endo. amb.	XX
HIPERPROLAKTINEMIJA*			ukinitev zdravil, ki višajo PRL, če je možno
PRL > 100 µg/l	hitro	endo. amb.	X, PRL
PRL < 100 µg/l	redno	endo. amb.	X, PRL
GALAKTOREJA*			ukinitev zdravil, ki višajo PRL, če je možno
z oligomenorejo/amenorejo	hitro	endo. amb.	ginekološki izvid
brez oligomenoreje/amenoreje	redno	endo. amb.	
OLIGOMENOREJA, AMENOREJA*	redno	endo. amb.	ginekološki izvid, pred pregledom ne uvajamo kontraceptivov*
HIRSUTIZEM, AKNE*			
hiter nastanek (tedni/meseci)	hitro	endo. amb.	ginekološki izvid, testosteron, pred pregledom ne uvajamo kontraceptivov*
počasen nastanek	redno	endo. amb.	(ginekološki izvid)
ANDROGENETIČNA ALOPECIJA	redno	dermatolog	<i>Če brez spremljajočih simptomov in/ali znakov.</i>
PCOS*	redno	endo. amb.	(ginekološki izvid)
HIPOGONADIZEM PRI MOŠKEM	redno	endokrinolog/ urolog	(testosteron)
po zdravljenju tumorja testisa	hitro	endokrinolog/ urolog	(testosteron)
GINEKOMASTIJA			
enostranska, hitro rastoča	hitro	center za bolezni dojke (izključitev karcinoma), nato po potrebi endo. amb.	
dolgotrajna	redno	endo. amb.	
vztrajajoča pubertetna	endo. obravnava ni potrebna		

POLIURIJA IN POLIDIPSIIJA	hitro	endo. amb.	dnevna diureza, XX
INCIDENTALOMI NADLEDVIČNIH ŽLEZ			
brez CT (MRI) meril za adenom	hitro	endo. amb.	HMG, XX, krvni tlak, CT/MRI trebuha
starost bolnika < 40 let	hitro	endo. amb.	HMG, XX, krvni tlak, CT/MRI trebuha
ostali bolniki**	redno	endo. amb.	HMG, XX, krvni tlak, CT/MRI trebuha
ODPOVED NADLEDVIČNIH ŽLEZ			
akutna (addisonska kriza)	nujno	IPP	HMG, CRP, X
kronična	hitro	endo. amb.	HMG, X
CUSHINGOV SINDROM			
z zapleti	nujno	endo. amb. / IPP	HMG, XX, lipidogram
brez zapletov	hitro	endo. amb.	HMG, XX, lipidogram
FEOKROMOCITOM			
hipertenzivna kriza	nujno	IPP	krvni tlak
visoko tveganje/utemeljen sum	nujno	endo. amb.	krvni tlak
labilna arterijska hipertenzija (nizko tveganje)	redno	endo. amb.	krvni tlak
PRIMARNI ALDOSTERONIZEM			
hipertenzivna kriza	nujno	IPP	krvni tlak
odporna arterijska hipertenzija	redno	endo. amb.	krvni tlak, X
HIPOKALEMIJA (sum na endokrini vzrok)			ukiniti zdravila, ki znižujejo kalij, če je mogoče
< 3 mmol/l	nujno	IPP	X
> 3 mmol/l	hitro	endo. amb.	X
HIPONATREMIJA (sum na endokrini vzrok)			ukiniti zdravila, ki znižujejo natrij, če je mogoče
< 125 mmol/l	nujno	IPP	X
> 125 mmol/l	hitro	endo. amb.	X
HIPERKALCEMIJA			ukiniti zdravila, ki zvišujejo kalcij, če je mogoče
> 3,5 mmol/l ali simptomi	nujno	IPP	XX
> 2,8 mmol/l	hitro	endo. amb.	XX
< 2,8 mmol/l	redno	endo. amb.	XX
HIPOKALCEMIJA			
< 1,8 mmol/l ali simptomi	nujno	IPP	XX
> 1,8 mmol/l	hitro	endo. amb.	XX
> 2,0 mmol/l	redno	endo. amb.	XX
OSTEOPOROZA			
endokrinološki sekundarni vzrok	redno	endo. amb.	DXA, LAB
premenopavzna/ pri moškem < 50 let	redno	endo. amb.	DXA, LAB
neuspeh zdravljenja	redno	endo. amb.	DXA, LAB
osteoporozni zlom vretenca – teriparatid?	redno	konzilij (UKC Ljubljana, UKC Maribor)	DXA, LAB, izpolnjen obrazec
DEBELOST*			
sum na endokrini vzrok (npr. Cushingov sindrom, PCOS)	glede na vzrok	endo. amb.	XX, TSH, lipidogram
kandidati za farmakološko zdravljenje**	redno	endo. amb./ diabetolog (če sladkorna bolezen)	XX, TSH, lipidogram
pred metabolno kirurgijo	redno	endo. amb.	XX, TSH, lipidogram

Legenda: endo. amb. – endokrinološka ambulanta, HMG – hemogram, X – osnovne biokemijske preiskave (6-kanalne), XX – razširjene biokemijske preiskave z jetrnimi testi, DXA – dvoenergijska rentgenska absorpcijometrija, LAB – preiskave za izključevanje sekundarnih vzrokov osteoporoze po smernicah, PRL – prolaktin, CT – računalniška tomografija, MRI – magnetnoresonančno slikanje, TSH – tiroideo stimulirajoči hormon; CRP – C-reaktivni protein, IPP – internistična prva pomoč.

Opombi: *prednostno, če v postopku reproduktivnega zdravljenja; **individualna presoja (razlaga v besedilu).

Tabela 2. Endokrinološke bolezni v ožjem smislu glede na stopnjo nujnosti. Če gre za kombinacijo (npr. primarni aldosteronizem s hipokalemijo < 3 mmol/l), velja večja hitrost obravnave.

HITROST OBRAVNAVE	DIAGNOZE
NUJNO (1)	• apopleksija tumorja hipofize • tumorji hipofize z motnjo vida • addisonska kriza (akutna odpoved nadledvičnih žlez) • Cushingov sindrom z zapleti • hipertenzivna kriza (feokromocitom, primarni aldosteronizem) • utemeljen sum na feokromocitom (visoko tveganje) • hipokalemija (sum na endokrini vzrok) < 3 mmol/l • hiponatremija (sum na endokrini vzrok) < 125 mmol/l • hiperkalcemija > 3,5 mmol/l ali simptomi • hipokalcemija < 1,8 mmol/l ali simptomi
HITRO (2)	• akromegalija • tumorji hipofize brez motenj vida • hiperprolaktinemija > 100 µg/l* • galaktoreja z oligomenorejo/amenorejo* • hirsutizem, akne – hiter nastanek v tednih ali mesecih* • hipogonadizem po zdravljenju tumorja testisa • ginekomastija – enostranska, hitro rastoča • poliurija in polidipsija • incidentalomi nadledvičnih žlez brez CT (MRI) meril za adenom • incidentalomi nadledvičnih žlez in starost < 40 let • kronična odpoved nadledvičnih žlez • Cushingov sindrom brez zapletov • hipokalemija (sum na endokrini vzrok) > 3 mmol/l • hiponatremija (sum na endokrini vzrok) > 125 mmol/l • hiperkalcemija > 2,8–3,5 mmol/l brez simptomov • hipokalcemija > 1,8 mmol/l • onkološki bolniki z endokrinološkimi stanji, ki jih moramo opredeliti pred onkološkim zdravljenjem
REDNO (3)	• hiperprolaktinemija < 100 µg/l* • galaktoreja brez oligomenoreje/amenoreje* • oligomenoreja/amenoreja* • hirsutizem, akne – počasen nastanek* • PCOS* • hipogonadizem pri moškem • ginekomastija – dolgotrajna • incidentalomi nadledvičnih žlez s CT/MRI videzom adenoma pri bolnikih > 40 let** • labilna arterijska hipertenzija – sum na feokromocitom (z nizkim tveganjem) • odporna arterijska hipertenzija – sum na primarni aldosteronizem • hiperkalcemija < 2,8 mmol/l • hipokalcemija > 2,0 mmol/l • osteoporoza • debelost

Opombe: *prednostno, če v postopku reproduktivnega zdravljenja; **individualna presoja (razlaga v besedilu).

SPORAZUMEVANJE MED ZDRAVNIKI

Triazni zdravnik lahko izbere ustrezen čakalni seznam le na osnovi jasne napotne diagnoze oziroma jasno zastavljenega kliničnega problema. V veliko pomoč je seznam predpisanih zdravil, obvezen dodatek pa dostopna zdravstvena dokumentacija, iz katere je razviden razlog napotitve v našo ambulantno, če je pregled pri endokrinologu indiciral drug zdravnik. Izpostavljeni morajo biti morebitni razlogi za prednostno obravnavo (npr. bolnica je v postopku reproduktivnega zdravljenja, endokrinološka obravnava je obvezna za nadaljevanje zdravljenja pri drugih specialistih). Z nekaterimi preprostimi laboratorijskimi preiskavami, npr. s 6-kanalnimi biokemijskimi preiskavami, lahko pri endokrinološkem bolniku zelo dobro opredelimo stopnjo nujnosti za pregled v naši ambulanti ali na Internistični prvi pomoči (IPP). Na kontrolni pregled se lahko bolniki naročijo tudi po telefonu 01/5224864 vsak delavnik med 8. in 10. uro.

Če je potrebno le presejalno izključitveno testiranje, je možna napotitev samo na endokrinološko testiranje (VZS 2267) (npr. 1 mg deksametazonski test za izključitev suma na Cushingov sindrom z nizko predtestno verjetnostjo, hitri ACTH test za izključitev odpovedi nadledvičnih žlez zaradi opustitve kroničnega zdravljenja z glukokortikoidi ali nepojasnjene utrujenosti, presejalno testiranje na primarni aldosteronizem, kontrolna določitev vrednosti prolaktina, ki je mejno zvišana po enkratnem odvzemu krvi).

LITERATURA

1. Kocjan T, Preželj J. Napotitev k internistu – endokrinologu. In: Fras Z, Poredoš P, eds. Stopnje nujnosti in kaj je potrebno opraviti pred napotitvijo k specialistu internistu. Ljubljana: Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta; Interna klinika, Univerzitetni klinični center; 2008. p. 39–49.
2. Kocjan T, Jensterle Sever M. Strokovna priporočila za napotitev in triažiranje v endokrinološko ambulantno. In: Fras Z, Poredoš P, eds. 60. Tavčarjevi dnevi. Zbornik prispevkov. Ljubljana: Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta; 2018. p. 213–22.

NAPOTITEV K INTERNISTU DIABETOLOGU

REFERRAL TO INTERNIST - DIABETOLOGIST

MOJCA LUNDER, MIODRAG JANIĆ

IZVLEČEK

Sladkorna bolezen je stanje vztrajne hiperglikemije, ki vodi v nastanek kroničnih zapletov. Za njihovo preprečevanje in vzdrževanje dobre kakovosti življenja je ključnega pomena urejena sladkorna bolezen. Z dobrim in pravilnim vodenjem oseb s sladkorno boleznijo preprečujemo akutne in kronične zaplete. V Sloveniji osebe s sladkorno boleznijo vodimo v ambulantni družinske medicine oziroma v referenčni ambulantni ali v diabetološki ambulantni. V prispevku opisujemo različne okoliščine, na podlagi katerih se družinski zdravnik odloča glede napotitve v diabetološko ambulanto, in sicer glede na 1) vrsto sladkorne bolezni, 2) način zdravljenja sladkorne bolezni in 3) glikemične parametre oziroma klinično sliko pri osebi s sladkorno boleznijo. Vključen je tudi predlog izbire stopnje nujnosti napotitev za najpogostejše diagnoze v diabetologiji.

Ključne besede: sladkorna bolezen, tipi sladkorne bolezni, napotitev v diabetološko ambulanto, način zdravljenja sladkorne bolezni, stopnje nujnosti napotitev.

ABSTRACT

Diabetes is a persistent hyperglycemia state that leads to the development of chronic complications. To prevent these complications and maintain a good quality of life, well-managed diabetes is of crucial importance. Proper and correct management of people with diabetes enables the prevention of both acute and chronic complications. Individuals with diabetes in Slovenia can be treated in a family medicine clinic or a designated clinic, as well as in a specialised diabetes clinic. The article describes various circumstances based on which a family doctor decides to refer a patient to a diabetes clinic, specifically based on 1) the type of diabetes, 2) the method of diabetes treatment, and 3) glycaemic parameters or clinical picture in people with diabetes. The article also includes a proposal for the selection of the urgency level of referrals for the most common diagnoses in diabetology.

Keywords: diabetes, types of diabetes, referral to diabetes outpatient clinic, diabetes treatment possibilities, levels of urgency for referrals.

UVOD

Pojavnost sladkorne bolezni se v Sloveniji in v svetu povečuje. Najpogostejša oblika sladkorne bolezni je sladkorna bolezen tipa 2, ki se pojavlja v kar 90 % primerov, sledi sladkorna bolezen tipa 1 v 10 % primerov, ostale oblike sladkorne bolezni pa so redke (pankreatogena

sladkorna bolezen, avtoimunske oblike sladkorne bolezni, monogenske oblike sladkorne bolezni, sladkorna bolezen, povezana z različnimi oblikami zdravljenja, ipd.) (1). Ne glede na etiologijo je sladkorna bolezen povezana z razvojem kroničnih zapletov, tako mikrovaskularnih kot makrovaskularnih. Kronični zapleti pomenijo večje tveganje slepote, ledvične odpovedi, srčno-žilnih dogodkov in prezgodnje smrti ter vplivajo na slabšo kakovost življenja (2). So tudi večja obremenitev za zdravstveni sistem in povečujejo stroške obravnave oseb s sladkorno boleznijo (1). Za preprečevanje kroničnih zapletov sladkorne bolezni je ključnega pomena njena čim boljša urejenost (2). To uresničimo z optimalno zdravstveno oskrbo, ki je v Sloveniji organizirana v ambulantah družinske medicine oziroma v referenčnih ambulantah ali v specializiranih diabetoloških ambulantah (3). V prispevku opisujemo okoliščine, na podlagi katerih se zdravnik družinske medicine odloči glede napotitve osebe s sladkorno boleznijo v diabetološko ambulantno (sekundarna raven), in kakšno stopnjo nujnosti na napotnici izbere.

O napotitvi osebe s sladkorno boleznijo na pregled v diabetološko ambulantno se odločamo glede na okoliščine, in sicer:

- 1) vrsto sladkorne bolezni,
- 2) način zdravljenja sladkorne bolezni in
- 3) glikemične parametre oziroma klinično sliko pri osebi s sladkorno boleznijo.

NAPOTITEV V DIABETOLOŠKO AMBULANTO GLEDE NA VRSTO SLADKORNE BOLEZNI

Za napotitev v diabetološko ambulantno se lahko odločamo glede na tip oziroma etiologijo sladkorne bolezni. Za pregled in vodenje je v diabetološko ambulantno smiselno napotiti vse osebe, ki imajo:

- sladkorno bolezen tipa 1,
- nosečnostno sladkorno bolezen,
- dokazano avtoimunsko sladkorno bolezen pri odraslih (*angl.* latent autoimmune diabetes in adults) ali sum nanjo,
- dokazane monogenske oblike sladkorne bolezni (*angl.* maturity onset diabetes of the young, MODY) ali sum nanje.

Pri osebah z določenimi redkimi oblikami sladkorne bolezni priporočamo tudi razmislek o napotitvi na pregled in nadaljnje vodenje v diabetološko ambulantno, in sicer:

- pri osebah s sladkorno boleznijo, ki je posledica zdravljenja z zdravili, ki se vpletajo v glukoregulacijo na različnih ravneh ali okvarijo celice beta trebušne slinavke (npr. glukokortikoidi, imunosupresivi, zdravila proti raku, ipd.);
- pri osebah s pankreatogeno sladkorno boleznijo.

Glede vodenja oseb s sladkorno boleznijo tipa 2 se zdravnik družinske medicine odloča za vsako osebo s sladkorno boleznijo posebej, torej s personaliziranim pristopom. Osebe s sladkorno boleznijo tipa 2 so lahko vodene v ambulantni družinske medicine oziroma referenčni ambulantni ali v diabetološki ambulantni. Pri odločitvi glede morebitne napotitve v diabetološko ambulantno si zdravnik družinske medicine pomaga z drugimi točkami v tem prispevku.

Poudariti moramo, da napotitev določenih oseb v diabetološko ambulantno ni primerna, saj dejavnost diabetološke ambulante ne vključuje njihovih obravnave. To so osebe s predstopnjami sladkorne bolezni (z mejno bazalno glikemijo, z moteno toleranco za glukozo) in osebe z debelostjo (brez hkratne sladkorne bolezni). Osebe z opisanimi bolezenskimi stanji

moramo napotiti v Center za krepitev zdravja, njihova obravnava pa je mogoča tudi v referenčnih ambulantah, ki so v Sloveniji razporejene v zdravstveni mreži.

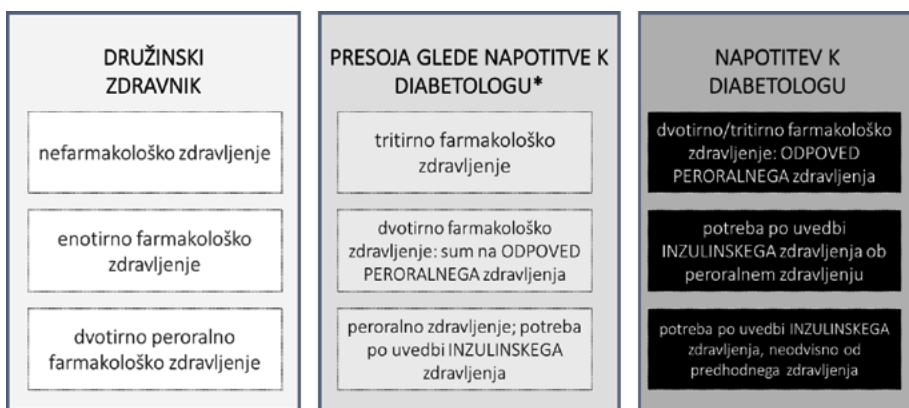
NAPOTITEV V DIABETOLOŠKO AMBULANTO GLEDE NA NAČIN ZDRAVLJENJA SLADKORNE BOLEZNI

Osebe s sladkorno boleznijo tipa 2 običajno lahko vodimo v ambulanti družinske medicine oziroma v referenčni ambulanti, če je glikemija urejena, ob:

- nefarmakoloških ukrepih;
- enotirnem, dvotirnem ali tritirnem zdravljenju z zdravili (brez insulina) (Slika 1).

Napotitev v diabetološko ambulanto za pregled in nadaljnje vodenje je priporočeno pri:

- osebah s slabo urejeno glikemijo na dvotirnem ali tritirnem zdravljenju z zdravili;
- osebah, pri katerih bo v kratkem potrebna uvedba injekcijskega zdravljenja, predvsem insulina, ne glede na predhodno/trenutno vrsto zdravljenja. Agonist receptorjev GLP-1 lahko uvede družinski zdravnik ob upoštevanju zavarovalniških omejitev.



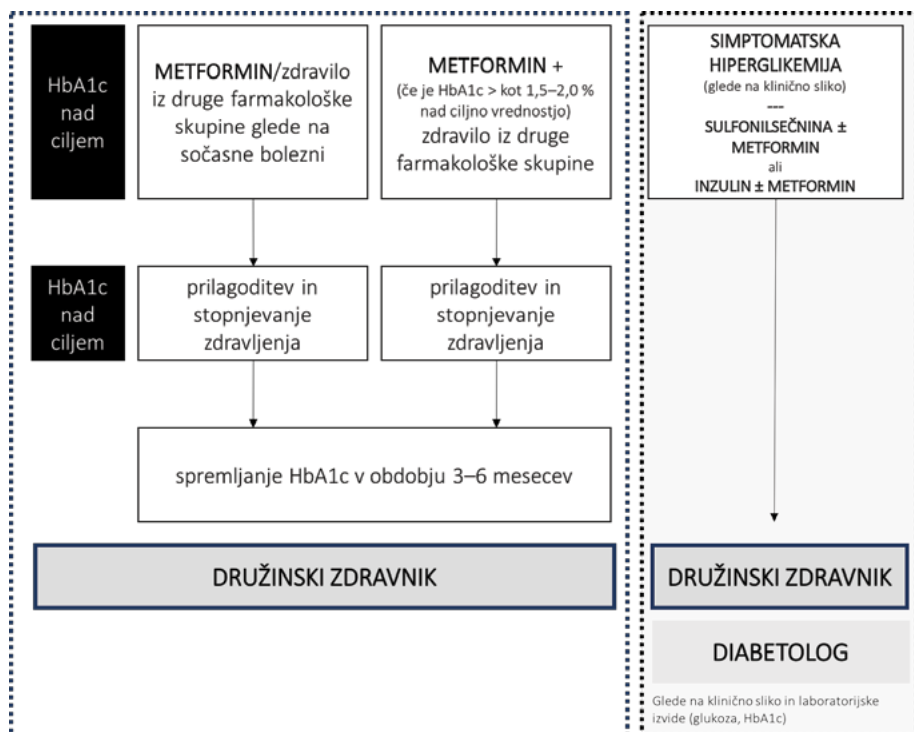
*glede na možnost obravnave v ambulanti družinske medicine IN glede na klinično sliko, glikemične parametre oziroma pridružene bolezni

Slika 1. Možnosti napotitve v diabetološko ambulanto glede na način zdravljenja sladkorne bolezni.

NAPOTITEV V DIABETOLOŠKO AMBULANTO GLEDE NA UREJENOST GLIKEMIJE OZIROMA KLINIČNO SLIKO

Družinski zdravnik lahko spremlja osebe s sladkorno boleznijo, katerim je priporočil nefarmakološke ukrepe ali uvedel metformin in dodal še eno ali dve antidiabetični zdravili. Pri stopnjevanju zdravljenja moramo poskrbeti za redno določanje glikiranega hemoglobina (HbA1c) na 3–6 mesecev in prilagajanje antidiabetičnega zdravljenja. Strategija vodenja oseb s sladkorno boleznijo tipa 2 je sicer opisana v Slovenskih smernicah za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2 (3).

Osebe s simptomatsko hiperglikemijo so lahko obravnavane v ambulanti družinskega zdravnika, ki jih po presoji napoti na pregled v diabetološko ambulanto. Ob simptomatski hiperglikemiji je glede na priporočila indicirana takojšnja uvedba dvotirnega antidiabetičnega zdravljenja, ki je običajno sestavljena iz metformina in sulfonilsečnine ali redkeje metformina v kombinaciji z insulinom. Metformin v kombinaciji s sulfonilsečnino lahko uvede zdravnik družinske medicine, ob uvedbi insulina pa svetujemo napotitev v diabetološko ambulanto.



Slika 2. Možnosti obravnave oseb s sladkorno boleznijo glede na urejenost glikemije oziroma klinično sliko v ambulantni družinske medicine ali diabetološki ambulantni. Povzeto po (3).

OSEBE S SLADKORNO BOLEZNIJO, KI JIH MORAMO NUJNO NAPOTITI V URGENTNI CENTER IN NE V DIABETOLOŠKO AMBULANTO

Osebe s sumom na diabetično ketoacidozo, hiperglikemični hiperosmolarni sindrom, osebe z motnjami zavesti (zaradi hipo- ali hiperglikemije) ali osebe s hiperglikemijo ob akutnih stanjih (miokardni infarkt, septična stanja, drugi akutni dogodki, ipd.) moramo nujno napotiti na pregled in obravnavo v urgentni center oziroma na internistično prvo pomoč. Le na ta način bodo prejeli takojšnjo oskrbo, diagnosticiranje, spremljanje in zdravljenje.

IZPOLNJEVANJE NAPOTNIC OB NAPOTITVI K DIABETOLOGU

Napotnica je oblika komunikacije med različnimi specialisti, v diabetologiji običajno med specialistom družinske medicine in diabetologom. Bolj kot izbira stopnje nujnosti na napotnici je ob napotitvi v diabetološko ambulantno pomembno, da na napotnici navedemo ključne podatke o osebi s sladkorno boleznijo, saj le tako lahko zagotovimo primerno triažiranje in uvrstitev osebe na čakalni seznam z ustreznim, pravočasnim in varnim terminom pregleda. Podatki na napotnici, ki so ključni za dobro triažo, so:

- podatki o dosedanjem zdravljenju in urejenosti sladkorne bolezni;
- podatek o tipu sladkorne bolezni, če je opredeljen;
- opredelitev jasnega kliničnega vprašanja oziroma problema (npr. slabo urejena glikemija, neprenašanje zdravil, hipoglikemije ipd.);

- podatki o pridruženih boleznih in stanjih;
- seznam redne terapije;
- izvidi laboratorijskih preiskav (ki so na voljo).

Samo natančno in popolno izpolnjena napotnica omogoča optimalno uvrstitev osebe na čakalni seznam. Na ta način je mogoča tudi morebitna sprememba stopnje nujnosti po pre-soji triažnega zdravnika diabetologa, ne zgolj na manj urgentno stopnjo obravnave, ampak tudi na hitrejšo. Izstavitve neizpolnjene (t. i. prazne) napotnice, ki vsebuje le diagnozo in/ali pripis »za redno vodenje«, je nedopustna.

Oporne točke pri opredelitvi stopnje nujnosti napotitve v diabetološko ambulanto

Posamezne diagnoze oziroma razmejitve med njimi glede na stopnjo nujnosti napotitve je v diabetologiji težko natančno razmejiti in opredeliti. V nadaljevanju kljub temu navajamo nekaj najpogostejših diagnoz in ustreznih stopenj nujnosti napotitev za obravnavo v diabetološki ambulanti. Poudariti moramo, da osebna želja ali ideja posamezne osebe s sladkorno boleznijo ne more biti merilo za izbiro stopnje nujnosti napotitve v diabetološko ambulanto.

Napotitev s stopnjo nujnosti **nujno** je namenjena osebam s sladkorno boleznijo in simptomatsko hiperglikemijo z visokimi vrednostmi glukoze in HbA1c. S stopnjo nujnosti nujno moramo v diabetološko ambulanto napotiti tudi osebe po hudi hipoglikemiji (stopnja 3) in vse osebe s sumom na sladkorno bolezen tipa 1, ki imajo visoke vrednosti glukoze oziroma simptomatsko hiperglikemijo. Tudi osebe z diabetično razjedo, ki imajo sistemske znake okužbe in/ali lokalne znake prizadetosti tkiva, globlje od kože oziroma podkožja, potrebujejo napotitev s stopnjo nujnosti nujno.

V diabetološko ambulanto s stopnjo nujnosti nujno ne napotimo oseb s sumom na diabetično ketoacidozo, oseb s hiperglikemičnim hiperosmolarnim sindromom in oseb z motnjami zavesti, saj je pri teh stanjih potrebna takojšnja obravnava v urgentnem centru oziroma v službi za internistično prvo pomoč.

Napotitev s stopnjo nujnosti **zelo hitro** je indicirana pri osebah z neurejeno sladkorno boleznijo z visokimi vrednostmi glukoze, pri osebah s pogostimi hipoglikemijami (stopnja 1 in stopnja 2), pri osebah, ki potrebujejo kontrolni pregled po bolnišničnem zdravljenju (če je tako svetovano v odpustnici) oziroma pri osebah po diabetični ketoacidozi ali hiperglikemičnem hiperosmolarnem sindromu, saj je v zgodnjih fazah po odpustu največje tveganje njune ponovitve. Za osebe s sumom na sladkorno bolezen, ki ni sladkorna bolezen tipa 2, ter za osebe s sladkorno boleznijo in diabetično razjedo na nogi (brez sistemskih znakov okužbe, s plitvimi razjedami, ki ne sodijo v kategorijo nujno), je prav tako indiciran pregled s stopnjo nujnosti zelo hitro. S stopnjo nujnosti zelo hitro napotujemo tudi osebe s sumom na sladkorno bolezen tipa 1, ki nimajo simptomatske hiperglikemije.

V diabetološko ambulanto s stopnjo nujnosti zelo hitro ne napotimo oseb s kronično (dalj časa) slabo urejeno sladkorno boleznijo.

Napotitev s stopnjo nujnosti **hitro** svetujemo pri kronično slabo urejeni sladkorni bolezni ali pri osebah, ki po bolnišničnem zdravljenju potrebujejo kontrolni pregled (če to svetujejo v odpustnici). S stopnjo nujnosti hitro napotimo tudi osebe brez sladkorne bolezni s spontanimi hipoglikemijami.

V diabetološko ambulanto s stopnjo nujnosti hitro ne napotimo oseb za redno vodenje sladkorne bolezni ali oseb s simptomatsko hiperglikemijo.

Napotitev s stopnjo nujnosti **redno** zaradi vodenja sladkorne bolezni svetujemo pri osebah s sladkorno boleznijo katerega koli tipa. Poudariti moramo, da je pri vseh presejalnih pregledih (npr. slikanje očesnega ozadja) prav tako indicirana napotitev s stopnjo nujnosti redno. Ob sumu, da gre za pomembno patologijo, ki bi potrebovala hitro ukrepanje, moramo osebe s sladkorno boleznijo napotiti k ustreznim specialistom z ustrežno stopnjo nujnosti in ne smemo čakati na presejalni pregled.

V diabetološko ambulantno s stopnjo nujnosti redno ne napotimo oseb s simptomatsko hiperglikemijo, visokimi vrednostmi glukoze ali sumom na redke oblike sladkorne bolezni.

Tabela 8. Izbira stopnje nujnosti za najpogostejše diagnoze v diabetologiji.

KAJ?	ZAKAJ?	KDAJ?	KAM?	KAKO, S ČIM?
simptomatska hiperglikemija z visokimi vrednostmi glukoze oziroma HbA1c	uvredba inzulina ali peroralnega/ injekcijskega zdravljenja	nujno	diabetološka ambulantna	podatek o dosedanjem zdravljenju, če ne gre za novo odkrito sladkorno bolezen; glukoza v krvi, HbA1c, osnovna analiza urina, elektroliti, parametri ledvičnega delovanja, jetrni encimi, hemogram
stanje po hudi hipoglikemiji (stopnja 3)	preprečevanje ponovitev	nujno	diabetološka ambulantna	podatek o dosedanjem zdravljenju; glukoza v krvi, HbA1c
sum na sladkorno bolezen tipa 1 z visokimi vrednostmi glukoze oziroma simptomatsko hiperglikemijo	nujna uvedba inzulina; preprečevanje diabetične ketoacidoze	nujno	diabetološka ambulantna	glukoza v krvi, HbA1c, osnovna analiza urina, elektroliti, parametri ledvičnega delovanja, jetrni encimi, hemogram
akutna zapleta (diabetična ketoacidoza, hiperglikemični hiperosmolarni sindrom)	življenje ogrožajoči stanji	nujno	urgentni center ali internistična prva pomoč	glukoza v krvi, HbA1c, osnovna analiza urina (ketonurija?), elektroliti, parametri ledvičnega delovanja, jetrni encimi
sladkorna bolezen z diabetično razjedo na nogi	obravnavanje razjede, ocena urejenosti sladkorne bolezni	nujno (ob sistemskih znakih okužbe: povišana telesna temperatura, mrzlica, znaki prizadetosti globljih struktur od kože in podkožja noge) zelo hitro (ob odsotnosti indikacije za napotitev s stopnjo nujnosti nujno)	diabetološka ambulantna	podatek o nastanku razjede, podatek o dosedanjem zdravljenju, glukoza v krvi, HbA1c, osnovna analiza urina, elektroliti, parametri ledvičnega delovanja, jetrni encimi, parametri vnetja (hemogram + DKS, CRP, SR)
neurejena sladkorna bolezen z visokimi vrednostmi glukoze oziroma HbA1c brez simptomov hiperglikemije	uvredba inzulina ali peroralnega/ injekcijskega zdravljenja	zelo hitro	diabetološka ambulantna	podatek o dosedanjem zdravljenju; glukoza v krvi, HbA1c, osnovna analiza urina, elektroliti, parametri ledvičnega delovanja, jetrni encimi, hemogram; podatek o kroničnih zapletih, pridruženih boleznih, izvidih presejalnih pregledov
sum na sladkorno bolezen tipa 1 brez simptomov hiperglikemije	ureditev glikemije in preprečevanje pojave akutnih in kroničnih zapletov	zelo hitro	diabetološka ambulantna	glukoza v krvi, HbA1c, osnovna analiza urina, elektroliti, parametri ledvičnega delovanja, jetrni encimi, hemogram
sladkorna bolezen med nosečnostjo	edukacija, nefarmakološki ukrepi ali zdravljenje z inzulinom	zelo hitro nujno (ob simptomatski hiperglikemiji z visokimi vrednostmi glukoze oziroma spremembami ploda)	diabetološka ambulantna	izvid ginekologa, glukoza v krvi, izvid oralno-glukočno tolerančnega testa in/ali glukoza na tešče
pogoste hipoglikemije (stopnja 1 ali stopnja 2)	preprečevanje ponovitev	zelo hitro	diabetološka ambulantna	podatek o dosedanjem zdravljenju; pogostost hipoglikemij; glukoza v krvi, HbA1c

kontrolni pregled po odpustu iz bolnišnice	pregled urejenosti glikemije, prilagoditev zdravljenja	zelo hitro (če je tako navedeno v odpustnem pismu)	diabetološka ambulanta	odpustno pismo iz bolnišnice, podatek o trenutnem zdravljenju (POZOR: zdravljenje se lahko po odpustu spreminja, zato trenutno zdravljenje nujno ne sovпада z zapisom v odpustnici – podatek o trenutnem zdravljenju je pomemben)
		hitro (če je tako navedeno v odpustnem pismu)		
po hospitalizaciji zaradi akutnih zapletov	preprečevanje ponovitev, pregled urejenosti glikemije, prilagoditev zdravljenja	hitro	diabetološka ambulanta	odpustno pismo iz bolnišnice, podatek o trenutnem zdravljenju (POZOR: zdravljenje se lahko po odpustu spreminja, zato trenutno zdravljenje nujno ne sovпада z zapisom v odpustnici – podatek o trenutnem zdravljenju je pomemben)
kronično slabo urejena sladkorna bolezen	uvedba insulina ali peroralnega/ injekcijskega zdravljenja	hitro	diabetološka ambulanta	podatek o dosedanjem zdravljenju; glukoza v krvi, HbA1c, hemogram; podatek o urejenosti, podatek o kroničnih zapletih, podatek o pridruženih boleznih, izvidi presejalnih pregledov
redno vodenje sladkorne bolezni	vodenje sladkorne bolezni, prilagoditev zdravljenja, opredelitev kroničnih zapletov	redno	diabetološka ambulanta	podatek o dosedanjem zdravljenju; glukoza v krvi, HbA1c, hemogram, osnovna analiza urina, elektroliti, parametri ledvičnega delovanja, jetrni encimi; podatek o kroničnih zapletih, pridruženih boleznih, izvidih presejalnih pregledov

PREDLOG OPTIMALNE OBRAVNAVE OSEB S SLADKORNO BOLEZNIJO TIPA 2 V SLOVENIJI

Optimalno obravnavo oseb s sladkorno boleznijo tipa 2 lahko dosežemo s čim boljšim sodelovanjem med družinskim zdravnikom in diabetologom. Najbolj ugodno bi bilo, da bi pretok oziroma napotitev oseb s sladkorno boleznijo tipa 2 potekala dvosmerno, tj. od družinskega zdravnika k diabetologu, od tod pa bi se oseba po ureditvi glikemije s podrobnimi navodili za zdravljenje lahko vrnila v obravnavo k družinskemu zdravniku. Glede napotitve v ambulantno družinske medicine bi diabetolog za vsakega posameznika presodil, ali je primeren za vodenje v ambulanti družinske medicine in ali je potrebno nadaljnje vodenje v diabetološki ambulanti. Osebe, ki se vrnejo v obravnavo in vodenje v ambulantno družinske medicine, lahko v primeru ponovitve neurejene glikemije vedno ponovno napotimo v diabetološko ambulantno.

ZAKLJUČEK

Osebe s sladkorno boleznijo tipa 2 v Sloveniji lahko vodimo v ambulanti družinske medicine oziroma v referenčni ambulanti ali v diabetološki ambulanti. O napotitvi v diabetološko ambulantno se zdravnik družinske medicine odloča za vsakega posebej, pri čemer si pomaga z določenimi dejavniki (vrsta sladkorne bolezni, način zdravljenja sladkorne bolezni, glikemični parametri oziroma klinična slika). Ključnega pomena je, da v primeru napotitve v diabetološko ambulantno na napotnici navede čim več podatkov o posamezni osebi, kar omogoča ustrezno triažiranje v diabetološki ambulanti in določitev primerne terminu obravnave. Pri napotitvi si zdravnik družinske medicine pomaga tudi z opornimi točkami stopenj nujnosti v diabetologiji. Vsekakor pa je za čim boljšo obravnavo oseb s sladkorno boleznijo ključnega pomena tvorno »dvosmerno« sodelovanje med zdravnikom družinske medicine in diabetologom.

LITERATURA

1. IDF Diabetes Atlas. 10th Edition. International Diabetes Federation, 2022. Dosegljivo 18.10.2023 na URL: <https://diabetesatlas.org/>.
2. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022;45:2753–86.
3. Pongrac Barlovič D. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2. 2022. Ljubljana: Diabetološko združenje Slovenije.

DIAGNOSTIČNI POSTOPKI PRED NAPOTITVIJO K INTERNISTU TIROLOGU

*DIAGNOSTIC PROCEDURES BEFORE REFERRAL TO AN
INTERNIST – THYROLOGIST*

KATJA ZALETEL

IZVLEČEK

Razširjenost (prevalenca) ščitničnih bolezni je visoka, zato so ustrezne napotitve k zdravniku specialistu tirologu ključne za obvladovanje čakalnih vrst. Pred napotitvijo z usmerjeno anamnezo in klinično oceno bolnika ugotavljamo prisotnost morebitnih morfoloških sprememb v ščitnici ter simptome in znake, ki bi lahko kazali na motnje delovanja ščitnice. Ob sumu na morfološke spremembe v ščitnici lahko bolnika napotimo na pregled brez dodatnih preiskav, ob sumu na hipertirozo ali hipotirozo pa je potrebna določitev serumске koncentracije tirotropina (TSH) in meritev prostih ščitničnih hormonov, če je vrednost TSH zunaj območja normalnih vrednosti. Napotitev k tirologu je utemeljena, če z laboratorijskimi preiskavami potrdimo motnjo delovanja ščitnice. Stopnja nujnosti napotitve je odvisna od izraženosti hipertiroze ali hipotiroze, od velikosti in sumljivih značilnosti morfoloških sprememb v ščitnici pa tudi od bolnikovih spremljajočih bolezni in stanj, kot so nosečnost, poporodno obdobje in kronične bolezni. Tirološka obravnava je potrebna tudi pri bolnikih pred pričetkom zdravljenja z amiodaronom ali zaviralci nadzornih točk imunskega sistema ter pri bolnicah s sladkorno boleznijo tipa 1 in sindromom policističnih jajčnikov. Zdravnik, ki želi bolnika napotiti, lahko morebitne dvome v zvezi z napotitvijo razreši s telefonsko storitvijo ePosvet. Ključnega pomena za pravočasno in varno obravnavo bolnika sta ustrezno izpolnjena napotnica in nato triaža napotnice, ki jo izvede tirolog.

Ključne besede: ščitnica, morfološke spremembe, funkcijske motnje, nujnost napotitve, ePosvet, triaža.

ABSTRACT

The prevalence of thyroid diseases is high, so proper referral to a specialist thyrologist is key to managing waiting lists. Prior to referral, we determine the presence of possible morphological changes in the thyroid gland, as well as symptoms and signs of thyroid function disorders, through a focused anamnesis and clinical assessment of the patient. If morphological changes are suspected, the patient can be referred for examination without additional tests. When hyperthyroidism or hypothyroidism is suspected, it is crucial to test serum thyrotropin (TSH) levels and measure free thyroid hormones if TSH falls outside the normal range. Referral to a thyrologist is warranted upon laboratory confirmation of a

thyroid dysfunction. The urgency of the referral depends on the severity of hyperthyroidism or hypothyroidism, the size and suspicious features of thyroid morphological changes, and the patient's concurrent conditions, such as pregnancy, the postpartum period, or chronic diseases. A thyrological examination is also required for patients before commencing treatment with amiodarone or immune checkpoint inhibitors, as well as for patients with type 1 diabetes and polycystic ovary syndrome. Any referral-related uncertainties can be addressed by the referring doctor through eConsultation. Properly completed referral forms and subsequent triage by a thyrologist are vital for the patient's timely and safe treatment.

Keywords: thyroid, morphological changes, functional disorders, urgency of referral, eConsultation, triage.

UVOD

Bolezni ščitnice so zelo pogoste. Običajno potekajo kronično z dolgimi latentnimi obdobji in akutnimi poslabšanji. Pogostejše so pri ženskah, njihova pojavnost pa se s starostjo povečuje. Skoraj polovica odraslih ima v ščitnici noduse, medtem ko ima skoraj petina odraslih povišane ravni ščitničnih protiteles. Približno desetina populacije ima motnje v delovanju ščitnice, ki so večinoma subklinične (1,2). Razširjenost (prevalenca) hipotiroze je nekajkrat višja od razširjenosti hipertiroze. Najpogostejši vzrok hipotiroze je Hashimotov tiroiditis, najpogostejši vzrok hipertiroze pa basedovka. Številni bolniki se soočajo z dvema ali več boleznimi ščitnice hkrati, kar je dodaten izziv pri njihovi obravnavi (3,4). Glede na pogostost bolezni ščitnice je ustrezno napotovanje k specialistu za bolezni ščitnice (tirologu) ključnega pomena za obvladovanje čakanjnih vrst in pravočasno diagnosticiranje, da bolniki zaradi morebitnega čakanja na pregled ne utrpijo zdravstvene škode. Pri napotitvah k tirologu je v pomoč telefonski posvet (ePosvet), ki omogoča razjasnitev dilem glede prvih ali ponovnih napotitev in nudi pomoč pri odločanju o stopnji nujnosti, ki jo bolnik potrebuje pri napotitvi k tirologu (5). Napotiti moramo bolnike, pri katerih posumimo na bolezen ščitnice ali na poslabšanje znane bolezni ščitnice, ki je ne moremo ustrezno obravnavati z ePosvetom. Prav tako moramo napotiti bolnike pred pričetkom zdravljenja z amiodaronom ali zaviralci nadzornih točk imunskega sistema (6) ter bolnice s sladkorno boleznijo tipa 1 in sindromom policističnih jajčnikov.

KDAJ POMISLIMO NA BOLEZEN ŠČITNICE

Bolezni ščitnice lahko povzročijo morfološke spremembe na vratu ali motnje delovanja žleze, pogosto pa kombinacijo obeh. Pred napotitvijo k tirologu sta pomembna usmerjena anamneza in klinični pregled (7).

Z usmerjeno anamnezo pridobimo informacije o morebitni oteklini ali lokalnih težavah v področju ščitnice, počutju, morebitnih palpitacijah, spremembah telesne mase ali odvajanja blata, tremorju in potenju ali občutljivosti na vročino ali mraz, izpadanju las, menstrualnih motnjah in motnjah spomina, koncentracije ali spanja. Za določitev stopnje nujnosti napotitve k tirologu so ključni tudi podatki o morebitni nosečnosti ali nedavnem porodu, o načrtovanem postopku oploditve z biomedicinsko pomočjo, o kroničnih boleznih (ishemična bolezen srca, hiperlipidemija, arterijska hipertenzija, osteoporoza itd.), o opravljeni ali načrtovani radiološki preiskavi z jednim kontrastnim sredstvom ali o načrtovani uvedbi oziroma jemanju zdravil, ki lahko povzročijo funkcijske motnje ščitnice (amiodaron, zaviralci nadzornih točk imunskega sistema, alemtuzumab, zaviralci tirozin kinaze, litij itd.).

S kliničnim pregledom opredelimo znake morebitne ščitnične bolezni. Z inspekcijo in palpacijo klinično ocenimo morfologijo ščitnice in bezgavke na vratu. Na bolezen ščitnice posumimo, če je žleza vidno in/ali tipno povečana, čvrstejše konsistence in na otip občutljiva ali boleča ali če v žlezi zatipamo en nodus ali več nodusov oziroma patološke bezgavke na vratu. Nanjo posumimo tudi, če ima bolnik kompresijske simptome na vratu, na primer oteženo dihanje ali celo stridor, oteženo požiranje, hripavost ali sindrom zgornje votle vene. Ob sumu na motnje delovanja žleze smo pozorni na tremor, vlažno ali suho kožo, edeme, tahikardijo ali bradikardijo in agitiranost ali upočasnenost, pri bolnikih z basedovko pa tudi na znake morebitne ščitnične orbitopatije.

DIAGNOSTIČNI POSTOPKI OB SUMU NA MORFOLOŠKO SPREMEMBO NA VRATU

Bolnika, pri katerem smo s kliničnim pregledom posumili na morfološke spremembe v ščitnici, lahko brez dodatnih preiskav napotimo k tirologu. Med morfološke spremembe sodijo benigni in avtonomni nodusi, ciste, rak ščitnice in zasevki neščitničnih rakov ter krvavitev v žlezo pa tudi difuzne strukturne spremembe ščitničnega parenhima, ki so običajno povezane z različnimi oblikami avtoimunskih bolezni, virusnimi vnetji ali toksičnimi učinki različnih zdravil. Morfološka sprememba v ščitnici je lahko naključna najdba ob preiskavah vratu in prsnega koša, kot so ultrazvok vratu ali vratnih žil, rentgensko slikanje, računalniška tomografija ali pozitronska izsevalna tomografija z računalniško tomografijo. Opis naključne najdbe v ščitnici ne omogoča opredelitve ščitnične bolezni in ne more biti strokovna podlaga za odločitve o invazivnem diagnosticiranju s tankoigelnno biopsijo ali o zdravljenju, kot je napotitev na operacijo ščitnice. Za strokovno ustrezno odločitev o invazivnem diagnosticiranju in zdravljenju je vedno potrebna celostna klinična, laboratorijska in slikovna opredelitev bolezni ščitnice, ki jo opravi tirolog.

DIAGNOSTIČNI POSTOPKI OB SUMU NA MOTNJO DELOVANJA ŠČITNICE

Klinični simptomi in znaki hipertiroze ali hipotiroze so povsem nespecifični, kar velja predvsem za posameznike s počasi nastajajočo motnjo v delovanju ščitnice. Najpogostejša vzroka hipertiroze sta basedovka in avtonomno tkivo v ščitnici, redkejši vzrok so destruktivni tiroiditisi, kot so Hashimotov tiroiditis ter poporodni in subakutni tiroiditis. Hipertiroza se lahko razvije zaradi obremenitve z jodom, na primer ob jemanju amiodarona ali zaradi jodnega kontrastnega sredstva, med zdravili pa so v zadnjih letih pogost povzročitelj hipertiroze zaviralci nadzornih točk imunskega sistema. Hipertirozo lahko povzroči tudi zvišana koncentracija humanega horijevega gonadotropina, kar je pogost pojav v prvem trimestru nosečnosti. Zelo redek vzrok so germinalni tumorji (horiokarcinom, seminom itd.). Izjemno redka bolezen je sekundarna hipertiroza. Hipotiroza je pogosta funkcijska motnja, ki jo najpogosteje povzroči Hashimotov tiroiditis. Lahko je izid zdravljenja z radioaktivnim jodom ali tiroidektomije, manj pogosto pa je povezana z zunanjim obsevanjem vratu. Dokaj pogost vzrok so zdravila, na primer amiodaron ali zaviralci nadzornih točk imunskega sistema, zelo redki vzroki pa so sekundarna in kongenitalna hipotiroza ter hipotiroza zaradi pomanjkanja joda v prehrani.

Hipertirozo in hipotirozo lahko zanesljivo potrdimo le z laboratorijskim diagnosticiranjem. Normalen laboratorijski izvid izključuje motnjo delovanja ščitnice in možnost, da so klinične težave povezane z boleznijo ščitnice. Motnje v delovanju ščitnice, zlasti subklinične, lahko

potrdimo tudi pri posameznikih, ki nimajo kliničnih simptomov hipertiroze ali hipotiroze. Na to možnost moramo pomisliti na primer pri bolnikih z zvišano koncentracijo serumskih lipidov ali pri bolnikih z neurejeno arterijsko hipertenzijo.

Pri vseh bolnikih s sumom na motnjo delovanja ščitnice je pred napotitvijo k tirologu potrebna laboratorijska potrditev, ki vključuje meritev serumske koncentracije tirotropina (TSH). Če je TSH zunaj območja normalnih vrednosti, določimo še vrednosti prostih ščitničnih hormonov. Vzorec krvi skušamo odvzeti med 10. in 16. uro, saj je lahko ob zgodnejšem odvzemu koncentracija TSH zvišana tudi pri posameznikih z zdravo ščitnico. Pri tolmačenju izvida moramo upoštevati značilnosti laboratorijske metode za merjenje TSH in ščitničnih hormonov, značilnosti bolnika in morebitne vplive zdravil, ki jih jemlje, na rezultate meritev (8).

STOPNJE NUJNOSTI PRI NAPOTITVI K TIROLOGU

NUJNO

Bolnik potrebuje pregled v 24 urah ali najkasneje v nekaj dneh. S to stopnjo nujnosti moramo napotiti bolnike z manifestno hipertirozo (zavrt TSH, zvišane vrednosti prostih hormonov), bolnike z manifestno hipotirozo (zvišana vrednost TSH, znižane vrednosti prostih hormonov), bolnike z bolečo ščitnico, bolnike z golšo/nodusom, ki povzroča dihalno stisko oziroma stridor, ter vse nosečnice s sumom na bolezen ščitnice (9).

ZELO HITRO

Bolnik potrebuje pregled v 14 dneh. S to stopnjo nujnosti napotimo bolnike s subklinično hipertirozo (TSH < 0,1 mIU/l, normalne vrednosti prostih hormonov ob upoštevanju ostalih dejavnikov in pridruženih bolezni), bolnike s subklinično hipotirozo (zvišana vrednost TSH, normalna vrednost prostih hormonov ob upoštevanju ostalih dejavnikov in pridruženih bolezni) in bolnike s sumom na raka v ščitnici (palpatorno ali ultrazvočno sumljiv nodus, hitro rastoč nodus, sumljive bezgavke na vratu, hripavost, povišana serumska raven kalcitonina, žariščna presnovna aktivnost v področju nodusa, ugotovljena s pozitronsko izsevno tomografijo) (9).

HITRO

Bolnik potrebuje pregled v roku 3 mesecev. S to stopnjo nujnosti napotimo bolnike s subklinično hipertirozo (TSH > 0,1 mIU/l, normalne vrednosti prostih hormonov ob upoštevanju ostalih dejavnikov in pridruženih bolezni), bolnike s subklinično hipotirozo (zvišana vrednost TSH, normalne vrednosti prostih hormonov ob upoštevanju ostalih dejavnikov in pridruženih bolezni), bolnike z na novo ugotovljenim nodusom v ščitnici, večjim od 1 cm (ki nima sumljivih značilnosti), in bolnike s počasi rastočim znanim benignim nodusom (9).

REDNO

Bolnik potrebuje pregled v roku 6 mesecev. S to stopnjo nujnosti napotimo bolnike s subklinično hipotirozo (zvišana vrednost TSH, normalne vrednosti prostih hormonov brez ostalih dejavnikov ali pridruženih bolezni) in bolnike z incidentalomom v ščitnici, manjšim od 1 cm, brez sumljivih značilnosti in z normalnim delovanjem ščitnice (9).

VSEBINA USTREZNO IZPOLNJENE NAPOTNICE

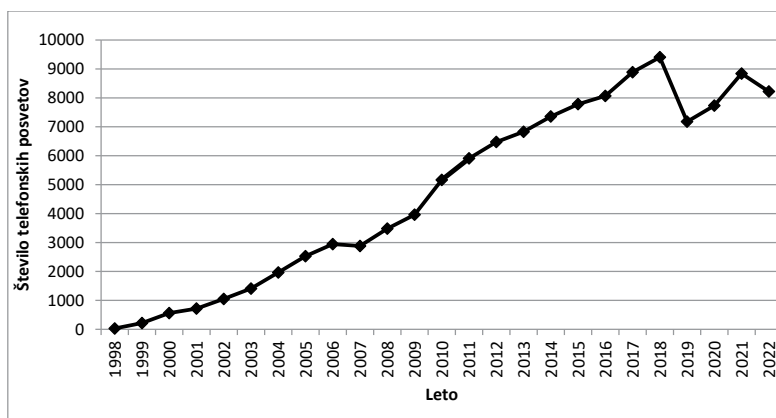
Če je napotnica (VZS 2408P) izpolnjena ustrezno, bo bolnik najverjetneje prejel ustrezen termin pregleda pri tirologu. Ob sumu na morfološko spremembo v ščitnici mora napotnica vsebovati opis klinične najdbe ali naključne najdbe, ki so jo opredelili s preiskavami vratu ali prsnega koša. Ob sumu na hipertirozo ali hipotirozo mora napotnica vsebovati vrednosti TSH

in prostih hormonov. Dodatno naj zajema kratko anamnezo, podatek o morebitnih pomembnih kroničnih boleznih, informacijo o opravljeni ali načrtovani radiološki preiskavi z jednim kontrastnim sredstvom, o morebitni nosečnosti ali nedavnem porodu, o načrtovanem postopku oploditve z biomedicinsko pomočjo, o načrtovani uvedbi zdravil, ki lahko povzročijo motnje delovanja ščitnice, ter seznam zdravil, ki jih bolnik trenutno jemlje. Vsi ti podatki so pomembni, saj vplivajo na določitev stopnje nujnosti pregleda.

Vsako prejeta napotnico triažira zdravnik specialist tirolog v 24 urah od vnosa v informacijski sistem. Triaža napotnic je zahtevno in izjemno odgovorno strokovno opravilo, ki ga mora izvajati tirolog. Za zagotovitev kakovostne triaže je ključnega pomena, da napotnica vsebuje vse potrebne informacije. Če tirolog na podlagi predstavljenih podatkov oceni, da stopnja nujnosti napotitve ni ustrezna, jo spremeni v skladu s strokovnimi smernicami. Če napotnica ne vsebuje dovolj informacij, jo tirolog vrne napotnemu zdravniku s prošnjo za dopolnitev. Včasih tirolog oceni, da bolnika na podlagi podatkov napotnice ni varno umestiti v čakalno vrsto. V takšnih situacijah povabi bolnika na kratek triažni pregled, da določi ustrezno stopnjo nujnosti za nadaljnjo specialistično obravnavo. Tirolog zavrne napotnico le izjemoma, in sicer po skrbnem pregledu dokumentacije, ko oceni, da bolnik pregleda ne potrebuje (10).

VLOGA EPOSVETA PRI NAPOTITVI K TIROLOGU

Morebitne dileme in vprašanja, povezana s prvo ali ponovno napotitvijo bolnika k specialistu tirologu, lahko razrešimo tudi z ePosvetom s tirologom (VZS 2573). Dejavnost telefonskih posvetov se je začela v Ambulanti za bolezni ščitnice Klinike za nuklearno medicino Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana že leta 1998. V zadnjih dvajsetih letih se je število telefonskih posvetov močno povečalo, saj je bilo leta 2002 opravljenih 1049 posvetov, leta 2022 pa kar 8220 (Slika 1). Uvedba storitve ePosvet, ki je na voljo od leta 2018, je bistveno izboljšala kakovost storitve. Zdravnik, ki potrebuje posvet, izda eNapotnico. Po telefonskem posvetu tirolog pripravi izvid, ki je dostopen v Centralnem registru podatkov o pacientih. Izvid vključuje vse bistvene informacije o bolniku ter tiroloovo strokovno mnenje o tem, ali in s kakšno stopnjo nujnosti je potrebno bolnika napotiti na tirološki pregled (5,10).



Slika 1. Število telefonskih posvetov na leto v obdobju 1998–2022.

ZAKLJUČEK

Pred napotitvijo k tirologu sta pomembni usmerjena anamneza in klinična ocena bolnika. Bolnika s sumom na morfološke spremembe v ščitnici lahko napotimo na pregled brez dodatnih preiskav, pri bolniku s sumom na hipertirozo ali hipotirozo pa moramo pred napotitvijo določiti vrednost TSH in laboratorijsko potrditi funkcijske motnje ščitnice. Morebitne dvome v zvezi z napotitvijo lahko razrešimo s telefonsko storitvijo ePosvet. Ustrezno izpolnjena napotnica in triaža, ki jo izvede tirolog, pomembno prispevata k pravočasni in varni obravnavi bolnika.

LITERATURA

1. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer LE, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489–99.
2. Radevska T, Pirnat E, Hribar M, Gregorič M, Blaznik U, Kušar A, et al. Prevalenca morfoloških sprememb v ščitnici na območju z ustrezno preskrbo z jodom. In: Fras Z, Košnik M, eds. 63. Tavčarjevi dnevi. Zbornik prispevkov. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino: Slovensko zdravniško društvo; 2021. p. 107-8.
3. Zaletel K, Gaberšček S, Pirnat E, Krhin B, Hojker S. Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization. *Croat Med J* 2011;52:615-21.
4. Gaberšček S, Gaberšček B, Zaletel K. Incidence of thyroid disorders in the second decade of adequate iodine supply in Slovenia. *Wien Klin Wochenschr* 2021;133: 182-7.
5. Gaberšček S, Zaletel K, Pirnat E, Hojker S. Telefonski posveti kot pomoč pri vodenju kroničnega tirološkega bolnika. In: Fras Z, Poredoš P, eds. Zbornik prispevkov. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino; 2015. p. 343-6.
6. Pirnat E. Obravnava bolnikov, zdravljenih z zdravili, ki vplivajo na ščitnico. In: Bajuk Studen K, Bešić N, Cedilnik Gorup E, Gaberšček S, Perhavec A, Zaletel K, eds. Dan ščitnice, 4. slovensko srečanje: Zdravila in ščitnica. Ljubljana: Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2019. p. 73-6.
7. Pirnat E. Prepoznavanje ščitničnih bolezni. In: Gaberšček S, Zaletel K, eds. Bolezni ščitnice: podiplomska šola za zdravnike. Logarska dolina: Slovensko združenje za nuklearno medicino; 2019. p. 9–14.
8. Zaletel K, Oblak A, Pirnat E, Gaberšček S. Zanesljivost laboratorijskega diagnosticiranja ščitničnih bolezni. In: Fras Z, Poredoš P, eds. Izbrana poglavja iz interne medicine. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino; 2017. p. 203-6.
9. Gaberšček S, Bajuk-Studen K, Bedernjak-Bajuk N, Glogovšek M, Jugovac N, Krković D, et al. Opredelitev stopnje nujnosti pri napotitvi tirološkega bolnika k specialistu. *Zdrav Vestn* 2019; 88:607-15.
10. Gaberšček S, Pirnat E, Zaletel K. Model obvladovanja pogostih bolezni - organizacija tirološke službe v UKC Ljubljana. In: Fras Z, Košnik M, eds. 62. Tavčarjevi dnevi. Zbornik prispevkov. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino: Slovensko zdravniško društvo; 2020. p. 77-8.

NAPOTITEV K INTERNISTU HEMATOLOGU

REFFERAL TO INTERNAL MEDICINE CONSULTANT I.E. HEMATOLOGIST

SAMO ZVER

IZVLEČEK

Kot vedno ima zdravnik na voljo svoj jezik za natančno anamnezo ter roke in oči za fizikalni pregled, izvid krvne slike in osnovne biokemijske preiskave. Zadošča za diagnozo krvne bolezni? Zadošča, če si se naučil uporabljati naštet, in ne zadošča, če temu ni tako. Pomembno je, da ima na voljo vse zapisano prav vsak izbrani osebni zdravnik. Ob tem gre za majhen finančni vložek, ki je dostopen vsakemu zdravstvenemu domu. In ker gre za osnovne gradnike v medicini, je prav, da jih obvlada vsak zdravnik. In prav skozi to izhodišče berite spodnji zapis. Triaža hematološkega bolnika se izvaja na osnovi zapisanih diagnostičnih metod.

Ključne besede: anamneza, telesni pregled, krvna slika, diagnoza.

ABSTRACT

As always a doctor, general practitioner has to perform anamnesis, patients physical examination and can order blood picture plus essential biochemistry . It is no other test needed to establish a diagnosis. But you have to be skilled and well trained to do so. These are basics for a proper disease diagnosis and later on treatment of the same disease. And finances are not a problem, full hits are not frequent issue.

Keywords: clinical history, physical examination, blood picture, diagnosis.

UVOD

Najprej osnovna resnica o hematološkem bolniku. Ta je v načelu enaka kot pri ostalih bolnikih v različnih vejah medicine. Ob tem velja poudariti, da so poslabšanja klinične slike pri hematološkem bolniku, novoodkritem in že znanem, zelo hitra, da časa ni na pretek in da neredko ure odločajo o bolnikovem življenju ali smrti, potrebi po intenzivni enoti. Za osnovno opredelitev bolnikovih težav in za odločitev, kako hitro ga napotiti v hematološko ambulantno, vedno zadošča anamneza, klinični pregled in izvidi osnovnih laboratorijskih preiskav ter krvna slika in osnovna »biokemija«.

ANAMNEZA

Ta je lahko pri bolniku kratka, dolga ali nekje vmes. Hitro nastale težave in posledično kratka anamneza so zagotovo v večini primerov bolj resne narave. Poglejmo za nazoren prikaz razliko med akutno levkemijo in kronično levkemijo. Pri akutni levkemiji nastopijo težave kot strela

z jasnega: nemoč, oslabeledost, utrujenost, zadihanost ob naporu, nepojasnjena visoka vročina, nočna potenja, hujšanje, izguba apetita, kožne in sluznične krvavitve. Anamneza traja nekaj dni do največ nekaj tednov. Potreben je takojšen pregled pri hematologu, tudi sredi noči. Pri kronični mieloični levkemiji (KML) in kronični limfatični levkemiji (KLL) pa so težave tihe, komaj zaznavne ali, kar je najbolj pogosto, naključno odkrite. Zato slednji, KML in KLL, ob odkritju praviloma ne zahtevata takojšnjega pregleda v hematološki ambulantni. Je pa težava drugače. Danes levkemija v glavah laikov še vedno velja za eno najbolj neugodnih rakavih bolezni. In težko nekomu porečemo, da sumimo na levkemijo, četudi kronično, in ga v hematološko ambulantno naročimo čez tri mesece. V takšnih primerih moramo prej bolniku in svojem vedno pojasniti, zakaj smo se tako odločili, in odpraviti upravičeno skrb za njegovo zdravje. Redko vidimo velike vranice, ki zapolnjujejo cel trebuh, in pakete bezgavk (o paketu govorimo, če je premer bezgavk večji od 10 cm; *angl.* bulky disease), klinično sliko sindroma hiperviskoznosti. Tudi agranulocitozo označuje hiter nastop težav. Sprožilec, neredko jemanje katerega od novih zdravil, nato pa visoka vročina ob hudi nevtropeniji. Vse omenjeno zahteva takojšnjo napotitev k hematologu. Anamneza je kratka pri pridobljenih motnjah hemostaze, kot so imunska trombocitopenija (ITP), trombotična mikroangiopatija (TMA), sindrom diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK), pridobljena hemofilija, trombocitopenije pri rakavih krvnih boleznih. Nasprotje so prirojene motnje strjevanja krvi, med katere uvrščamo hemofilijo A, hemofilijo B in hemofilijo C, von Willebrandovo bolezen (vWB), prirojeno trombocitno disfunkcijo in še nekatere druge redkejšje motnje hemostaze. Tu anamneza traja od poroda dalje. Neredko je anamneza nesprejemljivo, nedopustno dolga. Na primer pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom (DP), pri katerem so praviloma v ospredju nepojasnjene hude skeletne bolečine nosilnega dela skeleta. Nekdo brez predhodnih težav zaradi bolečin v ledveni hrbtenici obleži v postelji ali postane neredko komajda gibljiv. Neprestano obiskuje svojega zdravnika, ki mu samo predpisuje analgetike. V bolnico pride, ko je bolečina neznosna, ali ko se pojavi pareza ali plegija okončin. Večina prej ni imela podobnih težav. Nesprejemljivo.

Dolge anamneze spremljajo mielodisplastični sindrom (MDS). Posebej tistega z majhnim tveganjem, ki je najbolj pogost pri starostnikih. Počasi se prikrađa anamneza, značilna za slabokrvnost, podatek o pogostejših in zaporednih bakterijskih okužbah. Ob tem v krvni sliki vedno bolj izrazita anemija, praviloma makrocitna. Pomanjkanje železa ima lahko zelo dolgo anamnezo. Od adolescence do konca rodne obdobja pri ženskah. Pozornost velja ogroženim skupinam, kot so otroci in starostniki, nosečnice, osebe s posebnimi režimi prehranjevanja, športniki, kronični bolniki. Anamneza je dolga pri megaloblastnih anemijah in kratka pri akutni krvavitvi iz prebavil, pri kateri je anemija normocitna in hemodinamsko lahko pomembna, avtoimunskih hemolitičnih anemijah (ne pa tudi pri prirojenih hemolitičnih anemijah, kot je hereditarna sferocitoza, z izjemo čiste aplazije rdeče vrste ob nacepljeni okužbi bolnika z virusom parvo B19).

Skratka kratka anamneza v pravilu pomeni resno, neredko rakavo krvno bolezen in na mestu je takojšnja napotitev k hematologu. Seveda v medicini ni pravil, kar vedno upoštevajmo. Tudi zato naj ima tak bolnik s seboj vedno svež izvid krvne slike, oziroma, še boljše, tako novo kot tiste starejše izpred mesecev, let za primerjavo. Želeni so diferencialna krvna slika (DKS) ter seveda izvidi osnovnih biokemijskih preiskav. Zanimajo nas predvsem sečna kislina, laktatna dehidrogenaza (LDH), raven kalija in fosfata, kalcij, celokupne beljakovine v serumu, ledvični retenti.

In še nekaj si velja zapomniti. Sicer nespecifični »B simptomi« ali splošni simptomi, kot jih pogosto poimenujemo, med katere sodijo nepojasnjeno hujšanje, izrazito nočno potenje in

nepojasnjeno, več dni trajajoče povečanje telesne temperature, sodijo v rubriko nujna stanja! Tak bolnik zahteva takojšnjo obravnavo in neredko zdravnikov osebni angažma. In prav vaš pristop bo odločal, ali bo bolnik imel možnost ostati živ oziroma ohranil možnost ozdravitve bolezni ali bo »ostal na poti v onostranstvo«.

TELESNI PREGLED

Nekaj dni trajajoča močna bolečina v prsnem košu, ki jo bolnik označi z jakostjo 8/10. Koronarni sindrom, pljučna embolija, spontani ali iatrogeni pnevmotoraks, patološki zlom reber ali vretenc hrbtenice, povečanje bezgavk v prsnem košu, globoka venska tromboza zgornje okončine, podkožni infiltrat DP? Če bolnika ne slečemo, lahko spregledamo pasavec na prsnem košu ali razuljesen karcinom dojke. Oboje sem večkrat videl in doživel. Zato naj ostane zlato pravilo, da bolnika pri telesnem pregledu za začetek slečemo. Ne pozabimo tudi na spreminjajoči se maligni melanom, vidne bezgavke na trupu, tudi pakete bezgavk v podkožju, vnetje podkožja oziroma mehkih tkiv. Hiter nastanek organskih sprememb, organske patologije zahteva takojšnji pregled pri hematologu.

Opazimo lahko bledico kože, lahko tudi pridruženo rumenico (vključno z beločnicama). Slednja je pogosto benigne narave, npr. Gilbertova bolezen. Ne glede na etiologijo slabokrvnosti je bledica kože pri vseh bolnikih vseskozi enakih odtenkov. Pri temnopoltih se pri oceni bledice osredotočimo na sluznice ustne votline in dlani rok, kjer lahko primerneje zaznamo pravo barvo, tudi na bledico kože in sluznic. Lahko pa se bledica pojavi pri bolniku hkrati s kožnimi eflorescencami. Slednje lahko pomenijo kožno manifestacijo akutne levkemije, katerega od kožnih oblik limfomov, kožno obliko sistemske mastocitoze, lahko tudi generalizirano okužbo, virusno, bakterijsko. Številne sledi opraskanin po telesu lahko govorijo v prid limfoproliferativni bolezni, kot tudi mieloproliferativni. Med slednje sodijo prava policitemija, esencialna trombocitemija, mielofibroza. Koilonihija in ragade v ustnih kotih nas usmerijo v pomanjkanje železa oziroma k dietnim navadam bolnika.

Gladek jezik, brez reliefa in pekoč, je značilen za megaloplastno anemijo. Ta nastaja več zaporednih let kot posledica diete, hipoacidnosti želodčnega soka pri starejših. Makroglosija, periorbitalni edemi so značilni za AL amiloidozo, hiperpigmentiranost za Addisonovo bolezen. Pridružen kožni izpuščaj je lahko posledica nekaterih generaliziranih virusnih okužb (herpesvirusnih pa tudi bakterijskih). Ob pregledu ocenimo kožne in podkožne krvavitve, razjede, poraščenost z dlakami, ocenimo velikost bezgavk, če so tipno povečane. Sem sodi tudi pregled rodil in sečil, ne pozabimo na moda. V trebušni votlini nas zanimata predvsem velikost jeter in velikost vranice. Jetra so povečana, če so zamaščena, polna amiloida, pri hemokromatozi so tarča desnostanskega srčnega popuščanja. Enako velja za vranico, pri kateri je velikost odvisna tudi od velikosti in telesne teže človeka. V premeru je dolga 11 cm do 15 cm. Neredko v njej najdemo limfomske infiltrate ali njihove zasevke in seveda zasevke solidnih tumorjev. Vranica je lahko *origo* različnih okužb. Na primer malarija, kala azar (visceralna lešmanijaza), ki je endemična v Dalmaciji. Tudi metastaze solidnih tumorjev najdemo v vranici, mielofibrozo. Hitreje kot se vranica in jetra povečata, bolj agresivna je navadno krvna bolezen in bolj hitra naj bo napotitev k hematologu; velikocelični B-limfom in dlakastocelična anemija, mielofibroza, levkemični infiltrat v vranici, okužba. Ob hitrem povečanju organov se napne njihova serozna ovojnica, kar tudi močno boli. Boli tudi infarkt vranice. Bolniki z veliko vranico težko jedo, hitro se nasitijo in zato hujšajo. Razlog je, da velika vranica vtiska v malo krivino želodca. Zaključimo lahko, da hitre spremembe na telesnih organih in tkivih pri bolniku praviloma pomenijo tudi potrebo po hitrem pregledu pri hematologu.

Kako je z anemijo? Anemija s hemoglobinom, nižjim od 70 g/l, pomeni nezadostno preskrbo tkiv s kisikom. Hitreje kot nastane, večje so težave. Hiter nastanek bledice, rumenice in klinične slike kot takšne pogojuje hiter, tudi takojšni pregled pri hematologu. Ne pozabimo na novonastalo normocitno anemijo in svežo, akutno nastalo krvavitev iz prebavil. Neredko je poleg še anamneza o sinkopah, hemodinamska nestabilnost. Dolgoletno, kronično pomanjkanje železa ima za posledico hudo mikrocitno anemijo, neredko s hemoglobinom, nižjim od 60 g/l, ki pa jo bolnik, pogosteje bolnica, ne zaznava kot problematično in le natančna anamneza in telesni pregled nas usmerita v diagnostiko slabokrvnosti. Tukaj napotitev k hematologu ni nujna, je pa prav, da je bolnik takoj ob odkritju težav deležen začetka nadomestnega zdravljenja z železom kot tudi diagnostike pomanjkanja železa. Anemijo zaradi pomanjkanja železa zdravimo z železom in ne s krvnimi pripravki. Izjema je resna klinična slika anemije pri bolniku.

KRVNA SLIKA IN OSNOVNA BIOKEMIJA

O krvni sliki ne bi izgubljal preveč besed, saj poznamo kritične vrednosti, ki zahtevajo takojšnje napotitev k hematologu. S stališča laboratorijske medicine sta jih pripravili Helena Podgornik, vodja specializiranega hematološkega laboratorija (SHL) v UKC Ljubljana, in delovna skupina Slovenskega združenja za klinično kemijo in laboratorijsko medicino (http://www.szkklm.si/assets/images/upload/Kriticne_vrednosti_avtorji.pdf).

Tabela 1. Odločitvene vrednosti za številčne vrednosti parametrov krvne slike.

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

Odstopanje citarnih vrednosti v hemogramu, toliko bolj tistih kritičnih, narekuje mikroskopski pregled krvnega razmaza, po domače diferencialno krvno sliko. Ta je potrebna tudi v primerih t. i. sumljivih opozoril, ki jih izda hematološki analizator. Pregled razmaza lahko razkrije najdbe, ki zahtevajo neposredno in takojšnjo informiranost napotnega zdravnika.

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

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

Napotni zdravnik namreč pozna tudi bolnikovo anamnezo, opravil je telesni pregled in posledično bo krvno sliko umestil v zapisano in postavil delovno diagnozo. Le tako delujemo optimalno. In omenjene možnosti so mogoče in brez težav dostopne povsod v Sloveniji.

Biokemijski izvidi? Odstopanja so pri krvnih boleznih neznačilna in nepovedna. Pa vendar nekaj namigov, ki si jih velja zapomniti:

- povečane vrednosti ledvičnih retentov vidimo pri septičnih stanjih, DP, sindromu tumorske lize ali hiperviskoznosti;
- povečane vrednosti sečne kisline in LDH: rakave krvne bolezni, sindrom tumorske lize ali hiperviskoznosti;
- povečane vrednosti serumskega kalcija: DP, limfoproliferativne bolezni v sklopu para-neoplastičnih dogajanj v telesu;
- povečane vrednosti kalija in fosfata: sindrom tumorske lize, zdravljenje okužb s plesnimi z amfotericinom;
- povečane vrednosti NH_3 : hepatorenalni sindrom pri terminalni obliki DP.

Za konec naj omenim febrilno nevtropenijo (FN) in bolnike po presaditvi krvotvornih matičnih celic (PKMC). Vsaka vročina, neredko tudi bolnik brez vročine in s številom nevtrofilnih granulocitov (NG), manjšim od $0,5 \times 10^9/\text{l}$, sodi v bolnišnico. Res pa je, da bodo pogostost okužb in težave, povezane s FN, še pogostejše, pravzaprav neizogibne, če je pri bolniku vrednost NG manjša od $0,1\text{--}0,2 \times 10^9/\text{l}$.

O bolniku, zdravljenem s PKMC, zlasti če je bil nedavno zdravljen in odpuščen s klinike, velja, da se kot za vsakega drugega bolnika potrudimo z anamnezo, kliničnim pregledom in osnovnimi preiskavami. Nato pa ni nič narobe, če pokličemo konziliarnega hematologa, ki je dostopen 24/7 na dekati **01 522 8355**. In velja za vsa širna prostranstva Slovenije. PKMC medicina je v hematologiji tako specifična, da je posvet s hematologom pravzaprav nujen. Gre za jasno dodano vrednost, ki jo tako omogočamo našim bolnikom, pa tudi slovenskim zdravnikom.

Tabela 3. Nujna stanja v hematologiji, vzrok napotitve, stopnja nujnosti in osnovne preiskave.

KAJ	ZAKAJ	KDAJ	KAM	KAKO, S ČIM
1. sepsa pri hudi nevtropeniji	ugotovitev vzroka in zdravljenje	nujno	IPP, HA*	HMG, OBP
2. akutna krvavitev pri motnji hemostaze	ugotovitev vzroka in zdravljenje	nujno	IPP, HA	HMG, hemostaza
3. levkostaza	ugotovitev vzroka in zdravljenje	nujno	IPP, HA	HMG, OBP, hemostaza
4. hiperkalcemija	ugotovitev vzroka in zdravljenje	nujno	IPP, HA*	HMG, OBP
5. hiperviskoznost krvi	ugotovitev vzroka in zdravljenje	nujno	IPP, HA	HMG, OBP, hemostaza
6. parapareza zaradi mehanskega pritiska tumorske mase na hrbtenjačo	ugotovitev vzroka in zdravljenje	nujno	IPP, HA	HMG, OBP, nevrolog, nevrokirurg
7. dihalna stiska zaradi pritiska povečanih bezgavk v prsnem košu	ugotovitev vzroka in zdravljenje	nujno	IPP, HA	HMG, OBP, RTG PC, torakalni kirurg, radioterapevt
8. sindrom zgornje votle vene zaradi pritiska povečanih bezgavk	ugotovitev vzroka in zdravljenje	nujno	IPP, HA	HMG, OBP, RTG PC, torakalni kirurg, radioterapevt
9. akutna hemolitična anemija z mikrotrombozami ali brez njih	ugotovitev vzroka in zdravljenje	nujno	IPP, HA	HMG, OBP, testi hemostaze
10. diseminirana intravaskularna koagulacija	ugotovitev vzroka in zdravljenje	nujno	IPP, HA	HMG, testi hemostaze, OBP
11. sindrom trombotične mikroangiopatije	ugotovitev vzroka in zdravljenje	nujno	IPP, HA, NA	HMG, OBP, testi hemostaze, nefrolog
12. neželeni sopojavi zaradi transfuzije pripravka krvi	ugotovitev vzroka in zdravljenje	nujno	IPP, HA	HMG, OBP
13. zapleti po transfuziji več enot koncentriranih eritrocitov	ugotovitev vzroka in zdravljenje	nujno	IPP, HA	HMG, OBP
14. čezmerni odmerki trombolitičnega zdravila	ugotovitev vzroka in zdravljenje	nujno	IPP, KOŽB	HMG, OBP, testi hemostaze
15. čezmerni odmerki heparina	ugotovitev vzroka in zdravljenje	nujno	IPP, KOŽB	HMG, testi hemostaze
16. trombocitopenija po heparinu	ugotovitev vzroka in zdravljenje	nujno	IPP, KOŽB	HMG, testi hemostaze
17. čezmerni odmerki zdravil, antikoagulantov	ugotovitev vzroka/zdravila in zdravljenje	nujno	IPP, KOŽB	HMG, testi hemostaze
18. sindrom razpada tumorja	ugotovitev vzroka in zdravljenje	nujno	IPP, HA	HMG, OBP, testi hemostaze

Legenda: IPP – Internistična prva pomoč; HA – hematološka ambulanta; HA* – hematološka ambulanta, če gre za znanega hematološkega bolnika; NA – nefrološka ambulanta; KOŽB – Klinični oddelek za žilne bolezni; HMG – celotna krvna slika; BP – osnovne biokemijske preiskave; RTG PC – rentgenska slika pljuč in srca.

Tabela 4. Praviloma nenujna stanja (ne pa vedno!) v hematologiji, vzrok napotitve, stopnja nujnosti in osnovne preiskave.

KAJ	ZAKAJ	KDAJ	KAM	KAKO, S ČIM
aplastična in čista aplastična anemija	opredelitev in zdravljenje	takojšnja obravnava	hematološka ambulanta	HMG, ÖBP
anemija zaradi pomanjkanja železa	ugotovitev vzroka in zdravljenje	redna obravnava*	izbrani osebni zdravnik in le izjemoma specialist	HMG, ÖBP, status železa
megaloblastna anemija	ugotovitev vzroka in zdravljenje	takojšnja obravnava	hematološka ambulanta	HMG, ÖBP
anemije pri kroničnih boleznih	ugotovitev vzroka in zdravljenje	hitra obravnava	ustrezna specialistična ambulanta	HMG, ÖBP
hemolitične anemije	opredelitev in zdravljenje	takojšnja obravnava	HA	HMG, ÖBP
akutne levkemije	opredelitev in zdravljenje	takojšnja obravnava	HA	HMG, ÖBP, testi hemostaze
mielodisplastični sindromi	opredelitev in zdravljenje	takojšnja obravnava	HA	HMG, ÖBP
kronične mieloproliferativne bolezni	opredelitev in zdravljenje	takojšnja obravnava	HA	HMG, ÖBP
maligni limfomi	opredelitev in zdravljenje	takojšnja obravnava	HA, OI	HMG, ÖBP
motnje hemostaze	opredelitev in zdravljenje	redna obravnava	hematološka ambulanta	HMG, testi hemostaze

Legenda: HA – hematološka ambulanta; IPP – Internistična prva pomoč; * – zdravljenje se začne med čakanjem na pregled pri specialistu; HMG – celotna krvna slika; ÖBP – osnovne biokemijske preiskave; OI – Onkološki inštitut; status železa – Fe, TIBC, feritin.

LITERATURA

1. Zver S, Reberšek K. Krvna slika - kako iz osnovne preiskave krvi do diagnoze redke ali pogoste krvne bolezni. In: Fras Z, Košnik M, eds. Izbrana poglavja iz interne medicine. Ljubljana: Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; Slovensko zdravniško društvo; 2020. p. 209–23.
2. Zver S. Mieloične novotvorbe: akutne levkemije. In: Košnik M, Štajer D, eds. Interna medicina. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; Slovensko zdravniško društvo; Buča; 2018. p. 1158–66.
3. Zver S. Plazmacitne novotvorbe. In: Košnik M, Štajer D, eds. Interna medicina. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; Slovensko zdravniško društvo; Buča, 2018. p. 1191–200.
4. Zver S. Diseminirani plazmocitom, primarna amiloidoza in redkejšje bolezni odlaganja. In: Lindič J, Kveder R, Kovač D, Malovrh M, Pajek J, Rigler AA, Škoberne A, eds. Bolezni ledvic. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo; Slovensko nefrološko društvo; Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2014. p. 275–84.
5. Zver S, ed. Nujna stanja v hematologiji: priročnik za zdravnike. Ljubljana: Pliva; 2019. p. 1–71.
6. Zver S (ed), Sever M, Škerget M, Preložnik Zupan I, Anžej Doma S, Melkič E, et al. Kako brati krvno sliko: priročnik. Ljubljana: Pliva; 2018. p. 1–83.
7. Zver S, Melkič E. Kako brati levkocitno krvno sliko. In: Fras Z, Poredoš P, eds. Izbrana poglavja iz interne medicine 2017. Ljubljana: Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; 2017. p. 296–303.

NAPOTITEV K INTERNISTU ANGIOLOGU

REFERRAL TO A VASCULAR MEDICINE SPECIALIST

ALEŠ BLINC, MATIJA KOZAK, MIŠO ŠABOVIČ

IZVLEČEK

V prispevku na kratko opisujemo osnovne klinične slike v sklopu periferne arterijske bolezni, anevrizmatske in disekantne bolezni aorte ter venske trombembolizme in vazospastične motnje. Podajamo priporočila glede stopnje nujnosti napotitve na specialistično obravnavo.

Ključne besede: periferna arterijska bolezen, anevrizma aorte, disekcija aorte, venska tromboza, Raynaudov fenomen.

ABSTRACT

In this article, we briefly describe the basic clinical pictures of peripheral arterial disease, aneurysmal and dissecting disease of the aorta, venous thromboembolism and vasospastic disorders. We provide recommendations regarding the degree of urgency of referral to specialist treatment.

Keywords: peripheral arterial disease, aortic aneurysm, aortic dissection, venous thrombosis, Raynaud's phenomenon.

PERIFERNA ARTERIJSKA BOLEZEN

Število bolnikov s periferno arterijsko boleznijo (PAB) se zaradi staranja prebivalstva in zaradi razširjenosti bolezenskih stanj, ki pospešujejo razvoj ateroskleroze, kot so sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija, hiperholesterolemija, presnovni sindrom in kronična ledvična bolezen, nezadržno povečuje (1). PAB ima več pojavnih oblik, od brezsimptomne oblike do kritične ishemije uda. Bolnike s PAB glede na klinične težave razvrstimo v različne kategorije. Priporočamo klasifikacijo po Fontaineu ali Ruthefordu (2,3).

Opredelitev PAB

PAB je posledica napredovale ateroskleroze, ki prizadene arterije na nogah, redko tudi arterije na rokah. Bolezen se razvija počasi in dolgo ne povzroča simptomov, v napredovalih fazah pa čedalje hujšo ishemijo uda. Najhujša stopnja je ud ogrožajoča ishemija (kronična kritična ishemija), pri kateri se pri bolniku, ki je običajno prej imel intermitentno klavdikacijo, najmanj dva tedna pojavlja ishemična bolečina v mirovanju, ki se ji lahko pridruži razjeda ali gangrena. Pri bolnikih, ki so zaradi različnih vzrokov slabo gibljivi, se ud ogrožajoča ishemija lahko pojavi tudi brez predhodne intermitentne klavdikacije (2,3).

Tabela 1. Fontaineova klasifikacija in Rutherfordova klasifikacija periferne arterijske bolezni.

Kategorije po Fontaine-u		Kategorije po Ruthefordu	
Stadij I	Asimptomatski	0	Asimptomatski
Stadij II	Ishemična bolečina med hojo	1	Blaga klavdikacija
IIa	Dolga klavdikacijska razdalja (>100m)	2	Zmerna klavdikacija
IIb	Kratka klavdikacijska razdalja (<100m)	3	Huda klavdikacija
Stadij III	Ishemična bolečina v mirovanju	4	Ishemična bolečina v mirovanju
Stadij IV	Razjede in gangrena		Razjede in gangrena
IVa	Omjena gangrena	5	Majhna izguba tkiva
IVb	Obsežna gangrena	6	Obsežna izguba tkiva

Epidemiologija

Ocenjujejo, da ima brezsimptomno PAB 15–20 % starejših od 55 let, od njih približno 5 % intermitentno klavdikacijo, približno 0,1 % pa ud ogrožajočo ishemijo z bolečino med mirovanjem ali gangreno. V celotni populaciji pride vsako leto do ud ogrožajoče ishemije (kronične kritične ishemije uda) pri 500–1000 bolnikih na milijon prebivalcev (1–4).

Napovitve bolnikov s PAB

Na sekundarno ali terciarno raven oziroma v angiološke ambulate Kliničnega oddelka za žilne bolezni (KOŽB) ali v podobne ambulate, ki obravnavajo bolnike s PAB v drugih bolnišnicah, napotimo z ustrezno stopnjo nujnosti tiste bolnike, ki izpolnjujejo naslednje pogoje.

Stopnja nujnosti 1 – NUJNO (pregled isti dan)

Pregled je indiciran pri naslednjih bolezenskih stanjih/napotnih diagnozah, ki morajo biti dokumentirani na napotnici in/ali na priloženih izvidih:

- ud ogrožajoča ishemija uda (bolečina v mirovanju, novonastale ishemične razjede ali nekroza);
- pregled lahko odložimo za nekaj dni, če gre za kronične razjede na udih s sumom na ishemijo uda.

Stopnja nujnosti 2 – HITRO (pregled v 1–3 mesecih)

Pregled je indiciran pri naslednjih bolezenskih stanjih/napotnih diagnozah:

- periferna arterijska bolezen s kratko klavdikacijsko razdaljo (< 100 m).

Stopnja nujnosti 3 – REDNO (pregled v 6 mesecih)

Pregled je indiciran pri naslednjih bolezenskih stanjih/napotnih diagnozah:

- periferna arterijska bolezen z relativno dolgo klavdikacijsko razdaljo (> 100 m).

V angioloških ambulantah KOŽB ne obravnavamo bolnikov z brezsimptomno PAB. Indicirano je vodenje pri družinskem zdravniku s poudarkom na intenzivni sekundarni preventivi ateroskleroze.

Diagnosticiranje

Osnova pri obravnavi bolnika s sumom na PAB je klinični pregled. V anamnezi usmerjeno iščemo podatke o prisotnosti intermitentne klavdikacije, bolečinah v mirovanju in razjedah ali nekrozah na stopalih in prstih nog. Pomemben podatek je prisotnost bolezenskih stanj, ki pospešijo razvoj ateroskleroze. Pri pregledu so najpomembnejši tipanje pulzov na nogah (pulz stegenske arterije in pulz podkolenske arterije ter stopalni pulzi), ocena kapilarne polnitve končnih delov stopal ter ugotavljanje trofičnih sprememb kože in adneksov ter morebitnih razjed ali gangrene. V diferencialni diagnozi upoštevamo vzroke bolečine ali nelagodja v spodnjih udih, ki niso povzročeni z ishemijo, kot so kostno-mišična bolečina, radikularna bolečina (lumboishialgija), nevropatska bolečina (diabetična polinevropatija), bolečine in nelagodje ob kronični venski bolezni ter sindrom nemirnih nog (2–4). Pri postavitvi diagnoze je osnovna objektivna preiskava merjenje gleženjskega indeksa, v zadnjem času najpogosteje z avtomatskim oscilometričnim merilnikom.

Po postavitvi diagnoze periferna arterijska bolezen bolnike razvrstimo v kategorije po Fontaineu ali Rutherfordu.

AKUTNA ISHEMIJA UDA

Opredelitev

Akutna ishemija uda je bolezensko stanje, pri katerem nenadno zmanjšanje arterijskega pretoka ogroža preživetje uda (2–4). Najpogostejša vzroka akutne ishemije uda sta embolična in trombotična zapora večje arterije. Pomembne vzroke akutne ishemije uda navajamo v Tabeli 2.

Tabela 2. Vzroki akutne ishemije uda (4).

Pogosti vzroki

- tromboza arterije ob raztrganju aterosklerotične lehe
- tromboza kirurškega arterijskega obvoda
- embolija (iz srčnih votlin, anevrizem ali aterosklerotičnih leh)
- tromboza arterijske anevrizme (zlasti poplitealne)

Redki vzroki

- poškodba arterije (tudi iatrogena)
- disekcija aorte
- paradokсна embolija (navadno skupaj s pljučno embolijo)
- tromboza ob arteritisu velikih žil
- arterijska tromboza ob hiperkoagulabilnih stanjih
- tromboza poplitealne arterije zaradi zažema z anomalno potekajočo dvoglavo mečno mišico
- tromboza poplitealne arterije zaradi adventicijskih cist
- tromboza ob podaljšanem vazospazmu (npr. ob zastrupitvi s pripravki ergota)

Epidemiologija

Ocenjujejo, da akutna ishemija uda letno prizadene 13–17 oseb na 100.000 prebivalcev. Spodnji udi so prizadeti bolj pogosto kot zgornji, saj akutna ishemija zgornjega uda predstavlja le 15–25 % primerov akutnih ishemičnih dogodkov na udih (2–4).

Diagnostični postopki

Akutna ishemija uda je nujno stanje, ki ga mora zdravnik ob prvem stiku z bolnikom prepoznati po usmerjeni anamnezi in kliničnem pregledu, da lahko ustrezno ukrepa. Pri polno izraženi klinični sliki akutne ishemije uda govorimo o »sindromu 5P«: ud je boleč, bled, brez tipnih pulzov, parestetičen in paralitičen (*angl.* painful, pale, pulseless, paresthetic, paralytic) (2–4).

Na primarni ravni zdravstva pri kliničnem sumu na akutno ishemijo uda ne svetujemo dodatnih preiskav, ampak svetujemo nujni prevoz bolnika v urgentni blok bolnišnice z oddelkom intervencijske radiologije in žilne kirurgije (4).

Napotitev bolnika z akutno ishemijo uda

Bolniki z akutno ishemijo uda s sindromom 5 P ne sodijo v urgentno angiološko ambulantno, ampak morajo biti pregledani v urgentnem bloku (tj. na IPP), saj potrebujejo urgentne laboratorijske preiskave, takojšno CTA medeničnih in perifernih arterij in ad hoc konzilij intervencijskega radiologa, srčno-žilnega kirurga in internista – specialista kardiologije in vaskularne medicine.

ANEVRIZME IN DISEKCIJE AORTE

Opredelevanje anevrizem in disekcij aorte

Anevrizma trebušne aorte (AAA) je segmentna razširitev aorte, ki zajema celotno žilno steno in za več kot 50 % presega normalni premer žile. Normalna aorta pod ledvičnimi arterijami v premeru ne presega 2 cm, zato o AAA govorimo pri razširitvi aorte na ≥ 3 cm (5,6). Steno anevrizme sestavljajo vse tri plasti žilne stene, sicer govorimo o lažni anevrizmi (t. i. psevdonevrizmi) ali disekciji aorte (5,6).

Anevrizma prsne aorte je opredeljena kot žariščna razširitev premera žilne svetline za več kot 50 % glede na normalni premer žile, pri čemer žilno steno sestavljajo vse tri plasti. Normalni premer prsne aorte je odvisen od spola, starosti in velikosti osebe, zato točnih absolutnih mer, ki bi veljale za vse, ni (7).

Disekcija aorte pomeni raztrganje intime in vdor krvi med sloje žilne stene. Disekcije so praviloma povezane z oslajeno oz. degenerirano medijo. Ob disekciji žilno steno ponekod tvorijo še adventicija, svetlina pa se razdeli v pravo svetlino in lažno svetlino (8). Anatomske različnosti disekcije aorte tipa A, pri kateri je prizadeta navzgorja (ascendentna) aorta in poleg nje lahko tudi aortni lok in navzdolnja (descendentna) aorta, in disekcijo aorte tipa B, pri kateri je prizadeta le navzdolnja torakalna oz. torakoabdominalna aorta za odcepiščem leve podključnične arterije (8). Razlika med njima je v tem, da disekcija aorte tipa A neposredno grozi z raztrganjem v perikard in s posledično tamponado srca (8). Kronične disekcije pogosto povzročajo psevdonevrižemsko razširitev aorte (5,8).

Etiologija anevrizem in disekcij

Pri nastanku anevrizme aorte so udeleženi proteolitična razgradnja veziva arterijske stene, vnetje in imunski odgovor, arterijska hipertenzija ter zaradi genetskih nepravilnosti moteno delovanje različnih regulacijskih mehanizmov (5,6). Družinsko pojavljanje anevrizme abdominalne aorte se deduje poligensko, družinsko pojavljanje anevrizme prsne aorte pa je pogosto povezano z monogenetskimi mutacijami (5–7).

Psevdonevrižma je najpogostejše povezana s poškodbo žilne stene (npr. z deceleracijsko poškodbo prsnega koša ali poškodbo žilne stene ob kateterizaciji aorte), lahko tudi s spontano disekcijo (5–8).

Disekcije aorte so povezane z arterijsko hipertenzijo in z nenadnimi povišanji krvnega tlaka, z dedno pogojenimi vezivnotkivnimi boleznimi, kot sta Marfanov sindrom in Ehlers-Danlovov sindrom, s predhodno pravo anevrizmo aorte – zlasti z dedno pogojenimi anevrizmami torakalne aorte, z bikuspidno aortno zaklopko, s koarktacijo aorte pa tudi z nosečnostjo in porodom (8).

Epidemiologija anevrizem in disekcij aorte

AAA imata približno 2 % moških v starosti 65 let, medtem ko je pri ženskah razširjenost (prevalenca) AAA vsaj 4-krat manjša kot pri moških (5). V zadnjih letih poročajo o zmanjševanju števila bolnikov z AAA, kar pripisujejo manjši razširjenosti kajenja (5,6).

Anevrizma prsne aorte je sicer manj pogosta kot anevrizma trebušne aorte, vendar v nasprotju z AAA v zadnjih letih opisujejo večjo pojavnost anevrizme prsne aorte (7), kar je verjetno posledica čedalje večjega števila slikovnih preiskav. Ocenjujemo, da ima anevrizmo prsne aorte s premerom > 5 cm vsaj 0,34 % prebivalstva. (7). Približno četrtna bolnikov z anevrizmo prsne aorte ima pridruženo anevrizmo trebušne aorte (7).

Ocenjujejo, da do akutne disekcije aorte pride pri 2,6–3,5 osebe na 100.000 prebivalcev letno (8).

Tveganje za raztrganje AAA in anevrizme prsne aorte

Premjer AAA je eden najpomembnejših napovednih dejavnikov za njeno raztrganje. Tveganje raztrganja se pomembno poveča, ko premer preseže 5,5 cm (Tabela 1). Pomembna je tudi oblika anevrizme, saj so sile na žilno steno v vrečasti in ekscentrični AAA na določenih delih precej večje kot pri vretenasti AAA, zato pri prvi pride pogostejše do razpoka (5,6).

Tabela 3. Ocenjeno letno tveganje spontanega raztrganja AAA glede na premer.*

Premjer AAA (cm)	Letno tveganje raztrganja v % (95-odstotni interval zaupanja)
5,5–6,0	3,5 (1,6–8,7)
6,1–7,0	4,1 (0,7–9,0)
>7,0	6,3 (1,8–14,3)

* Opomba: Podatki metaanalize 11 raziskav na vzorcu 1514 bolnikov z raztrganjem pri 347 bolnikih (9).

Na nastanek raztrganja AAA neodvisno od premera vplivajo tudi ženski spol (trikratno povečanje), prisotnost in stopnja kronične obstruktivne pljučne bolezni, arterijski tlak, oblika AAA, hitro povečevanje premera in družinsko pojavljanje AAA. Za intervencijsko ali kirurško zdravljenje AAA se odločimo, ko se premer AAA povečuje za več kot 1 cm na leto (5,6,10).

Anevrizme navzgorne aorte se v povprečju povečujejo s hitrostjo 0,1 cm na leto, anevrizme navzdolne aorte pa s hitrostjo 0,3 cm na leto (6). Po ocenah je letno tveganje raztrganja pri anevrizmah prsne aorte s premerom $\leq 4,9$ cm manjše od 2 %, medtem ko se pri premeru navzgorne aorte 6 cm in navzdolne aorte 7 cm izrazito poveča. Za anevrizme prsne aorte, ki so širše od 6 cm, je letno tveganje raztrganja približno 7 % (7).

Diagnosticiranje anevrizem in disekcij aorte

Klinični pregled

Večino bolnikov z AAA in anevrizmo prsne aorte odkrijemo naključno, saj anevrizme aorte dolgo ne povzročajo simptomov. Večje AAA lahko otipamo kot pulzirajočo rezistenco ob popku. Velike AAA ali anevrizme medeničnih arterij lahko zaradi pritiska na okolne strukture povzročajo neznatne simptome, kot so prebavne težave, parestezije v spodnjih udih ali medenici, včasih pa tudi simptome zaradi pritiska na sečevode, ledvično žilje ali žolčevode. Če pride do distalne embolizacije delcev obstenskega tromba, ki se razvije ob steni anevrizme, ali delcev aterosklerotičnih plakov, se lahko pojavijo znaki ishemije v nogah (5,6).

Anevrizme prsne aorte praviloma s kliničnim pregledom ne moremo odkriti. Pri večjih anevrizmah prsne aorte se zaradi pritiska na okolne organe lahko pojavijo simptomi, kot so hripavost zaradi raztezanja rekurentnega laringealnega živca (lat. nervus laryngeus recurrens), stridor zaradi pritiska na sapnico, disfagija zaradi pritiska na požiralnik ali rdečica in otekline obraza zaradi pritiska na zgornjo votlo veno (7,11). Če se močno razširi aortni obroč, pride do regurgitacije aortne zaklopke, ki lahko povzroči srčno popuščanje (7,11).

Ob začetnem natrganju AAA so bolečine najpogostejše v trebuhu s širjenjem v križ, dimlje ali stegna, za začetno natrganje anevrizme prsne aorte pa je značilna huda bolečina v prsnem košu, ki se lahko širi v hrbet in trebuh (5–7,10,11). Bolečine ob natrganju anevrizme prsne aorte ali ob disekciji aorte nastopijo nenadno, so hude in neodvisne od spreminjanja lege ali premikanja. Spremljajo jih lahko slabost, sinkopa, omedlevica in pareza spodnjih udov (7,8,11).

Ultrazvočna preiskava

Ultrazvočna preiskava (UZ) trebuha, ki obsega prikaz trebušne aorte, je preiskava, s katero odkrijemo večino (brezsíptomnih) AAA. Presejalno UZ testiranje na AAA priporočamo pri (i) moških, ki dosežejo starost 65 let, (ii) pri vseh osebah s sorodnikom v 1. kolenu z AAA in dosežejo starost 50 let, (iii) vseh osebah, ki imajo znano anevrizmo arterij na drugem mestu (4). Rutinskega presejalnega testiranja ženskam ne priporočamo (5).

Z ultrazvočno preiskavo srca lahko ocenjujemo bulbus aorte in del navzgorne aorte (5). Presejalnega testiranja na anevrizmo prsne aorte ne priporočamo (6).

Angiografija z računalniško tomografijo

Angiografija z računalniško tomografijo (CTA) igra ključno vlogo pri ocenjevanju morebitne aortne disekcije, napredovanju anevrizem aorte in pri načrtovanju zdravljenja (5–8).

Angiografija z magnetno resonanco

Angiografijo z magnetno resonanco (MRA) pri natančnem diagnosticiranju anevrizem aorte in načrtovanju zdravljenja zaradi slabše dostopnosti uporabljamo manj pogosto kot CTA, čeprav ne uporablja ionizirajočega sevanja in ne zahteva uporabe jodnega kontrastnega sredstva. Neposrednih primerjav med CTA in MRA ni veliko (5–8).

Napotitve bolnikov z anevrizmami aorte, disekcijo aorte ali anevrizmami drugih arterij

Stopnja nujnosti 1 – NUJNO

Bolniki s sumom na **disekcijo aorte, simptomatsko anevrizmo** prsne ali trebušne aorte ali iliačnih arterij ne sodijo v urgentno angiološko ambulantno. Ti bolniki morajo biti pregledani v urgentnem bloku (na IPP), saj potrebujejo urgentne laboratorijske preiskave, takojšno CTA torakalne in abdominalne aorte in ad hoc konzilij intervencijskega radiologa, srčno-žilnega kirurga in internista – specialista kardiologije in vaskularne medicine.

Stopnja nujnosti 2 – HITRO (pregled v 1–3 mesecih):

Pregled opravimo v angiološki ambulanti. Pregled je indiciran pri naslednjih bolezenskih stanjih:

- brezsimptomna anevrizma trebušne aorte s premerom > 4,5 cm;
- brezsimptomna anevrizma prsne aorte s premerom > 4,5 cm;
- brezsimptomna anevrizma perifernih arterij (npr. iliačne ali poplitealne arterije) ali visceralnih arterij. (Opomba: Anevризme možganskih arterij sodijo v domeno vaskularnega nevrologa.)

Stopnja nujnosti 3 – REDNO (pregled v 6 mesecih):

Pregled opravimo v angiološki ambulanti in je indiciran pri naslednjih bolezenskih stanjih:

- brezsimptomna anevrizma prsne ali trebušne aorte s premerom 4,1–4,5 cm.

VENSKI TROMBEMBOLIZMI

Opredelitev venskih trombembolizmov

Venski trombembolizmi so skupno ime za vensko trombozo (VT) in pljučno embolijo (PE). V prispevku obravnavamo predvsem VT.

VT je delna ali popolna zamašitev ven s trombi in se najpogosteje zgodi v venah nog. Ob tem lahko pride do PE, ki je pogost vzrok smrti predvsem pri bolnikih v bolnišnici (12). V kroničnem obdobju lahko nastopi potrombotični sindrom, ki močno poslabša kakovost življenja prizadetih bolnikov (12).

Glede na klinični pomen VT spodnjih udov delimo na »proksimalno« VT (tromboza poplitealne vene, stegenske vene ali bolj proksimalnih ven) in na »distalno« ali golensko VT (tromboza golenskih ven). Bolniki, pri katerih VT ni diagnosticirana ali so neustrezno zdravljeni, so zaradi PE in razvoja potrombotičnega sindroma izpostavljeni večjemu tveganju umrljivosti.

VT pogosto nastopi ob prisotnosti dejavnikov tveganja, kot so srčno-žilne bolezni, okužbe, rakave bolezni, poškodbe, kirurški posegi, nepomičnost, nekatera zdravila, starost, debelost, predhodna VT ali PE, nosečnost in poporodno obdobje ter nekatere prirojene spremembe s skupnim imenom trombofilija (12).

Diagnosticiranje VT

Klinična slika ni značilna. Običajno vidimo oteklino in blago bolečino oz. napetost prizadetega uda, ki se pri gibanju povečata. Pogosto so prisotni dejavniki tveganja (glej zgoraj), ki jih pri pregledu aktivno iščemo (12). Bolnika povprašamo o morebitnem profilaktičnem zdravljenju, ki ga pogosto uporabljamo ob prisotnosti dejavnikov tveganja. Ob hkratni PE so lahko prisotni tudi drugi simptomi in znaki, kot so novonastale dispneja, tahipneja in plevritična bolečina v prsih (12). Družinsko pojavljanje VT lahko nakazuje trombofilijo. S kliničnim pregledom postavimo sum, ki ga moramo ovrednotiti (12).

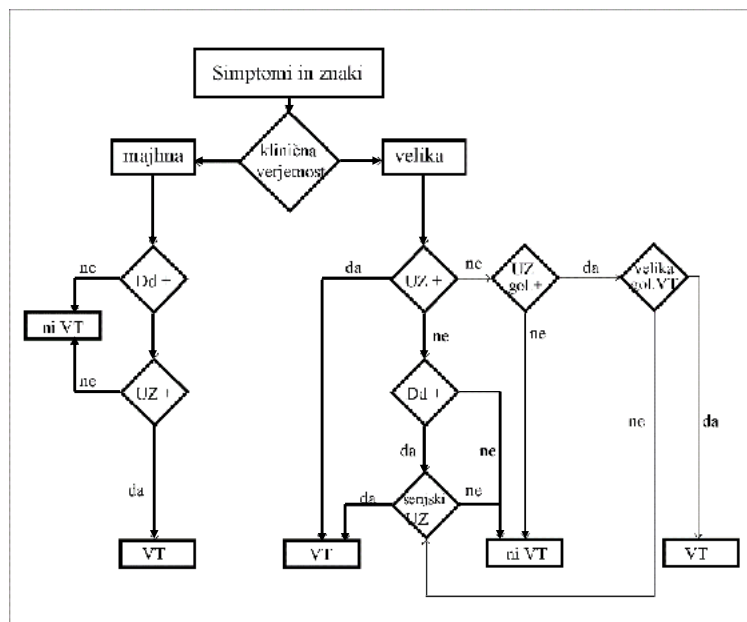
V ta namen uporabljamo klinični točkovnik (Tabela 4), s katerim pomembno izboljšamo diagnosticiranje, predvsem pa zmanjšamo potrebo po nadaljnjih postopkih. Točkovnik naj bo v pomoč tudi napotnemu zdravniku, če sumi na prisotnost VT. Sicer določimo še raven D-dimera in predvsem opravimo UZ ven (Slika 1). Diagnosticiranje je stopenjsko. Sum naj bi utemeljili na primarni ravni, nadaljnje diagnosticiranje pa tam, kjer so na voljo omenjene preiskave.

Tabela 4. Wellsov 10-točkovni točkovnik. Povzeto po (12).

Klinični podatki	Točke
rak (aktivno ali paliativno zdravljen v zadnjih 6 mesecih)	+ 1
paraliza, pareza ali mavčna imobilizacija spodnjega uda	+ 1
ležanje več kot 3 dni ali večji kirurški poseg v zadnjih 4 tednih	+ 1
lokalizirana občutljivost v poteku globoke vene	+ 1
oteklina celotnega spodnjega uda	+ 1
oteklina goleni (> 3 cm večji obseg, merjeno 10 cm pod tuberositas tibiae)	+ 1
vtisljiv edem simptomatske noge	+ 1
povrhnje nevarikozne kolateralne vene	+ 1
predhodno dokumentirana VT	+ 1
druga diagnoza, vsaj tako verjetna kot VT	− 2
Ocena verjetnosti VT	
majhna (< 5 %)	0–1
večja (> 5 %)	≥ 2

Uporaba diagnostičnega algoritma je potrebna, ker z njegovo pomočjo izboljšamo celoten diagnostični postopek, ki mu sledi zdravljenje.

V angioloških ambulantah KO za žilne bolezni obravnavamo bolnike s sumom na VT v doplanskem času ob delavnikih. Zunaj tega časa bolniki sodijo v pristojno urgentno ambulantno, kar velja tudi za okolja brez stalne angiološke ambulante. Pri akutni VT z utemeljenim sumom in brez možnosti takojšnje obravnave na sekundarni ravni lahko bolnik počaka nekaj ur (pregled je potreben v 24 urah). V tem primeru moramo razmisliti o morebitnem antikoagulacijskem zdravljenju pred dokončnim diagnosticiranjem.



Slika 1. Diagnostični algoritem pri sumu na vensko trombozo spodnjih udov.

Legenda: da – pozitiven, ne – negativen, UZ – ultrazvočna preiskava, gol VT – golenska venska tromboza, velika gol VT – zapora posteriorne ali fibularne vene, ki je daljša kot 5 cm, premer prizadete vene > 7 mm, če je prizadetih več golenskih ven (12).

Napötitive bolnikov s sumom na vensko trombozo

Stopnja nujnosti 1 – NUJNO (pregled v 24 urah):

Pregled opravimo v urgentni angiološki ambulanti in je indiciran pri naslednjih bolezenskih stanjih:

- utemeljenem sumu na globoko vensko trombozo (velika klinična verjetnost po Wellsovem točkovniku);
- obsežnem tromboflebitisu/povrhnja venska tromboza v povirju velike safenske vene ali majhne safenske vene.

Opomba: V urgentno angiološko ambulanto ne sodijo bolniki s sumom na simptomatsko pljučno embolijo. Ti bolniki morajo biti pregledani v urgentnem bloku (na IPP), saj potrebujejo urgentne laboratorijske preiskave in CTA pljučnih arterij.

Stopnja nujnosti 3 – REDNO (pregled v 6 mesecih):

Pregled oz. ultrazvočna preiskava je indicirana nekaj mesecev po preboleli VT. Priložiti moramo star UZ izvid.

VAZOSPASTIČNE MOTNJE – RAYNAUDOV FENOMEN

Opredelitev Raynaudovega fenomena

Raynaudov fenomen (RF) je pojav s pretiranim prehodnim vazokonstriktornim odgovorom žilja na mraz ali na duševni stres in se kaže kot izrazito ostro omejeno pobledevanje prstov rok ali nog, redkeje drugih aker ali prsnih bradavic. Če nastopa izolirano in brez jasnega razloga, govorimo o primarnem RF, če je pretiran vazokonstriktorni odgovor povezan z bolezenskim stanjem, pa govorimo o sekundarnem RF (13–15). Obstaja več mehanizmov nastanka, ki zaenkrat niso povsem pojasnjeni. Gre za patološki odgovor žilne stene – predvsem endotela, neustrezno živčno kontrolo vazokonstrikcije in vpliv različnih vazoaktivnih humoralnih snovi na žilno steno. Pojavnost RF je 5–20 %, in je precej višja pri mlajših ženskah (13–15). Večina (v 90 %) gre za primarni RF (13–15).

Klinična slika RF je značilna. Običajno so prizadeti prsti. Značilna je nenadno nastala ostro omejena bledica ali rahla pomodrelost prstov, ki so mrzli. Pogosto bledici sledi pomodrelost prizadetih delov. Ishemično obdobje navadno traja do 20 minut, ki mu sledi rdečina prizadete območja. Bledica, cianoza in rdečina so t. i. tribarvni odgovor, ki pa ni obvezen. Napad se običajno začne na enem prstu in se lahko razširi na vse prste obeh rok. Večkrat je izvzet palec. Pobledevanje lahko spremljajo zmanjšan občutek za dotik, mravljinčenje in bolečina (13–15). V anamnezi so pogosto sprožilni dejavniki – mraz ali premik s toplega na mrzlo in draženje simpatičnega živčevja (čustveni stres). Pri sekundarnem RF je klinična slika bolj obsežna in odvisna od spremljajoče bolezni. Izstopajo predvsem ishemične poškodbe – nekroze tkiva na prizadetih akrah (13–15).

Diagnozo RF postavimo s kliničnim pregledom (Slika 2). Ugotoviti moramo, ali gre za primarni RF ali za sekundarni RF. Pri opredeljevanju sekundarnega RF so potrebne bolj usmerjene preiskave, kot presejalni test pa izpostavljamo določitev antinuklearnih protiteles (ANA) in drugih avtoproteles ter obnohtno kapilaroskopijo (13).

Primarni RF se običajno pojavi med 15. in 30. letom starosti, bolj pogosto pri ženskah, lahko pri več članih iste družine. Za primarni RF so značilni simetrični ali obojestranski napadi omejenega pobledevanja aker – najpogostejše prstov rok. Bolniki nimajo bolezni, ki so značilne za sekundarni RF. Težave so znosne in se lahko ponavljajo več let. Pri tem praviloma ne pride do ishemične poškodbe tkiva (13–15).

Sekundarni RF lahko spremlja številne in zelo različne bolezni, ki na najrazličnejše načine vplivajo na normalno uravnavanje krvnega obtoka v perifernih arterijah, najpogostejše v prstih rok (13–15). Sekundarni RF je pogostejši pri moških in se večkrat pojavi po 40. letu starosti. Napadi so pogosti, večkrat asimetrični, in včasih prizadenejo tudi del telesa proksimalno od prstov. Sekundarni RF lahko povzroči ishemično okvaro tkiv (13–15). Pogosto so ob pojavu RF že prisotni znaki ali simptomi bolezni, ki jo spremlja RF, lahko pa je RF prvi bolezenski znak. Sekundarni RF se najpogostejše pojavlja pri sistemskih vezivnotkivnih boleznih, zlasti pri sistemski sklerozi, sistemskem eritematoznem lupusu, mešani vezivnotkivni bolezni, Sjögrenovem sindromu in dermatomiozitisu/polimiozitisu (13–15).

Sekundarni RF lahko spremlja tudi (13–15):

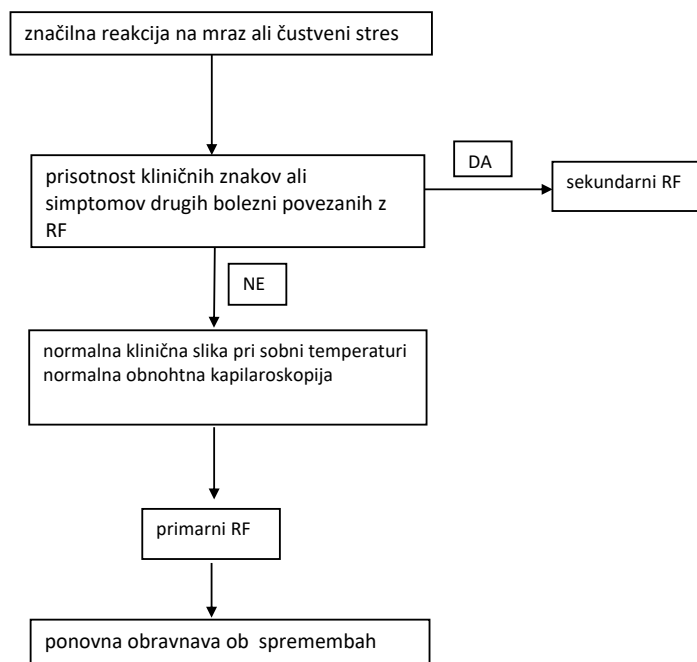
- periferne arterijske obtočne motnje (spremembe zaradi ateroskleroze, embolije, obliterantnega trombangiitisa in vaskulitisa, sindrom torakalnega izhoda);
- vibracijsko bolezen in druge poškodbe (omrzline, sindrom obtolčenega hipotenarja);
- učinke nekaterih zdravil (bleomicina, amfetaminov, zaviralcev receptorjev beta, klonidina, ergotamina, interferona alfa, metizergida, vinblastina, narkotikov, estrogena);
- izpostavljenost vinilkloridom, kokainu, nikotinu;
- krvne bolezni (bolezen hladnih aglutininov, krioglobulinemijo, kriofibrinogenemijo, paraproteinemijo, policitemijo);
- Lymsko boreliozo;
- sindrom POEMS;
- nekatera duševna stanja (anoreksijo nervozo, shizofrenijo);
- nevrološke okvare (sindrom zapestnega prehoda);
- nekatere vrste raka;
- hipotiroidizem.

Objektivno diagnosticiranje, s katerim ocenjujemo pretoke po prizadetih žilah, ob jasni anamnezi ni nujno. Priljubljeno opravljanje teh preiskav po provokaciji s hladno kopeljo pa je povsem nepotrebno, nezanesljivo in za bolnika nadvse neprijetno (13).

Zdravljenje primarnega RF je namenjeno predvsem olajšanju stanja (13–15). Pomembno je, da poskrbimo za zaščito pred mrazom ter za zmanjšanje čustvenih napetosti in zaskrbljenosti. Opustimo kajenje in zdravljenje s simpatikomimetičnimi zdravili. Če splošni ukrepi ne zadoščajo, je smiselna uporaba zdravil, običajno kalcijevih antagonistov (13–15).

Zdravljenje sekundarnega RF je predvsem zdravljenje bolezni, ki ga povzročajo, kar pre-sega namen tega prispevka.

V angioloških ambulantah KOŽB obravnavamo bolnike s sumom na RF, ki so napoteni s stopnjo nujnosti hitro ali stopnjo nujnosti redno. Bolniki z nekrozami na prstih in s sumom na vaskulitis potrebujejo pregled v urgentni revmatološki ambulanti.



Slika 2. Diagnostični algoritem pri sumu na Raynaudov fenomen (13).

Legenda: RF – Raynaudov fenomen.

Napotitev bolnikov z vazospastičnimi motnjami/Raynaudovim fenomenom v angiološko ambulanto

Stopnja nujnosti 2 – HITRO (pregled v 1–3 mesecih):

Pregled opravimo v angiološki ambulanti. Indiciran je pri vazospastičnih motnjah (Raynaudovem fenomenu) s trofičnimi spremembami kože ali z zaceljenimi devitalizacijami.

Opomba: Bolniki z nekrozami na prstih in sumom na vaskulitis sodijo v urgentno revmatološko ambulanto.

Stopnja nujnosti 3 – REDNO (pregled v 6 mesecih):

Pregled opravimo v angiološki ambulanti. Pregled je indiciran pri vazospastičnih motnjah (Raynaudovem fenomenu) brez trofičnih sprememb kože.

V angioloških ambulantah KO za žilne bolezni UKCLJ ne obravnavamo naslednjih bolezenskih stanj oz. ne opravljamo sledečih zdravstvenih storitev:

- pregledov bolnikov s kroničnim venskim popuščanjem oz. varicami; indiciran je pregled pri dermatologu/flebologu;
- pregledov bolnikov z limfedemom; indiciran je pregled pri dermatologu/flebologu;
- pregledov bolnikov z brezsimptomno PAB; indicirano je vodenje pri družinskem zdravniku;
- pregledov bolnikov s sumom na vaskulitis; indiciran je pregled pri revmatologu;
- UZ ven pri kroničnem otekanju uda; indiciran je pregled pri dermatologu/flebologu ali v zunanji UZ ambulanti;
- UZ ven pred kirurškim posegom ali endovensko ablacijo krčnih žil; indiciran je pregled v ustanovi, kjer bo poseg, ali v zunanji UZ ambulanti;
- UZ vratnih arterij za bolnike, ki niso bili predtem pregledani v angiološki ambulanti; indiciran je pregled pri vaskularnem nevrologu ali v zunanji UZ ambulanti.

LITERATURA

1. Shu J, Santulli G. Update on peripheral artery disease: Epidemiology and evidence-based facts. *Atherosclerosis* 2018;275:379–381.
2. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33:S1–S75.
3. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal* 2018;39:763–816.
4. Blinc A, Kozak M, Šabovič M, Boc V, Poredoš Š, Flis V, et al. Priporočila za odkrivanje in zdravljenje periferne arterijske bolezni (Recommendations for the detection and treatment of peripheral arterial disease). *Zdrav Vestn* 2017;86:156–72.
5. Wanhainen A, Verzini F, Van Herzele I, Allaire E, Bown M, Cohnert T, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;57:8–93.
6. Dalman RL, Mell M. Overview of abdominal aortic aneurysm. UpToDate. Dosegljivo 23.09.2023 na URL: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-abdominal-aortic-aneurysm>.
7. Burke CR. Clinical manifestations and diagnosis of thoracic aortic aneurysm. UpToDate. Dosegljivo 23.09.2023 na URL: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-thoracic-aortic-aneurysm>.
8. Black JH, Manning WJ. Clinical features and diagnosis of acute aortic dissection. UpToDate. Dosegljivo 23.09.2023 na URL: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-acute-aortic-dissection>.
9. Parkinson F, Ferguson S, Lewis P, Williams IM, Twine CP, South East Wales Vascular Network. Rupture rates of untreated large abdominal aortic aneurysms in patients unfit for elective repair. *J Vasc Surg* 2015; 61: 1606–12.
10. Kozak M, Polanec B, Gasparini M, Krevel B, Ključevšek T, Flis V, et al. Smernice za obravnavo bolnikov z anevrizmo trebušne aorte (Guidelines for the management of patients with abdominal aortic aneurysm). *Zdrav Vestn* 2015;84:583–90.
11. Štalc M, Blinc A, Kozak M, Kuhelj D, Ključevšek T, Štajer D, et al. Priporočila za odkrivanje in zdravljenje bolezni prsne aorte. *Zdrav Vestn* 2016; 85: 612–23
12. Kozak M, Štalc M, Tratar G, Ježovnik MK, Šabovič M, Mavri A, et al. Slovenska priporočila za odkrivanje in zdravljenje venske tromboze. *Zdrav Vestn* 2016;85:443–57.
13. Poklukar J, Plešivčnik Novljan M, Mulej M, Hočevar A, Prešeren Štrukelj M, Kozak M. Priporočila za odkrivanje in zdravljenje vazospastičnih motenj – Raynaudovega fenomena. *Zdrav Vestn* 2017;86:553–61.
14. Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 2002;347:1001–8.
15. Wigley FM. Clinical manifestation and diagnosis of Raynaud's phenomenon. UpToDate. Dosegljivo 27.09.2023 na URL: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-raynaud-phenomenon>.

NAPOTITEV K INTERNISTU KARDIOLOGU: ISHEMIČNA BOLEZEN SRCA

REFERRAL TO A CARDIOLOGIST: ISCHEMIC HEART DISEASE

MIHA ČERČEK

IZVLEČEK

Ishemična bolezen srca je posledica ateroskleroze koronarnih arterij, za katero je značilno nastajanje aterosklerotičnih plakov v žilni steni. Aterosklerotični plaki lahko motijo pretok krvi skozi koronarno arterijo ali tudi ne. Bolezen ima praviloma počasen potek z dolgimi obdobji klinično stabilnega stanja. V tem primeru govorimo o kroničnem koronarnem sindromu. Možna so nenadna poslabšanja, do katerih pride ob rupturi ali eroziji aterosklerotičnega plaka in posledičnem nastanku tromba v koronarni arteriji. Tedaj se razvije akutni koronarni sindrom, ki je življenje ogrožajoče stanje. V prispevku obravnavamo diagnostični postopek pri sumu na ishemično bolezen srca in nujnost napotitve teh bolnikov k specialistu kardiologu.

Ključne besede: ishemična bolezen srca, ateroskleroza koronarnih arterij, angina pectoris.

ABSTRACT

Ischemic heart disease is a consequence of coronary artery atherosclerosis, characterized by the formation of atherosclerotic plaques in the vessel wall. These plaques can disrupt the blood flow through the coronary artery. The disease typically has a slow progression with long periods of clinically stable condition. In this case, it is referred to as chronic coronary syndrome. Sudden deteriorations are possible, occurring when an atherosclerotic plaque ruptures or erodes, leading to the formation of thrombus in the coronary artery. This results in acute coronary syndrome, a life-threatening condition. In this article, we discuss the diagnostic process in cases of suspected ischemic heart disease and the referral of these patients to a cardiologist.

Keywords: ischemic heart disease, coronary artery atherosclerosis, angina pectoris.

UVOD

Ateroskleroza koronarnih arterij je kronična in počasi napredujoča vnetna bolezen, ki prizadene steno koronarnih arterij. Nastajajo aterosklerotični plaki, ki predstavljajo nakopičene maščobe (predvsem holesterol LDL), vnetne celice (makrofagi, limfociti T), pomnožene gladkomišične celice in nanose kalcija. Pretok krvi skozi koronarno arterijo sprva ni moten, zato je bolezen dolgo klinično nema. Ob povečevanju aterosklerotičnih plakov pride do zapore

pretoka skozi koronarno arterijo in pojava simptomov ishemije miokarda. Bolezen praviloma napreduje počasi, zato so značilna dolga obdobja klinično stabilnega stanja, ki ga imenujemo kronični koronarni sindrom. Največkrat se kaže kot obremenitvena angina pectoris ali obremenitvena dispneja, lahko pa se izraža tudi s simptomi in znaki popuščanja srca. Za koronarno bolezen so značilna tudi nenadna poslabšanja kliničnega stanja, ki jih sproži ruptura ali erozija aterosklerotičnega plaka. Ob tem pride do stika trombocitov z lipidno sredico aterosklerotičnega plaka, kar privede do aktivacije in agregacije trombocitov ter s tem do tromboze koronarne arterije. To se klinično kaže kot akutni koronarni sindrom, ki je življenje ogrožajoče stanje. Za akutni koronarni sindrom sta značilni močna, tiščoča bolečina v prsnem košu in splošna prizadetost. Lahko ga spremljajo maligne motnje srčnega ritma in znaki napredovalga srčnega popuščanja s pljučnim edemom ali kardiogenim šokom.

V prispevku opisujemo splošne diagnostične postopke pri bolniku s sumom na koronarno bolezen ter obravnavamo nujnost napotitve bolnikov s kroničnim in akutnim koronarnim sindromom k specialistu kardiologu.

DIAGNOSTIČNI POSTOPKI PRI BOLNIKU S SUMOM NA KORONARNO BOLEZEN

Anamneza. Vodilni simptom koronarne bolezni je tiščoča bolečina v prsnem košu – angina pectoris. Za opredelitev predtestne verjetnosti koronarne bolezni je nujna natančna anamneza, saj s kliničnim pregledom pri bolniku s koronarno boleznijo praviloma ne ugotovimo posebnosti. Zanimajo nas štiri glavne značilnosti bolečine v prsnem košu – lokacija, značaj, trajanje in sprožilni dejavniki. Ishemija miokarda navadno povzroča bolečino za prsnico ali v bližini prsnice, lahko pa se pojavlja kjer koli med spodnjo čeljustjo in epigastrijem, med lopaticama in v enem ali obeh zgornjih udih. Največkrat je tiščoča ali pekoča. Bolniki jo pogosto opišejo kot pritisk v prsnem košu. Lahko se pojavlja tudi dispneja, ki navadno nastopa skupaj s prsno bolečino, redkeje pa kot samostojen simptom. Trajanje je navadno omejeno na manj kot 10 minut. Pri dolgotrajni bolečini v prsnem košu moramo pomisliti na akutni koronarni sindrom, medtem ko pojavi kratkih, le nekaj sekund trajajočih bolečin v prsnem košu praviloma niso posledica koronarne bolezni. Bolečina tudi ni odvisna od telesnega položaja ali od dihanja in se ob pritisku na prsni koš ne poslabša. Bolečina zaradi ishemije miokarda se značilno poslabša ob obremenitvi ali na mrazu, ob počitku ali po uporabi sublingvalnega nitroglicerina pa popusti. Pogosto za opredelitev praga telesne dejavnosti, pri katerem se pojavi angina pectoris, uporabljamo klasifikacijo Kanadskega srčno-žilnega združenja (*angl.* Canadian Cardiovascular Society, CCS), ki jo prikazujemo v Tabeli 1.

Tabela 1. Stopnje angine pectoris glede na klasifikacijo Kanadskega srčno-žilnega združenja (CCS).

Stopnja CCS	Opis izraženosti angine pectoris	
I	angina pectoris pri večjem naporu	Bolečina se pojavi pri hitri, intenzivni aktivnosti (hitra hoja po stopnicah, tek).
II	angina pectoris pri zmernem naporu	Bolečina se pojavi pri zmerni hoji v klanec ali na mrazu.
III	angina pectoris pri manjšem naporu	Bolečina se pojavi pri hoji po ravnem ali po stopnicah do 1. nadstropja.
IV	angina pectoris v mirovanju	Bolečina se pojavlja v mirovanju.

Ob prisotnosti vseh opisanih značilnosti bolečine v prsnem košu govorimo o tipični angini pectoris. Kot atipično angino opisujemo bolečino v prsnem košu, ki ima le dve od opisanih

značilnosti. Če je prisotna le ena značilnost oziroma je bolečina povsem neznačilna, govorimo o neanginski prsni bolečini.

Posebno obravnavo zahteva t. i. nestabilna angina pectoris, saj gre zelo verjetno za akutni koronarni sindrom in je potrebno nujno ukrepanje. Nestabilna angina pectoris je tipična prsna bolečina, ki se pojavi v mirovanju in traja dalj časa (> 20 minut) ali je nastala na novo (v zadnjih dveh mesecih) s stopnjo CCS II/III ali gre za t. i. crescendo angino s stopnjevanjem jakosti v krajšem časovnem obdobju. Angine pectoris, ki se je pojavila na novo pri večjih telesnih obremenitvah (CCS I) in je trajala le krajši čas, praviloma ne obravnavamo kot nestabilno angino pectoris.

Poleg opredeljevanja simptomov koronarne bolezni so v anamnezi pomembni tudi podatki o morebitnih ishemičnih dogodkih v preteklosti, pridruženih srčno-žilnih ali drugih boleznih, prisotnosti dejavnikov tveganja za koronarno aterosklerozo in o predpisanem zdravljenju.

Klinični pregled. Čeprav klinični pregled praviloma ni diagnostičen za ishemijo miokarda, je pomemben za izključitev morebitnih drugih vzrokov bolečine v prsnem košu in za opredelitev pridruženih bolezni in stanj, ki vplivajo na ishemijo miokarda, kot so povišana telesna temperatura, anemija, arterijska hipertenzija, okvare srčnih zaklopk in aritmije. Iščemo znake ateroskleroze na drugih arterijskih povirjih (palpacija perifernih pulzov, avskultacija karotidnih in femoralnih arterij, gleženjski indeks), saj je ateroskleroza generaliziran belezenski proces.

Elektrokardiografija (EKG). Osnovna diagnostična preiskava pri bolnikih s sumom na ishemijo miokarda je 12-kanalni EKG, ki jo opravimo pri vseh bolnikih. Ob sumu na akutni koronarni sindrom je nujna v prvih desetih minutah po stiku z bolnikom. V posnetku EKG lahko zabeležimo znake ishemije miokarda z odkloni veznice ST ali s spremembami vala T. Posebej značilne so dinamične spremembe EKG z izrazitejšimi znaki ishemije miokarda med pojavom prsne bolečine. Pozorni smo tudi na prisotnost patoloških zobcev Q, kračnega bloka, atrioventrikularnih prevodnih motenj in tahiaritmij. Poudariti velja, da odkloni veznice ST med supraventrikularno aritmijo niso dokaz koronarne bolezni.

Laboratorijske preiskave krvi. Pri iskanju vzroka ishemije miokarda ter opredelitvi pridruženih bolezni in dejavnikov tveganja za koronarno bolezen si pomagamo tudi z laboratorijskimi preiskavami krvi. Pri vseh bolnikih določimo hemogram, vrednosti serumskih elektrolitov in retentov, lipidogram, krvni sladkor in glikirani hemoglobin. V primeru stopnjevanja simptomov ali nestabilne angine pectoris določimo serumsko koncentracijo troponina I ali troponina T. Lahko določimo tudi NT-proBNP, predvsem ob pridruženih dispneji.

Rentgensko slikanje prsnih organov. Pri večini bolnikov s koronarno boleznijo je rentgenogram pljuč in srca v mejah normale. Za preiskavo se odločimo ob atipični prezentaciji zaradi opredelitve morebitnih drugih vzrokov bolečine v prsnem košu ali v primeru spremljajočih simptomov in znakov srčnega popuščanja.

Ultrazvok srca. Pri bolnikih z ishemično boleznijo srca lahko z ultrazvokom ugotovimo področne motnje krčenja levega prekata in okrnjeno sistolično in/ali diastolično funkcijo levega prekata. Preiskava je v pomoč tudi pri izključevanju drugih vzrokov prsne bolečine (npr. disekcija aorte) in opredelitvi hkratnih bolezni srca (npr. okvare srčnih zaklopk). Opravimo jo pri vseh bolnikih s sumom na ishemično bolezen srca. Ugodno je, da vsaj orientacijski ultrazvok srca opravimo že pred pregledom pri specialistu kardiologu, res pa je, da je to le redko mogoče. Zato preiskava za zdaj ostaja predvsem v domeni specialistične kardiološke obravnave.

OCENA TVEGANJA IN NAPOTITEV K SPECIALISTU KARDIOLOGU

Na osnovi diagnostične obravnave ocenimo ogroženost bolnika. Najbolj so ogroženi bolniki s sumom na akutni koronarni sindrom. Če pri njih z EKG ugotovimo dvig veznice ST, gre za t. i. miokardni infarkt z elevacijo ST (STEMI). Takšnega bolnika moramo z urgentno ekipo prepepljati v bolnišnico s katetrskim laboratorijem, kjer lahko opravijo urgentno koronarografijo in perkutani poseg na koronarnih arterijah. V Sloveniji je na voljo neprekinjeno (tj. vse dni v letu, tudi ponoči) v UKC Ljubljana in v UKC Maribor. Pred napotitvijo na urgentno koronarografijo se moramo o indikaciji posvetovati z dežurno ekipo v centru, kamor bo bolnik poslan.

Če z EKG ne ugotovimo dviga veznice ST, posumimo na akutni koronarni sindrom brez elevacije ST (NSTEMI-AKS). Pod NSTEMI-AKS uvrščamo miokardni infarkt brez elevacije ST (NSTEMI) in nestabilno angino pectoris. Tudi ti bolniki imajo zelo visoko tveganje, če so hemodinamsko nestabilni, če so prisotni znaki kardiogenega šoka, če imajo maligne motnje srčnega ritma ali so utrpeli zastoj srca, če ugotavljamo mehanske zaplete ishemije miokarda ali če je prisotna ponavljajoča/vztrajajoča bolečina v prsnem košu. Po posvetu z dežurno ekipo navadno tudi takega bolnika napotimo na urgentno koronarografijo. Vse ostale bolnike s sumom na akutni koronarni sindrom napotimo v področni urgentni center, kamor jih pošljemo v spremstvu zdravnika.

Bolniki s kroničnim koronarnim sindromom ne potrebujejo nujne obravnave, stopnja nujnosti specialistične kardiološke obravnave pa je odvisna od ocenjene ogroženosti bolnika. Okvirna priporočila nujnosti obravnave bolnikov s sumom na koronarno bolezen na sekundarni ravni povzemamo v Tabeli 2.

Tabela 2. Stopnje nujnosti in priporočeni postopki/preiskave pred napotitvijo bolnika s sumom na ishemično bolezen srca na sekundarno raven.

KAJ	ZAKAJ	KDAJ	KAM	KAKO, S ČIM
STEMI	urgentno zdravljenje	takoj (nujno)	katetrski laboratorij	spremstvo zdravnika, priložen EKG
NSTEME-AKS z zelo visokim tveganjem	urgentno zdravljenje	takoj (nujno)	katetrski laboratorij	spremstvo zdravnika, priložen EKG
NSTEME-AKS z visokim/zmernim tveganjem	diagnosticiranje in zdravljenje	takoj (nujno)	urgentni center	spremstvo zdravnika, priložen EKG
huda in nepojasnjena prsna bolečina	diagnosticiranje in zdravljenje	takoj (nujno)	urgentni center	spremstvo zdravnika, priložen EKG
angina pectoris pri večjem ali zmernem naporu (CCS I in CCS II)	diagnosticiranje in zdravljenje	hitro	kardiološka ambulanta	izvidi opravljenih preiskav
angina pectoris pri manjšem naporu (CCS III)	diagnosticiranje in zdravljenje	zelo hitro	kardiološka ambulanta	izvidi opravljenih preiskav

Pri bolnikih z znano koronarno boleznijo so potrebni kontrolni pregledi v specialistični kardiološki ambulanti za oceno srčno-žilnega tveganja, opredelitev srčne funkcije in presojo glede potrebe po dodatnih revaskularizacijskih posegih. Bolj ogroženi so bolniki v prvem letu po prebolelem akutnem koronarnem sindromu ali po revaskularizaciji miokarda. Zato načrtujemo kontrolni pregled 3–6 mesecev po dogodku. Po enem letu od akutnega koronarnega sindroma ali revaskularizacije miokarda so potrebni kontrolni pregledi enkrat na leto, pri stabilnih bolnikih brez simptomov lahko enkrat na dve leti. Okvirna priporočila glede nujnosti

obravnavne bolnikov z znano koronarno boleznijo na sekundarni ravni povzemamo v Tabeli 3.

Tabela 3. Stopnje nujnosti in priporočeni postopki/preiskave pred napotitvijo bolnika z znano koronarno boleznijo na sekundarno raven.

KAJ	ZAKAJ	KDAJ	KAM	KAKO, S ČIM
< 1 leto po prebolelem AKS ali revaskularizaciji miokarda	diagnosticiranje, prilagoditev zdravljenja	hitro	kardiološka ambulanta	dokumentacija o predhodnih kardioloških obravnavah in zdravljenju
> 1 leto po prebolelem AKS ali revaskularizaciji miokarda	diagnosticiranje, prilagoditev zdravljenja	redno	kardiološka ambulanta	dokumentacija o morebitnih dodatnih obravnavah

LITERATURA

1. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2023; 44:3720–826.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020;41:407–77.

NAPOTITEV K INTERNISTU KARDIOLOGU: BOLEZNI SRČNIH ZAKLOPK

REFERRAL TO INTERNIST – CARDIOLOGIST: VALVULAR HEART DISEASE

KATJA PROKŠELJ^{1,2}, MATJAŽ BUNC¹

IZVLEČEK

S staranjem prebivalstva so bolezni srčnih zaklopk vse bolj pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti. Najpogostejši vzrok bolezni srčnih zaklopk v razvitem svetu so degenerativne spremembe. Največkrat okvare zaklopk nastajajo počasi, zato lahko bolezen prepoznamo, še preden je zdravljenje nujno. Redko so okvare zaklopk akutne in zahtevajo takojšnjo bolnišnično obravnavo. V prispevku povzemamo najpogostejše bolezni srčnih zaklopk in glede na veljavne smernice priporočamo stopnjo nujnosti obravnave za različna stanja okvar zaklopk.

Ključne besede: bolezni srčnih zaklopk, aortna stenoza, aortna regurgitacija, mitralna regurgitacija, mitralna stenoza, trikuspidalna regurgitacija, umetne zaklopke, zdravljenje.

ABSTRACT

With the aging population, valvular heart disease has become an important cause of morbidity and mortality worldwide. The most common cause of valvular heart disease in developed countries is degenerative valve disease. In most cases, heart valve disease progresses slowly, therefore the patients can be diagnosed before treatment is urgent. Rarely, heart valve disease develops acutely and requires urgent hospitalization and treatment. The article summarizes the most common heart valve diseases and their management according to the latest guidelines.

Keywords: valvular heart disease, aortic stenosis, aortic regurgitation, mitral regurgitation, mitral stenosis, tricuspid regurgitation, prosthetic valves, treatment.

UVOD

Bolezni srčni zaklopk so pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti v svetu (1). Najpogostejši vzrok okvar srčnih zaklopk v razvitem svetu so degenerativne spremembe, njihova pogostost pa s staranjem prebivalstva populacije strmo narašča (2,3). Redkeje se srečujemo s prirojenimi okvarami srčnih zaklopk, od katerih je najpogostejša bikuspidna aortna zaklopka. V nerazvitih državah so na prvem mestu še vedno revmatske okvare srčnih zaklopk, ki so pri nas dandanes zelo redke, saj smo z uspešnim antibiotičnim zdravljenjem streptokoknih okužb zmanjšali pojavnost revmatskih bolezni.

KLINIČNA SLIKA

Okvare srčnih zaklopk navadno nastajajo počasi. Bolniki sprva nimajo nikakršnih simptomov. Z napredovanjem stopnje okvare zaklopk se pričenejo pojavljati simptomi, najprej slabša telesna zmogljivost in dispneja ob naporu. Pojav prsne bolečine, sinkope in srčnega popuščanja kaže na napredovalo stanje in zahteva čimprejšnje ukrepanje. Bolnike moramo napotiti v urgentno internistično ambulanto in sprejeti v bolnišnico.

Neredko bolezen odkrijemo v brezsimptomnem obdobju na podlagi kliničnega pregleda, ki razkrije za posamezno okvaro značilen šum. Če bolnika napotimo h kardiologu že v tem obdobju, ga bomo ob dolgoročnem spremljanju pravočasno napotili na menjavo zaklopke, ko bo indicirana.

Akutno nastala okvara zaklopke je običajno posledica akutnega dogajanja (npr. infekcijski endokarditis, ruptura horde ali papilarne mišice, disekcija aorte) in je nujno stanje. Bolniki so pogosto hemodinamično nestabilni in imajo znake akutnega srčnega popuščanja, zato jih moramo nemudoma napotiti v urgentno internistično ambulanto in sprejeti v bolnišnico.

DIAGNOSTICIRANJE BOLEZNI SRČNIH ZAKLOPK

Pri bolniku s kliničnim sumom na bolezen srčnih zaklopk lahko na podlagi kliničnega pregleda in značilnega šuma opredelimo, katera srčna zaklopka je okvarjena. Bolezen srčnih zaklopk potrdimo z ultrazvočno preiskavo srca, s katero opredelimo stopnjo okvare in posledice na ostalih delih srca (4). Z določitvijo vrednosti natriuretičnega peptida NT-proBNP, ki je kazalnik srčnega popuščanja, lahko opredelimo, kateri bolniki so bolj ogroženi in imajo večje tveganje za slabši izid (5). Pri brezsimptomnih bolnikih opravimo tudi obremenitveno testiranje, ki razkrije bolnike s simptomi ob obremenitvi in pomaga pri oceni tveganja. Obremenitveno testiranje je posebej pomembno pri brezsimptomnih bolnikih s hudo aortno stenozo (6).

OBRAVNAVA POSAMEZNIH BOLEZNI SRČNIH ZAKLOPK

Aortna stenoza

Aortna stenoza je najpogostejša bolezen srčnih zaklopk v razvitem svetu, njena pogostost pa zaradi staranja prebivalstva hitro narašča (2). Etiološko je najpogostejše degenerativna. Bolezen običajno napreduje počasi, simptomi pa se najpogostejše pojavijo pri starostnikih, ko zožitev zaklopke napreduje do hude stopnje. Bolniki z bikuspidno aortno zaklopko imajo lahko simptome že bistveno prej.

Običajno je prvi simptom aortne stenoze težka sapa. Sinkopa in znaki srčnega popuščanja napovedujejo napredovalo stanje. Bolnike spremljamo klinično. Za oceno napredovanja stenoze moramo opraviti ultrazvočno preiskavo (UZ) srca, s katero opredelimo stopnjo stenoze (blaga, zmerna ali huda) in posledice na srcu (delovanje levega prekata, pljučna hipertenzija, prizadetost aorte) (4).

Bolnike, pri katerih klinično ugotovimo aortno stenozo, a nimajo težav, napotimo na redni pregled h kardiologu. Bolniki, pri katerih se je stanje poslabšalo, potrebujejo hitro obravnavo. Bolnike z znaki srčnega popuščanja, prsno bolečino ali sinkopo je potrebno obravnavati takoj, zato je nujna napotitev v urgentno internistično ambulanto pristojne bolnišnice.

Menjava aortne zaklopke, ki je lahko kirurška ali perkutana, je indicirana pri simptomatskih bolnikih s hudo aortno stenozo in pri brezsimptomnih bolnikih, ki imajo iztisni delež levega prekata < 50 % ali razvijejo simptome pri obremenitvenem testiranju.

Brezsimptomne bolnike s hudo aortno stenozo spremljamo na 6 mesecev, bolnike z zmerno aortno stenozo sledimo letno, mlajše bolnike z blago aortno stenozo in brez pomembnih kalcinacij zaklopke pa na 2–3 leta.

Aortna regurgitacija

Aortna regurgitacija je lahko primarna (posledica bolezni aortnih kuspisov) ali sekundarna (posledica bolezni aorte). Etiološko je najpogostejše degenerativna, lahko pa je posledica infekcijskega endokarditisa ali revmatske bolezni. Pri bolnikih z aortopatijami (Marfanov sindrom in druge vezivnotkivne bolezni, bikuspidna aortna zaklopka) je lahko aortna regurgitacija posledica razširitve začetnega dela aorte.

Aortna regurgitacija je običajno kronična, akutno pa lahko nastane zaradi infekcijskega endokarditisa ali disekcije aorte. Stanje je nujno in zahteva takojšnjo napotitev v urgentno internistično ambulanto.

Kirurška menjava aortne zaklopke je indicirana pri simptomatskih bolnikih s hudo aortno regurgitacijo in pri brezsimptomnih bolnikih z okvaro levega prekata (iztisni delež levega prekata < 50 % ali končni sistolični premer > 50 mm) (4). Upoštevamo tudi premer navzgornje aorte.

Brezsimptomne bolnike s hudo regurgitacijo sledimo enkrat na leto. Ob prvi diagnozi ali ko se iztisni delež in/ali premer levega prekata približujeta meji za kirurški poseg, bolnike sledimo na 3–6 mesecev. Bolniki z blago in zmerno aortno regurgitacijo potrebujejo kardiološki pregled enkrat letno, ehokardiografijo pa ponovimo vsako drugo leto.

Pri bolnikih z razširjeno ascendentno aorto (> 40 mm) opravimo tudi dodatno slikanje aorte (CT ali MR).

Mitralna regurgitacija

Mitralna regurgitacija je druga najpogostejša okvara zaklopk v Evropi (2). Mitralna zaklopka je lahko primarna (organska – posledica bolezni mitralnega aparata) ali sekundarna (funkcijska – posledica bolezni levega prekata ali levega preddvora) (4).

Pri bolnikih s hudo primarno mitralno regurgitacijo je indicirana poprava ali menjava mitralne zaklopke, ko imajo simptome, in pri brezsimptomnih bolnikih z okvaro levega prekata, atrijsko fibrilacijo ali pljučno hipertenzijo (4).

Pri bolnikih s hudo sekundarno mitralno regurgitacijo, ki imajo simptome kljub optimalnem zdravljenju z zdravili, srčni tim odloči o kirurškem ali perkutanem posegu (4).

Brezsimptomne bolnike s hudo primarno mitralno regurgitacijo in z normalno funkcijo levega prekata sledimo na 6 mesecev, tiste z zmerno regurgitacijo pa letno. Pri slednjih UZ srca ponavljamo na 1–2 leti (4).

Akutna mitralna regurgitacija je običajno posledica rupture horde, rupture papilarne mišice ali perforacije lističa mitralne zaklopke. Običajno se kaže kot hudo levostransko srčno popuščanje s pljučnim edemom ali kardiogenim šokom. Stanje je nujno in zahteva takojšnjo napotitev v urgentno internistično ambulanto (4).

Mitralna stenoza

Mitralna stenoza je običajno posledica revmatske okvare mitralne zaklopke in je danes v razvitem svetu izjemno redka. Redkeje je mitralna stenoza posledica degenerativnih sprememb. Okvara zaklopke napreduje počasi. Brezsimptomni bolniki s hemodinamično pomembno

mitralno stenozo potrebujejo kontrole enkrat letno, tisti z nepomembno stenozo pa na 2–3 leta (4). Pojav atrijske fibrilacije s tahikardnim odgovorom prekatov lahko poslabša hemodinamično stanje bolnika in zahteva nujno obravnavo, saj lahko vodi v nastanek pljučnega edema.

Trikuspidalna regurgitacija

Trikuspidalna regurgitacija je najpogostejše sekundarna in nastane zaradi razširitve desnih srčnih votlin, običajno kot posledica bolezni leve strani srca (4). Primarna trikuspidalna regurgitacija je redka in je lahko posledica infekcijskega endokarditisa, revmatske bolezni srca ali karcinoida, lahko pa je prirojena. Indikacija za menjavo ali popravo trikuspidalne zaklopke je simptomatska huda trikuspidalna regurgitacija, pri brezsimptomnih bolnikih pa hkratna prizadetost desnega prekata. Bolnike moramo s stopnjo nujnosti redno napotiti v terciarno ustanovo za oceno potrebe po zdravljenju.

Umetne zaklopke

Umetne zaklopke so lahko mehanske ali biološke, slednje so lahko vstavljene kirurško ali perkutano. Vsi bolniki z umetnimi zaklopkami potrebujejo doživljenjsko spremljanje delovanja umetne zaklopke in prekata (5). Prvi pregled po menjavi zaklopke opravimo 6 mesecev po posegu in obsega klinični pregled in ehokardiografijo (4). Prvi pregled je izhodišče za primerjavo stanja ob naslednjih kontrolnih pregledih. Bolnike spremljamo enkrat letno s kliničnim pregledom, v primeru poslabšanja pa čimprej ob pojavu simptomov. Takrat opravimo tudi UZ za oceno morebitnega poslabšanja delovanja umetne zaklopke. Sum na infekcijski endokarditis ali nenadno poslabšanje stanja, ki kaže na moteno delovanje umetne zaklopke (akutna regurgitacija ali obstrukcija) sta nujni stanji, ki zahtevata takojšnje obravnavo.

Tabela 1. Stopnja nujnosti in zahtevane preiskave pred napotitvijo bolnika na specialistično obravnavo k internistu kardiologu.

Klinično stanje	Kdaj je potrebna napotitev na specialistično raven obravnave?	Stopnja nujnosti (v kolikšnem času)	Bolnika napotimo (kam)	Dokumenti/izvidi, ki naj jih ima bolnik s seboj ob napotitvi
akutno srčno popuščanje, hemodinamsko nestabilen bolnik, sinkopa, prsna bolečina, atrijska fibrilacija	takoj	nujno	urgentna internistična ambulanta	klinični podatki, napotnica
sum na IE	takoj	nujno	urgentna internistična ali infekcijska ambulanta	klinični podatki in laboratorijski izvidi, napotnica
disfunkcija umetne zaklopke	takoj	nujno	urgentna internistična ambulanta	klinični podatki, napotnica
poslabšanje stanja brez hemodinamske prizadetosti	zelo hitro	do 14 dni	kardiološka ambulanta	klinični podatki in laboratorijski izvidi, napotnica
brezsimptomna huda bolezen srčnih zaklopk	redno	do 6 mesecev (po navodilu specialista)	kardiološka ambulanta	klinični podatki, napotnica
zmerna bolezen srčnih zaklopk	redno	6–12 mesecev (po navodilu specialista)	kardiološka ambulanta	klinični podatki, napotnica
blaga bolezen srčnih zaklopk	redno	1–3 leta (po navodilu specialista)	kardiološka ambulanta	klinični podatki, napotnica
umetne zaklopke (kirurško/perkutano)	redno	letno (po navodilu specialista)	kardiološka ambulanta	klinični podatki, napotnica

Legenda: IE – infekcijski endokarditis.

ZAKLJUČEK

Pravočasno zdravljenje bolezni srčnih zaklopk izboljšuje preživetje in napoved izida bolnikov. Bolezni srčnih zaklopk so večinoma kronične in napredujejo počasi. Z rednim sledenjem lahko preprečimo neželena poslabšanja in bolnike napotimo na poseg ob optimalnem času. Akutne bolezni srčnih zaklopk so večinoma nujna stanja in zahtevajo čimprejšnje zdravljenje.

LITERATURA

1. Coffey S, Roberts-Thomson R, Brown A, Carapetis J, Chen M, Enriquez-Sarano M, et al. Global epidemiology of valvular heart disease. *Nat Rev Cardiol* 2021;18:853–64.
2. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003;24:1231–43.
3. Santangelo G, Bursi F, Faggiano A, Moscardelli S, Simeoli PS, Guazzi M, et al. The Global Burden of Valvular Heart Disease: From Clinical Epidemiology to Management. *J Clin Med* 2023;12:2178–98.
4. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2022;43:561–632.
5. Bergler-Klein J, Klačar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation* 2004;109:2302–8.
6. Marechaux S, Hachicha Z, Bellouin A, Dumesnil JG, Meimoun P, Pasquet A, et al. Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2010;31:1390–7.
7. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, Edvardsen T, Delgado V, Dulgheru R, et al. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:589–90.

NAPOTITEV K INTERNISTU KARDIOLOGU – SRČNO POPUŠČANJE

REFERRAL TO INTERNIST – CARDIOLOGIST: HEART FAILURE

GREGOR POGLAJEN

IZVLEČEK

Kronično srčno popuščanje je klinični sindrom, ki je lahko posledica različnih bolezni. Glede na populacijske raziskave je prisotno pri 1–2 % splošne populacije, pri starostnikih (> 65 let) pa ta delež presega 10 %. Srčno popuščanje je edina srčno-žilna bolezen, katere pogostost se iz leta v leto povečuje. Pomembno je, da bolnike s srčnim popuščanjem pravočasno prepoznamo ter jih diagnostično opredelimo in zdravimo. V prispevku povzemamo algoritem diagnostične obravnave srčnega popuščanja in opisujemo okvirno pot bolnika s srčnim popuščanjem glede na stopnjo bolezni.

Ključne besede: srčno popuščanje, napotitev, ambulantna

ABSTRACT

Chronic heart failure is a common clinical syndrome, present in 1-2% of the general population, and in over 10% of the elderly (>65 years). Heart failure is the only cardiovascular disease with increasing incidence. As timely disease recognition impacts patient outcomes it is important that heart failure patients are promptly recognized, diagnosed and treated. This article summarizes diagnostic heart failure algorithm and outlines the patient management and referral strategies according to the stage of the disease.

Keywords: heart failure, referral, outpatient

UVOD

Kronično srčno popuščanje je bolezensko stanje, pri katerem okvarjeno srce ob normalnih polnilnih tlakih ne zmore črpati dovolj krvi, da bi zadostilo presnovnim potrebam ostalih organov in tkiv (1). Gre za klinični sindrom, ki je lahko posledica različnih bolezni. Največkrat do srčnega popuščanja pride zaradi intrinzične bolezni srčne mišice (kardiomiopatije) ali zaradi posledic akutnega miokardnega infarkta. Ostali vzroki srčnega popuščanja so bistveno manj pogosti (Tabela 1) (2).

Tabela 1. Vzroki srčnega popuščanja.

Pogosti vzroki srčnega popuščanja	Manj pogosti vzroki srčnega popuščanja
koronarna bolezen	okužbe
arterijska hipertenzija	bolezni perikarda
bolezni srčnih zaklopk	kardiotoksične snovi (zdravila, alkohol)
	vezivnotkivne bolezni
	presnovne motnje
	aritmije
	idiopatska dilatativna kardiomiopatija
	prirojene srčne hibe

Rezultati populacijskih raziskav kažejo, da je srčno popuščanje prisotno pri 1–2 % splošne populacije, pri starostnikih (> 65 let) pa ta delež presega 10 %. Srčno popuščanje je edina srčno-žilna bolezen, katere pogostost se iz leta v leto povečuje. Pojavnost (incidenca) srčnega popuščanja se namreč vsako leto poveča za približno 2 %. Po nekaterih napovedih naj bi delež starostnikov s srčnim popuščanjem do leta 2040 presegel 20 % (3).

PATOGENEZA

Vzrok srčnega popuščanja so bolezni srca, ki prizadenejo njegovo črpalno (sistolično) funkcijo ali polnjenje srca v fazi diastole (diastolično funkcijo).

Okvara črpalne funkcije srca vodi v aktiviranje kroničnih kompenzatornih mehanizmov, ki privedejo do značilnih hemodinamskih sprememb (povišani polnilni tlaki) in do nevrohormonske aktivacije (aktivirata se renin-angiotenzin-aldosteronski sistem in adrenergični sistem). Povišani polnilni tlaki in hipertrofija srčne mišice popuščajočemu miokardu omogočijo, da v skladu s Frank-Starlingovim zakonom sprva še vzdržuje ustrezen minutni srčni iztis. Pri napredovanju srčnega popuščanja ima ključno vlogo nevrohormonska aktivacija in z njo povezano preoblikovanje levega prekata (4). Nevrohormonska kompenzatorna aktivacija je namreč zaradi trajno spremenjenih hemodinamskih pogojev, do katerih pride pri srčnem popuščanju, preveč izražena in predstavlja dolgoročno dodatno obremenitev za srce, kar vodi v slabšanje črpalne funkcije. Povečana volumna in tlačna obremenitev srčne mišice ter vpliv hormonov in vnetnih citokinov povzročijo spremembe miocitov in razrast veziva v srčni mišici, prekat pa se postopno preoblikuje in razširi (4). Srčna mišica tako še dodatno oslabi, kar vodi v stopnjevano aktiviranje nevrohormonskega sistema in pozitivna povratna zanka je tako sklenjena.

KLINIČNA SLIKA

Simptomi in znaki srčnega popuščanja so posledica zmanjšanega minutnega srčnega iztisa in s tem zmanjšane prekrvitve organov ter pljučne in/ali sistemske kongestije. Najpomembnejši simptomi so dispneja ob naporu, paroksizmalna nočna dispneja, ortopneja, utrujenost, zmanjšana telesna zmogljivost ter otekanje in nikturija. Najbolj občutljiv simptom srčnega popuščanja je ortopneja.

Glede na bolnikove težave razlikujemo več stopenj srčnega popuščanja (Tabela 2).

Tabela 2. Opredelitev simptomov srčnega popuščanja po lestvici NYHA*.

NYHA razred I	Brez omejitev telesne dejavnosti. Normalni telesni napor ne povzročajo čezmerne utrujenosti ali težav z dihanjem. V mirovanju ni težav.
NYHA razred II	Blaga omejitev telesne dejavnosti. Normalni telesni napor povzročajo čezmerno zadihanost in utrujenost. V mirovanju ni težav.
NYHA razred III	Pomembna omejitev telesne dejavnosti. Že minimalni napor povzročajo hitro utrujenost in čezmerno zadihanost. V mirovanju ni težav.
NYHA razred IV	Težave z dihanjem se pojavljajo že v mirovanju in se okrepijo že pri minimalni telesni dejavnosti.

Opomba: *NYHA – Njujorško združenje za srce (angl. New York Heart Association).

Najpomembnejši znaki srčnega popuščanja so obojestranski bazalni poki nad pljuči, čezmerno polnjenje vratne vene, tretji ton, tahikardija, vtisljive oteklinae nog, hladni udi in periferna cianoza ter povečana jetra in acites (Tabela 3). Če sta navedenim simptomom in znakom pridruženi še motnja zavesti in/ali oligonurija oz. anurija, gre lahko pri bolniku s srčnim popuščanjem tudi za nastajajoč kardiogeni šok.

Tabela 3. Kazalniki kongestije in slabe perfuzije pri bolniku s srčnim popuščanjem.

Kazalniki kongestije	Kazalniki slabe perfuzije
ortopneja	nizek pulzni tlak (Psist-Pdiast)/Psist < 0,25
povišan CVP	hladni udi
periferni edemi	centralni znaki nizkega minutnega volumna
ascites	hipotenzija ob zdravljenju z zaviralci ACE
inspiratorni poki	hiponatremija
poudarjen tretji ton	poslabšanje ledvične funkcije

Legenda: CVP – centralni venski tlak (angl. central venous pressure)

DIAGNOSTICIRANJE SRČNEGA POPUŠČANJA

Diagnosticiranje srčnega popuščanja temelji na klinični sliki in objektivnem dokazu sistolične in/ali diastolične disfunkcije miokarda. Ob sumu na srčno popuščanje je vedno potrebno nadaljnje diagnosticiranje. Potrditi moramo klinični sum, opredeliti etiologijo srčne bolezni ter patofiziološki vzrok srčnega popuščanja in njegovo stopnjo, morebitne sprožilne dejavnike in pridružene bolezni ter bolniku ponuditi načrt nadaljnje oskrbe in zdravljenja. Praviloma bolnik s sumom na srčno popuščanje najprej pride v stik z družinskim ali urgentnim zdravnikom, ki sum z ustrežno zastavljenim temeljnim diagnosticiranjem srčnega popuščanja potrdi ali ovrže ter bolnika nato napoti na kardiološko obravnavo.

K osnovnemu diagnosticiranju srčnega popuščanja sodijo anamneza, telesni pregled, laboratorijske preiskave z določitvijo natriuretičnih peptidov (NT-proBNP), elektrokardiografija (EKG) in rentgensko slikanje prsnega koša, temeljna preiskava pri bolnikih s sumom na srčno popuščanje pa je ultrazvočna preiskava (UZ) srca. Večino teh preiskav lahko opravimo že v ambulantni družinskega zdravnika, s čimer pomembno skrajšamo čas do postavitve ustrezne diagnoze in začetka zdravljenja, kar je pri bolnikih s srčnim popuščanjem prognostično zelo pomembno.

Laboratorijske preiskave vključujejo določitev hemograma, elektrolitov, dušičnih retenov, jetrnih testov, testov strjevanja krvi, vključno s plinsko analizo arterijske krvi in določitvijo natriuretičnih peptidov (NT-proBNP). Te preiskave lahko pokažejo znake zmanjšane

minutnega volumna ali dehidracije (zvišane vrednosti dušičnih retentov), nekatere sprožilne dejavnike (anemija) in nekatere relativne kontraindikacije za zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ledvična insuficienca, hiperkalemija). NT-proBNP se sprošča zlasti iz miokarda ob povečanju polnilnih tlakov. Povečana koncentracija v krvi je zelo občutljiva na srčno popuščanje, normalne vrednosti pa imajo pomembno negativno napovedno vrednost, zato je smiselno, da preiskavo opravimo čim prej, po možnosti že v urgentni ambulanti oz. v ambulanti družinskega zdravnika (5,6).

Elektrokardiografija pri bolnikih s srčnim popuščanjem lahko pomaga pri opredelitvi etiologije (znaki prebolelega miokardnega infarkta, znaki hipertrofije, motnje srčnega ritma) in napovedi izida srčnega popuščanja (slabša napoved izida pri širšem kompleksu QRS in podaljšanem intervalu QT). Čeprav specifičnih sprememb za srčno popuščanje v elektrokardiogramu ni, s povsem normalnim elektrokardiogram z veliko verjetnostjo izključimo srčno popuščanje.

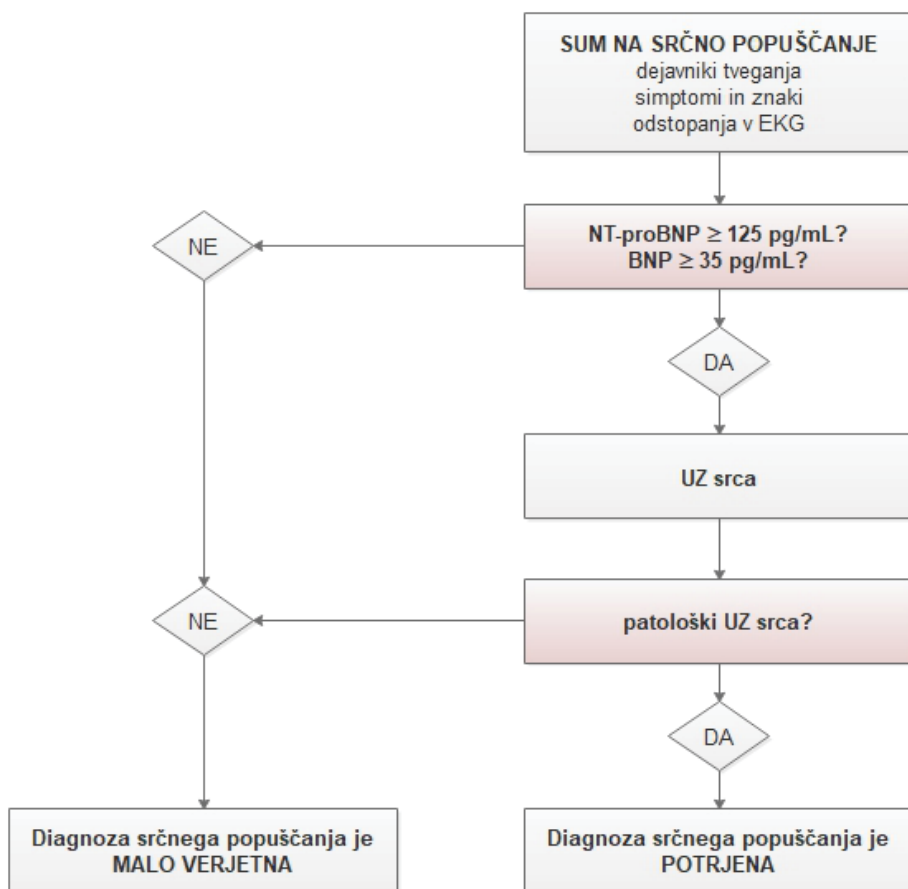
Rentgensko slikanje prsnega koša pri večini bolnikov s srčnim popuščanjem pokaže znake povečanega pljučnega zagozditvenega tlaka (redistribucija pretoka, poudarjen intersticij, Kerleyjeve linije A in B, ob poslabšanju intersticijski ali alveolni edem). Pri bolnikih s sistolično disfunkcijo je skoraj vedno povečana senca srca, prisoten pa je lahko tudi obojestranski plevralni izliv.

Ultrazvočna preiskava srca je ključna preiskava, s katero lahko v večini primerov potrdimo ali ovržemo sum na srčno popuščanje. Z ultrazvočno preiskavo tudi ocenimo stopnjo prizadetosti srčne funkcije, ugotovljamo etiologijo bolezni (ishemična bolezen srca, hipertonično srce, napake zaklopk, prirojene hibe), razlikujemo med sistolično in diastolično disfunkcijo miokarda ter bolnika uvrstimo v eno izmed kategorij srčnega popuščanja (HFrEF, HFmrEF ali HFpEF) (2,3,7).

Invazivne preiskave so pomemben del diagnostične obdelave predvsem pri bolnikih z napredovalo stopnjo srčnega popuščanja, saj nam nudijo dodatne informacije o etiologiji srčnega popuščanja in o napovedi izida, hkrati pa so nujni del obravnave bolnika pred predvidenimi revaskularizacijskimi ali drugimi invazivnimi nefarmakološkimi posegi. Invazivno diagnosticiranje v sklopu srčnega popuščanja vedno izvajamo na sekundarni ali terciarni ravni, saj je pogosto izhodišče nadaljnjih kompleksnih oblik zdravljenja srčnega popuščanja (revaskularizacijski posegi, poprave zaklopk, presaditev srca, mehanska cirkulatorna podpora). Med pomembnejše invazivne preiskave sodijo koronarna angiografija, desnostranska kateterizacija srca in biopsija miokarda (8).

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Sum na srčno popuščanje lahko v večini primerov potrdimo ali ovržemo s pomočjo algoritma, ki vključuje zgoraj opisane preiskave (Slika 1). Pri diferencialni diagnozi moramo biti pozorni predvsem na bolezni pljuč, ki se lahko kažejo s podobnimi simptomi in znaki.



Slika 1. Diagnostični algoritem pri sumu na srčno popuščanje.

ZDRAVLJENJE

Načini zdravljenja srčnega popuščanja so neposredno povezani s stopnjo napredovanja bolezni. Pri blažji obliki bolezni zadoščajo nefarmakološki ukrepi in zdravljenje z zdravili, pri napredovalem srčnem popuščanju pa pridejo v poštev tudi invazivne in kirurške metode zdravljenja. Dolgoročna uspešnost zdravljenja temelji na hkratnem simptomatskem zdravljenju in zdravljenju vzroka srčnega popuščanja (revaskularizacija srčne mišice, zdravljenje arterijske hipertenzije, zamenjava ali poprava zaklopke, poprava prirojene hibe) ter zavori čezmernega nevrohormonalnega odgovora in preprečevanju sprožilnih dejavnikov, ki bi utegnili povzročiti epizode akutnega poslabšanja.

Nefarmakološki ukrepi

Bolniki morajo omejiti vnos soli (2–3 g na dan) in tekočine. Priporočljivo je zmanjšanje telesne teže (pri bolnikih z ITM > 30) ter prenehanje kajenja in čezmernega uživanja alkohola (9,10). Koristna je tudi nadzorovana telesna vadba, ki lahko pomembno izboljša telesno zmogljivost (11).

Zdravljenje z zdravili

Z zdravili želimo v čim večji meri zmanjšati simptome srčnega popuščanja in pogostost poslabšanj ter bolnikom podaljšati življenje. Pri zdravljenju srčnega popuščanja kot progno-
stično zdravljenje uporabljamo neprilizinske zaviralce (*angl.* angiotensin receptor/neprilysin
inhibitor, ARNI) ali zaviralce angiotenzinske konvertaze (*angl.* angiotensin converting
enzyme, ACE), zaviralce angiotenzinskih (AT) receptorjev, blokatorje beta, zaviralce aldoste-
rona ter zaviralce SGLT2 (*angl.* sodium-glucose-transporter 2). Diuretike, nitrate in digitalis
uporabljamo zlasti za obvladovanje simptomov srčnega popuščanja.

Z uvajanjem nefarmakoloških in farmakoloških ukrepov lahko ob utemeljenem sumu na
srčno popuščanje (klinična slika in zvišane vrednosti natriuretičnih peptidov) začnemo že
v ambulantni družinskega zdravnika. Za uvajanje zdravljenja ni potrebno čakati na pregled v
kardiološki ambulanti.

KDAJ NAPOTITI BOLNIKA S SRČNIM POPUŠČANJEM NA NADALJNO OBRAVNAVO IN KAM?

Novoodkrito srčno popuščanje

Načeloma velja, da moramo bolnika, pri katerem smo s preiskavami utemeljili sum na srčno
popuščanje, napotiti na nadaljnjo kardiološko obravnavo zaradi dodatnega diagnosticiranja
etiologije srčnega popuščanja in optimizacije medikamentoznega in nemedikamentoznega
zdravljenja.

V Tabeli 4 povzemamo časovne okvire napotitev bolnika z novoodkritim srčnim popuščanjem
glede na izražene simptome/stopnjo bolezni.

Tabela 4. Napotitev bolnika z novoodkritim srčnim popuščanjem.

Vrsta/stopnja srčnega popuščanja	Časovni okvir	Tarčna ambulanta	Obseg obravnave na primarni ravni
akutno srčno popuščanje, hemodinamsko nestabilen bolnik	takoj	urgentna internistična ambulanta	anamneza, telesni pregled, EKG, osnovne laboratorijske preiskave
NYHA IV	takoj	urgentna internistična ambulanta	anamneza, telesni pregled, EKG, osnovne laboratorijske preiskave
NYHA III	do 4 tedne	kardiološka ambulanta	anamneza, telesni pregled, EKG, laboratorijske preiskave z določitvijo NT-proBNP, RTG pc, ev. UZ srca
NYHA < III	3–6 mesecev	kardiološka ambulanta	anamneza, telesni pregled, EKG, laboratorijske preiskave z določitvijo NT-proBNP, RTG pc, UZ srca

Legenda: EKG – elektrokardiografija, RTG – rentgensko slikanje prsnega koša, UZ – ultrazvočna preiskava srca,
NT-proBNP – N-terminalni prohormon natriuretičnega možganskega peptida.

Znano kronično srčno popuščanje

Bolnika z znanim kroničnim srčnim popuščanjem vodi primarno kardiolog ob sodelovanju
družinskega zdravnika. Pri stabilnem bolniku z malo simptomi, stabilnim UZ izvidom srca ter
vedenim in stitiranim zdravljenjem srčnega popuščanja so pregledi v kardiološki ambu-
lanti potrebni na 1–2 leti. Morebitna blaga poslabšanja lahko s prilagoditvijo zdravljenja
obvlada osebni zdravnik, zato napotitev na izredni kontrolni pregled v kardiološko ambulanto
ni potrebna.

Bolniki z bolj izrazitimi simptomi srčnega popuščanja, ki vztrajajo kljub uvedbi in titriranju zdravljenja, bolniki, ki prenašajo samo začetne odmerke zdravil za srčno popuščanje, in bolniki s pogostimi poslabšanji srčnega popuščanja potrebujejo bolj pogosto spremljanje pri kardiologu (na 3–6 mesecev).

Pri njih moramo razmisliti tudi o naprednih možnostih zdravljenja srčnega popuščanja, kot sta presaditev srca in dolgotrajna mehanska cirkulatorna podpora. Ker tovrstno obravnavo izvaja le Program za napredovalo srčno popuščanje in transplantacije srca, UKC Ljubljana, moramo bolnike z napredovalim srčnim popuščanjem, ki so kandidati za tovrstno zdravljenje (starost < 70 let, odsotnost aktivne rakave bolezni), napotiti v ambulantno za napredovalo srčno popuščanje (Kardiološka ambulanta, Poliklinika, UKC Ljubljana).

Bolnika s srčnim popuščanjem v terminalni fazi lahko družinski zdravnik vključi tudi v paliativno oskrbo.

ZAKLJUČEK

Čeprav se je preživetje bolnikov s srčnim popuščanjem v zadnjih letih bistveno izboljšalo, smrtnost ostaja zelo visoka, saj 5 let po odkritju srčnega popuščanja preživi manj kot polovica bolnikov. Umrljivost v III. funkcionalnem razredu po klasifikaciji NYHA je 15–20 % na leto, v IV. funkcionalnem razredu pa več kot 50 % na leto. Ker gre za bolezen z neugodno napovedjo izida, je pomembno, da bolnike s srčnim popuščanjem prepoznamo zgodaj, jih obravnavamo interdisciplinarno in intenzivno zdravimo z vsemi razpoložljivimi medikamentoznimi in invazivnimi metodami zdravljenja.

LITERATURA

1. Adams KF, Zannad F. Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. *Am Heart J* 1998;135:S204–15.
2. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:e–e90.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2022;24:4–131.
4. Mansur SJ, Hage FG, Oparil S. Have the renin-angiotensin-aldosterone system perturbations in cardiovascular disease been exhausted? *Curr Cardiol Rep* 2010;12:450–63.
5. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1733–9.
6. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126–30.
7. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539–50.
8. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:3076–93.
9. Anker SD, Negassa A, Coats AJ, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, Yusuf S. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet* 2003;361:1077–83.
10. Nicolas JM, Fernandez-Sola J, Estruch R, Pare JC, Sacanella E, Urbano-Marquez A, Rubin E. The effect of controlled drinking in alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 2002;136:192–200.
11. Smart N, Marwick TH. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am J Med* 2004;116:693–706.

NAPOTITEV K INTERNISTU – KARDIOLOGU PRI BRADIKARDNIH MOTNJAH RITMA

REFFERAL TO A CARDIOLOGIST DUE TO BRADYARRHYTHMIAS

DAVID ŽIŽEK

IZVLEČEK

O bradikardnih motnjah ritma govorimo, če je bradikardija posledica nepravilnega proženja ali prevajanja prevodnega sistema. Najpogosteje so posledica degenerativnih sprememb prevodnega sistema, ki so povezane predvsem s starostjo. Motnje v delovanju prevodnega sistema so lahko prehodne oziroma posledica odpravljivih vzrokov. Osnovno vodilo pri obravnavi bradikardnih motenj ritma je prepoznavanje prevodnih motenj in opredelitev vzročne povezanosti s simptomi. O napotitvi v kardiološko ambulantno se odločamo predvsem na podlagi tolmačenja EKG-zapisa, resnosti simptomov in verjetnosti, da so bolnikovi simptomi povezani z bradikardnimi motnjami ritma. Le pri napredovalih oblikah prevodnih motenj je vstavev srčnega spodbujevalnika indicirana neodvisno od simptomov.

Ključne besede: bradikardija, prevodne motnje ritma, srčni spodbujevalnik

ABSTRACT

Bradyarrhythmias arise from pathological modifications in electrical impulse initiation and propagation of the conduction system. Advanced age and age-related degenerative changes are the most common intrinsic causes of conduction system disturbances. It is essential to differentiate reversible from non-reversible causes of bradycardia. The basic guidelines in the treatment of bradyarrhythmias rely on the recognition of conduction disorders and the identification of the causal relationship with the symptoms. Referral to a cardiologist should be primarily driven by the interpretation of the ECG, the severity of the symptoms, and the probability that the patient's symptoms are related to the conduction disturbances. Only in advanced forms of conduction system disorders, cardiac pacemaker implantation is indicated independently of symptoms.

Keywords: bradyarrhythmia, conduction system disturbances, cardiac pacemaker

UVOD

Bradikardija označuje srčno frekvenco, nižjo od 60 utripov na minuto. Sinusna bradikardija pri treniranih športnikih, pri mlajših odraslih in med spanjem je praviloma fiziološka. Če je bradikardija posledica nepravilnega proženja ali prevajanja prevodnega sistema, govorimo o bradikardnih motnjah ritma, ki so praviloma patološke. Vzroke bradikardnih motenj ritma delimo na intrinzične in ekstrinzične. Najpogostejši intrinzični vzrok bradikardnih motenj ritma je starost. Starostne degenerativne spremembe prevodnega sistema vplivajo tako na proženje kot tudi na prevajanje električnega signala. Redkeje lahko na motnje v delovanju prevodnega sistema vplivajo tudi prirojene genetske mutacije in infiltrativne bolezni srca. Ekstrinzični (pogosto prehodni) vzroki bradikardnih motenj ritma so različna zdravila (npr. blokatorji beta, digoksin), miokardni infarkt, elektrolitske motnje, zastrupitve, vagalne reakcije itd. Simptomatske bradikardne motnje ritma praviloma zdravimo z vstavitvijo srčnega spodbujevalnika.

Osnovno vodilo pri obravnavi bradikardnih motenj ritma je prepoznava prevodnih motenj in opredelitev vzročne povezave s simptomi. Pri napotitvi v kardiološko ambulantno se odločamo predvsem na podlagi tolmačenja EKG-zapisa, resnosti simptomov in verjetnosti, da so bolnikovi simptomi povezani z bradikardnimi motnjami ritma.

OBRAVNAVA BOLNIKA S SUMOM NA BRADIKARDNO MOTNJO RITMA

Anamneza in klinični pregled sta pomembna tako pri obravnavi bolnikov z dokumentirano prevodno motnjo kot pri bolnikih, pri katerih je bradikardna motnja ritma možna. Anamneza naj vključuje oceno srčno-žilnih dejavnikov tveganja ter pridruženih bolezni in simptomov, ki jih lahko povežemo z bradikardnimi motnjami ritma. Najpogostejši simptomi, povezani z bradikardnimi motnjami ritma, so izguba zavesti (sinkopa in presinkopa), omotica, vrtoglavica, težka sapa med naporom in palpitacije. Pri opredelitvi simptomov se moramo osredotočiti predvsem na njihovo trajanje, pogostost, morebitne sprožilce (npr. telesna dejavnost, položaj telesa, stresni dogodki, itd.) in resnost. Pravilna opredelitev je lahko otežena predvsem pri bolnikih s pridruženimi boleznimi, ki imajo podobne simptome (npr. srčno popuščanje, anemija, vestibularna vrtoglavica itd.). S kliničnim pregledom se osredotočimo predvsem na znake morebitne strukturne bolezni srca (npr. predhodni kirurški posegi na srcu, prirojene srčne napake, obsevanje itd.) ali sistemske bolezni (npr. sarkoidoza, skleroderma itd.), ki so povezane z bradikardnimi motnjami ritma. Počasen utrip moramo potrditi s srčno avskultacijo ali elektrokardiogramom (EKG), s čimer se izognemo napačnemu tolmačenju bradikardnih motenj ritma (npr. prezgodnji prekatni utripi). Masaža karotidnega sinusa je lahko koristna pri bolnikih, starejših od 40 let, za prepoznavo sindroma karotidnega sinusa, če se simptomi pojavljajo pri obračanju glave, britju oz. nošenju oblačil z ozkim ovratnikom.

Elektrokardiografija v mirovanju je osnova za obravnavo bolnikov z bradikardnimi motnjami ritma, saj z njim opredelimo prevodno motnjo in morebitno strukturno bolezen srca (npr. hipertrofija levega prekata, podaljšan interval QT, Q-zobci itd.) oz. sistemsko bolezen (npr. nizka voltaža pri amiloidozi itd.). Ker le EKG-zapis v času simptomov zagotavlja dokončno postavitev diagnoze, je pri bolnikih s sumom na bradikardno motnjo ritma in občasnimi simptomi potrebno daljše sledenje električnega delovanja srca. Tako v osnovi razlikujemo neprekinjeno snemanje s krajšim časovnim intervalom v obliki klasičnega **holterskega monitoriranja**, ki omogoča 24-, 48- ali 72-urno sledenje srčnega ritma, in **prekinjeno snemanje**

z daljšim obdobjem sledenja v obliki zunanjih beležnikov dogodkov (*angl.* external event recorders) ali vsadnih beležnikov dogodkov (*angl.* implantable loop recorders). Odločitev o najbolj primerni obliki sledenja temelji predvsem na pogostosti pojavljanja simptomov. Pri pogostem pojavljanju simptomov (npr. tedensko) se odločamo predvsem za sledenje s Holterjem, pri manj pogostem (npr. mesečno) pa za prekinjeno snemanje z daljšim obdobjem sledenja.

Pri obravnavi bolnikov s sumom na bradikardne motnje ritma lahko v sklopu neinvazivnih preiskav opravimo tudi **obremenitveno testiranje**, če se simptomi pojavljajo med naporom ali takoj po naporu.

Slikovno diagnosticiranje (ultrazvočni pregled srca, magnetnoresonančno slikanje, koronarografija itd.) je smiselno predvsem pri oceni morebitnih odpravljljivih vzrokov oz. opredelitvi strukturne bolezni srca.

Test z nagibno mizo je na mestu le pri bolnikih s sumom na refleksno sinkopo. Cilj preiskave je predvsem posnemanje bolnikovih simptomov in hemodinamskih vzorcev, značilnih za refleksno sinkopo.

Za invazivno obliko preiskave z **elektrofiziološko študijo** se odločimo samo pri bolnikih z izrazitimi simptomi s ponavljajočimi se sinkopami in veliko verjetnostjo bradikardnih motenj ritma (npr. kračni bloki v EKG, znana ishemična bolezen srca itd.), pri katerih so bile neinvazivne preiskave nepovedne. S preiskavo lahko neposredno ocenjujemo delovanje sinusnega vozla, hitrost prevajanja prevodnega sistema in mesto prekinitve prevajanja.

OBRAVNAVA BOLNIKA Z DOKUMENTIRANO PREVODNO MOTNJO

V osnovi je obravnava bolnikov z dokumentirano prevodno motnjo podobna kot pri bolnikih s sumom na bradikardno motnjo ritma. Ključna razlika je le pri napotitvi bolnikov, saj bolnike z zabeleženimi napredovalimi oblikami prevodnih motenj (npr. bolezen sinusnega vozla in napredovali atrio-ventrikularni bloki II. stopnje Mobitz 2 in III. stopnje) napotimo na vstavev srčnega spodbujevalnika oziroma v urgentno ambulantno ne glede na prisotnost simptomov, pri manj napredovalih oblikah (npr. AV blok II. stopnje Mobitz 1, podaljšana doba PR > 300 ms, tahi-bradi sindrom itd.) pa v kardiološko ambulantno s stopnjo nujnosti glede na prisotnost simptomov in morebitno strukturno bolezen srca. Definicije in opredelitve bradikardnih motenj ritma predstavljamo v Tabeli 1, stopnje nujnosti za napotitev v specialistično kardiološko ambulantno oz. urgentno ambulantno pa v Tabeli 2.

Tabela 1. Definicije bradikardnih motenj ritma.

BOLEZEN SINUSNEGA VOZLA	Sinusna bradikadija: frekvenca P-valov < 60/min Sinusna pavza: odsotnost P-valov > 2 s (pavze > 3 s so praviloma patološke). Sinusne pavze so lahko posledica sinusnega aresta ali sino-atrialnega bloka. Tahi-bradi sindrom: menjajoči se paroksizmi rednih in nerednih hitrejših atrijskih aritmij (npr. atrijska fibrilacija ali undulacija) s počasnejšimi odgovori prekatov. Ko se aritmije ustavijo, so pogosto prisotne sinusne pavze.
ATRIO-VENTRIKULARNI BLOKI	Prve stopnje: PR-doba > 200 ms. AV prevod 1:1. Simptomi lahko tudi v sklopu AV-dromotropatije pri močno podaljšanih PR > 250. Če se PR- doba skrajša med naporom, je majhna verjetnost prevodnih motenj. Druge stopnje: P-valovi s stalno frekvenco, AV prevod ni 1:1. Mobitz 1: napredujoče podaljševanje PR-dobe do izpada kompleksa QRS. Mobitz 2: izpad kompleksov QRS brez podaljševanja PR-dobe pri stalnem PP-intervalu. Dva zaporedna neprevedena P-valova pomenita napreduvali blok. Tretje stopnje: AV disociacija brez znakov prevoda P-valov, popolni AV blok.
INTRAVENTRIKULANE MOTNJE PREVAJANJA / KRAČNI BLOKI	Desnokračni blok: širina QRS > 120 ms, globok val S v odvodih I in V6 ter visok val R v odvodu V1; če QRS < 120 ms – delni blok. Levokračni blok: širina QRS > 120 ms, globok val S v V1, R-val v odvodu V6, nazobčani kompleksi QRS pri vsaj dveh odvodih za stransko steno. Če QRS < 120 ms – delni blok. Pogosto povezan s strukturno boleznijo srca. Alternirajoči kračni blok: prisotnost desnega in levega kračnega bloka v kontinuiranem EKG-zapisu je nujna indikacija za vstavev srčnega spodbujevalnika, saj gre za ekvivalent popolnega bloka na ravni Hisovega snopa. Nespecifične intraventrikularne motnje prevajanja: širina QRS > 110 ms nespecifične morfologije. Pogoste pri strukturnih boleznih srca. Fascikularni bloki: motnje v prevajanju impulza v eni izmed vej levega kraka. Pri levem prednjem hemibloku os pomaknjena v levo, pri levem zadnjem hemibloku pa v desno. Bifascikularni ali trifascikularni bloki so kombinacija obeh hemiblokov, desnokračnega in levokračnega bloka podaljšane PR-dobe.

Tabela 2. Napotitve v specialistično kardiološko ambulantno oz. internistično prvo pomoč pri dokumentirani bradikardni motnji ritma.

Vrsta bradikardne motnje ritma	Simptomi/klinična slika	Diagnosticiranje/zdravljenje	Napotitev v internistično ambulantno	Dokumentacija/preiskave ob napotitvi
AV blok I. stopnje	asimptomatski	opazovanje	ni potrebna	/
	simptomatski	CEM, UZ srca, 24-urni Holter	kardiološka ambulantna – redno*	EKG v mirovanju, EKG oz. ocena PR-dobe med obremenitvijo, izvid UZ srca*
AV blok II. stopnje Mobitz 1	asimptomatski	24-h Holter	kardiološka ambulantna – hitro**	EKG v mirovanju, izvid 24-h Holterja
	simptomatski (sinkopa, omotice, dispneja itd.)	Holter oz. naprave za daljše sledenje glede na pogostost simptomov, UZ srca	kardiološka ambulantna – hitro	EKG v mirovanju, izvid 24-h Holterja
AV blok II. stopnje Mobitz 2	asimptomatski	UZ srca (za izključitev strukturne bolezni srca), napotitev za elektivno vstavev srčnega spodbujevalnika	ambulantna za srčne spodbujevalnike po vstavitvi	EKG v mirovanju, izvid UZ srca
	simptomatski	stalni srčni spodbujevalnik	internistična prva pomoč	EKG v mirovanju
napredovali AV blok	asimptomatski	stalni srčni spodbujevalnik	internistična prva pomoč	EKG v mirovanju
AV blok III. stopnje	neodvisno od simptomov, ozek QRS	stalni srčni spodbujevalnik	internistična prva pomoč	EKG v mirovanju
	neodvisno od simptomov, širok QRS/alternirajoči kračni blok/paroksizmalna oblika	transvenski srčni spodbujevalnik oz.časne zunanje elektrode; stalni srčni spodbujevalnik	internistična prva pomoč	EKG v mirovanju
intraventrikularne motnje prevajanja	asimptomatske	UZ srca, 24-h Holter	kardiološka ambulantna – redno	EKG v mirovanju, izvid UZ srca
	simptomatske	UZ srca, Holter oz. naprave za daljše sledenje glede na pogostost simptomov	kardiološka ambulantna – hitro**	EKG v mirovanju, izvid UZ srca
levokračni blok	asimptomatski	UZ srca za oceno iztisnega deleža pri simptomih srčnega popuščanja***, CEM	kardiološka ambulantna – redno	EKG v mirovanju, izvid UZ srca
	simptomatski	UZ srca za oceno iztisnega deleža pri simptomih srčnega popuščanja***, Holter oz. naprave za daljše sledenje glede na pogostost simptomov, značilnih za bradikardne motnje ritma**	kardiološka ambulantna – hitro	EKG v mirovanju, izvid UZ srca

Legenda: AV – atrioventrikularni; CEM – cikloergometrija oz. obremenitveno testiranje; UZ – ultrazvok.

* Je v primeru atrioventrikularne dissinhronije (zlita val A in val E pri transmitralnem pretoku)

** Je v primeru pojavljanja napredovalih oblik prevodnih motenj

*** iztisni delež (EF) < 35 % – indicirano resinhronizacijsko zdravljenje (CRT) oz. defibrilator (ICD)

LITERATURA

1. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021; 42:3427–520.
2. Zupan Mežnar A, Žižek D, Mewton N. Atrioventricular dromotopathy: an important substrate for complete resynchronization therapy. *Europace* 2022; 24:868.
3. du Fay de Lavallaz J, Zimmermann T, Badertscher P, Lopez-Ayala P, Nestelberger T, Miró Ò, et al. Performance of the American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society versus European Society of Cardiology guideline criteria for hospital admission of patients with syncope. *Heart Rhythm* 2022; 19:1712–22.

NAPOTITEV K INTERNISTU KARDIOLOGU PRI TAHIKARDNIH MOTNJAH SRČNEGA RITMA

INDICATIONS FOR REFERRAL TO A CARDIOLOGIST DUE TO TACHYARRHYTHMIAS

ANDREJ PERNAT

IZVLEČEK

Tahikardne motnje srčnega ritma so opredeljene s hitro srčno frekvenco nad 100/min, ki ne izvira iz sinusnega vozla. Pojavljajo se lahko pri zdravih ljudeh, še pogosteje pa v povezavi z osnovno strukturno boleznijo srca. Zgolj na podlagi simptomov v večini primerov tahikardije ne uspemo opredeliti, zato jo moramo zabeležiti na elektrokardiogramu (EKG). V nekaterih primerih dokončni mehanizem razkrije šele elektrofiziološka preiskava. Zdravljenje tahikardnih motenj ritma je lahko farmakološko, tj. z zdravili, in/ali nefarmakološko, s katetrsko ablacijo. Odločitev o najbolj primernem načinu zdravljenja je v domeni specialista kardiologa – aritmologa. O nujnosti obravnave se odločamo na podlagi opredelitve tahikardije z izpisom EKG in simptomov, povezanih s tahiaritmijo.

Ključne besede: tahikardija, zdravljenje, elektrofiziološka preiskava, kateterska ablacija.

ABSTRACT

Tachyarrhythmia is defined as a rapid heartbeat of over 100 beats per minute that does not originate in the sinus node. It can occur in healthy people, but is more common in association with an underlying structural heart disease. In most cases, arrhythmia cannot be defined solely based on symptoms, but must be recorded on an electrocardiogram (ECG). In some cases, the definitive mechanism is only revealed by an electrophysiological study. Treatment of tachyarrhythmia can be pharmacological and/or non-pharmacological, with catheter ablation. The decision of the most appropriate treatment modality is within the domain of a cardiologist - arrhythmologist. The urgency of treatment is decided based on the definition of arrhythmia with an ECG recording and symptoms associated with the arrhythmia.

Keywords: tachycardia, tachyarrhythmia, diagnosis, treatment, cardiac electrophysiology, catheter ablation.

UVOD

Tahikardija je srčni ritem s frekvenco, ki je večja od 100/min. Pri tem gre lahko za sinusno tahikardijo, ki je fiziološka kot odziv na povečane potrebe po pretoku krvi, na primer ob telesni dejavnosti, ali za refleksno tahikardijo, ki je odziv na spremembe krvnega tlaka ob določenih bolezenskih stanjih, na primer ob okužbi.

O tahikardni motnji srčnega ritma oziroma **tahiaritmiji** govorimo, ko tahikardija ne izvira iz sinusnega vozla, temveč je vzrok v avtonomnem dogajanju, ki proži in vzdržuje tahikardijo.

Tahiaritmije se lahko pojavljajo pri povsem zdravih mladih osebah, večina pa je pridružena osnovni strukturni bolezni srca. Manjša skupina tahiaritmij je posledica genetskih mutacij, ki vplivajo na delovanje ionskih kanalčlov v membranah srčnih celic. Na delovanje slednjih lahko vplivajo tudi nekatera zdravila in celo antiaritmiki, ki v skrajnih primerih privedejo do pojava tahiaritmij. V teh primerih govorimo o iatrogehi tahiaritmiji. Včasih je bil najpogostejši povzročitelj iatrogene tahikardije digoksin, v današnjem času pa moramo biti pozorni na zdravila, ki privedejo do podaljšanja dobe QTc (npr. makrolidni antibiotiki, nekateri antiaritmiki) in v skrajnem primeru povzročijo pojav nevarne polimorfne prekatne tahikardije.

Obravnava nekaterih tahiaritmij lahko poteka pod nadzorom osebnega zdravnika, večina pa je v domeni specialista kardiologa. Odločitve o specifičnih načinih zdravljenja z antiaritmiki ali nefarmakološkimi metodami zdravljenja zahtevajo specifična znanja in obravnavo na terciarni ravni v subspecialistični aritmološki ambulanti.

Stopnja nujnosti obravnave je odvisna od vrste tahiaritmije, ki jo opredelimo z EKG zapisom, pridruženih simptomov in morebitnih hemodinamičnih posledic tahikardije.

DIAGNOSTIČNI OPOMNIK

Osnova obravnave bolnika s sumom na pojavljanje tahiaritmije sta **anamneza** in **klinični pregled**. Pri tem moramo poudariti, da razen v tipičnih primerih zgolj z anamnezo ne moremo opredeliti tahiaritmije, saj simptomi niso specifični. Najpogostejši simptomi, povezani s tahikardnimi motnjami ritma, so po eni strani povezani s hitrim in/ali nerednim srčnim utripom. Bolniki najpogosteje opisujejo občutek hitrega, pri nekaterih tahiaritmijah tudi nerednega razbijanja srca – palpitacije. Palpitacijam je lahko pridružen tudi občutek tesnobe v prsnem košu ali težke sape med napadom. Druga skupina simptomov, kot so omotica, nemoč, megljenje pred očmi in v skrajnem primeru tudi sinkopa, so posledica hemodinamičnih učinkov tahiaritmije. Ti se pojavljajo predvsem pri hitrejših srčnih frekvencah ali če se tahikardija pojavi v sklopu strukturne bolezni srca, na primer srčnega popuščanja ali pomembnih okvar na srčnih zaklopkah. Pri opredelitvi simptomov se moramo osredotočiti predvsem na način pojavljanja (nenadni nastanek in konec, postopno umirjanje itd.), njihovo trajanje, pogostost in morebitne sprožilce (npr. telesna dejavnost, sprememba položaja telesa, stresni dogodki). Z anamnezo opredelimo tudi prisotnost morebitnih pridruženih bolezni, predvsem srčno-žilnih, ki jih lahko povežemo s povečano pojavnostjo tahiaritmij. Opredeliti moramo tudi stanja, ki so lahko sprožilci napadov (npr. bolezni s povišano telesno temperaturo, znana hipertiroza itd.).

S kliničnim pregledom med napadom tahiaritmije s palpacijo pulza in avskultacijo srca opredelimo srčno frekvenco in rednost oziroma nerednost srčnega utripa. Dodatno lahko ob hitrih tahiaritmijah zabeležimo morebitne znake hemodinamične kompromitacije, kot je

hipotenzija s pridruženimi znaki. Med pregledom zunaj napada tahiaritmije iščemo znake morebitne strukturne bolezni srca (npr. napake na srčnih zaklopkah, znake srčnega popuščanja).

Elektrokardiografija je glavna preiskovalna metoda, s katero opredelimo vrsto tahikardne motnje srčnega ritma. EKG poda še informacije o morebitni strukturni bolezni srca (npr. hipertrofiji levega prekata, ishemični bolezni srca), ali prisotnosti drugih stanj, ki povzročajo tahiaritmije (preekscitacija prekatov, podaljšanje dobe QT).

Za opredelitev tahiaritmije mora biti posnetek EKG pridobljen med simptomi, ki jih povezuje s tahiaritmijo. To je lahko težavno pri bolnikih, ki imajo redke in kratkotrajne napade aritmij. V teh primerih se poslužimo **metod dolgotrajnega beleženja EKG**. Za krajše, nekajdnevno sledenje srčnemu ritmu, običajno uporabimo **holtersko monitoriranje**, ki ima za razliko od ostalih metod možnost večkanalnega beleženja EKG in tako omogoča opredelitev izvora tahiaritmije. Zelo uporabna je tudi za oceno deleža ritma, ki ga v določenem obdobju bolnik preživi v aritmiji, t. i. bremena aritmije. Slednje ocenjujemo pri odločitvah o najbolj primernem načinu zdravljenja aritmij, kot so prezgodnji utripi in atrijska fibrilacija. Nekatere novejši naprave v obliki **zunanjih elektrokardiografskih elektronskih beležnic**, ki jih nalepimo na prsni koš, omogočajo tudi daljše neprekinjeno ali občasno beleženje srčnega ritma (*angl.* event recorder). Ker jih imajo bolniki lahko pri sebi daljše obdobje, so uporabne, ko se simptomi pojavljajo v večtedenskih ali mesečnih presledkih. Pri zelo redkih ali kratkotrajnih pojavih simptomov se poslužimo **vsadnih elektrokardiografskih elektronskih beležnic** (*angl.* implantable loop recorders), ki omogočajo tudi več kot enoletno trajno sledenje srčnemu ritmu.

Pri obravnavi bolnikov s tahikardnimi motnjami ritma v sklopu neinvazivnih preiskav opravimo tudi **obremenitveno testiranje**, ko so napadi sproženi s telesno dejavnostjo. Indicerano je tudi v primerih, ko želimo oceniti odziv že opredeljene tahiaritmije (npr. prekatnih izjemnih utripov) na telesno dejavnost.

Slikovne diagnostične preiskave (ultrazvočni pregled srca, magnetnoresonančno slikanje, koronarografija itd.) igrajo vse pomembnejšo vlogo v okviru obravnave tahiaritmij. Uporabimo jih za opredelitev strukturne bolezni srca, kar je pomembno za oceno napovedi izida in določitev najprimernejšega načina zdravljenja posamičnih tahiaritmij. Z vse večjo razširjenostjo interventnih načinov zdravljenja tahiaritmij slikovne metode uporabljamo za natančno opredelitev anatomskih razmer (npr. pri bolnikih po kirurških posegih na srcu) in oceno razširjenosti ter lastnosti brazgotinskih področij v srčni mišici pri načrtovanju zdravljenja prekatnih tahikardij.

Elektrofiziološka preiskava je interventna preiskava, ki omogoča opredelitev mehanizma tahikardij. Praviloma jo izvajamo pri bolnikih, ki imajo že z EKG dokumentirano tahiaritmijo. Med preiskavo s stimulacijskimi manevri izzovemo tahikardijo in opredelimo mehanizem, kar služi za načrtovanje zdravljenja. Svoje mesto ima tudi v sklopu opredelitve napovedi izida pri nekaterih bolnikih s prekatnimi tahikardijami. Največkrat jo izvedemo kot prvi, diagnostični del interventnega zdravljenja tahiaritmij s **katetrsko ablacijo aritmij**. Ta poseg je edina kurativna metoda, s katero lahko pri številnih bolnikih trajno odpravimo ali vsaj pomembno zmanjšamo pogostost napadov tahiaritmij.

TERAPEVTSKI OPOMNIK

Obravnavna tahikardne motnje srčnega ritma je v veliki meri odvisna od vrste tahikardije, pridruženih simptomov, morebitnih hemodinamičnih posledic tahikardije in pridružene osnovne bolezni srca.

Stopnja nujnosti obravnave je odvisna od prepletanja omenjenih dejavnikov. Zgolj kot primer: za tahikardije velja, da večina nadpreklatnih tahiaritmij neposredno akutno ne ogroža življenja, obratno pa je pri prekatnih tahikardijah in prekatni fibrilaciji. Enako velja za hemodinamične posledice tahiaritmije. Večinoma nadprekatne tahikardije nimajo neugodnih hemodinamičnih učinkov, v primeru atrijske fibrilacije ob preekscitaciji prekatov pa lahko pride do zelo hitre frekvence srca in kolapsa. Obratno bolniki s počasno monomorfno prekatno tahikardijo opažajo sorazmerno blage simptome z izjemo palpitacij.

Pri odločanju o stopnji nujnosti obravnave moramo upoštevati tudi, ali gre za akutno obravnavo napada tahiaritmije ali za nadaljnjo obravnavo pri bolniku z že opredeljeno tahiaritmijo.

V okviru obravnave tahikardnih motenj srčnega ritma razlikujemo dve stopnji:

- akutno obravnavo s ciljem **prekinitve napada tahiaritmije**;
- nadaljnjo obravnavo, ki vključuje ukrepe, s katerimi želimo **preprečiti ponovne napade tahiaritmije**.

V nadaljevanju podajamo nekatere posebnosti obravnave in stopnje nujnosti napotitve v specialistično obravnavo za najpogostejše vrste tahiaritmij.

A. NADPREKATNE TAHIARITMIJE

Za to skupino je značilno, da so praviloma med tahikardijo kompleksi QRS ozki, ker izvirajo v preddvorih in se prekatni med tahikardijo aktivirajo po normalnem prevodnem sistemu. Pristop k obravnavi posamičnih vrst nadpreklatnih tahiaritmij in stopnje nujnosti napotitev v kardiološko ambulantno so povzeti v Tabeli 1.

1. Paroksizmalna supraventrikularna tahikardija

Gre za klinično diagnozo, ki vključuje zagone tahikardij, ki sta jim skupna značilen način pojavljanja in EKG zapis med tahikardijo (Tabela 1). Navadno jih sproži nenaden gib, začetno in prekinejo se nenadno, kot bi odrezal. V večini primerov niso povezane s strukturno boleznijo srca in niso ogrožujoče. Pojavljajo se od najstniških let do starosti. Mehanizem tahikardije je nenormalno kroženje impulza, ki vključuje AV vozla, zato jih s skupnim imenom imenujemo tudi **tahikardije atrioventrikularnega stika**. V ozadju sta dva možna mehanizma:

1.a. Atrioventrikularna nodalna krožeča (re-entry) tahikardija. Vzrok za tovrstno tahikardijo je kroženje vzbujenja v atrioventrikularnem vozlu in perinodalnem tkivu.

1.b. Atrioventrikularna krožeča (re-entry) tahikardija. Pri tej tahikardiji kroži vzbujenje po akcesorni poti v atrio-ventrikularni smeri in skozi AV vozla nazaj v prekate. Kompleksi QRS med tahikardijo so zato ozki. V približno 15 % primerov je smer kroženja vzbujenja lahko obratna in takrat so kompleksi QRS med tahikardijo široki.

Akutna obravnavo. Napad prekinemo lahko z upočasnitvijo prevoda preko AV vozla, kar dosežemo z injekcijo adenoza v urgentni ambulantni. Bolniki z znanimi napadi jih lahko občasno prekinemo sami z vagalnimi manevri.

Nadaljnja obravnava. Ponavljajoče se napade lahko do določene mere preprečimo z blokatorji betaadrenergičnih receptorjev, verapamilom ali antiaritmiki. Dokončno jih lahko odpravimo s katetrsko ablacijo. Bolnika napotimo v kardiološko ambulantno s stopnjo nujnosti hitro pri pogostih napadih in redno pri napadih 1-krat do 2-krat letno ali redkeje.

2. Preekscitacija prekatov

Bolniki z akcesorno potjo imajo lahko med sinusnim ritmom povsem normalen EKG, kadar akcesorna pot prevaja v atrio-ventrikularni smeri, pa se kompleks QRS razširi in ima značilno obliko z začetnim delom v obliki vala delta ter kratko dobo P-R. Govorimo o preekscitaciji prekatov. Ti bolniki imajo lahko napade atrioventrikularnih krožečih tahikardij, kot je opisano zgoraj. Klinični sindrom, ki obsega znake preekscitacije prekatov in napade paroksizmalnih naprekatnih tahikardij, imenujemo Wolf-Parkinson-Whiteov sindrom (WPW). Pri osebah, ki imajo preekscitacijo prekatov, se pogosteje pojavlja tudi atrijska fibrilacija. Pojav atrijske fibrilacije pri bolniku s preekscitacijo prekatov lahko privede do nenadne srčne smrti zaradi izjemno hitre frekvence prekatov kot posledice hitrega prevajanja preko akcesorne poti. Pri osebah s preekscitacijo je pojavnost atrijske fibrilacije že v osnovi povečana, dodatno pa jo spodbuja telesna dejavnost. Po nekaterih podatkih se večina nenadnih srčnih smrti v sklopu preekscitacijskega sindroma pojavi med telesno ali čustveno obremenitvijo. Tveganje nenadne srčne smrti pri bolnikih s preekscitacijo prekatov ocenjujejo na 0,15–0,20 %, pri bolnikih z napadi pa na 2–4 %.

Akutna in nadaljna obravnava bolnikov z napadi supraventrikularnih tahikardij je enaka, kot je opisano zgoraj.

Bolniki s **preekscitacijo prekatov in napadom AF** predstavljajo urgentno stanje. **Akutna obravnava** zahteva prekinitev atrijske fibrilacije s sinhrono elektrokardioverzijo. Pri teh bolnikih ne smemo poskušati upočasniti prekatne frekvence z zaviralci blokatorjev betaadrenergičnih receptorjev, verapamila ali digoksina! **Nadaljna obravnava** vključuje prekinitev prevajanja po akcesorni poti, kar je mogoče z zanesljivostjo doseči le s katetrsko ablacijo srca. Za te bolnike je indicirana nujna napotitev na bolnišnično obravnavo.

3. Atrijska tahikardija

Fokalna atrijska tahikardija nastaja zaradi proženja v žarišču, ki je lahko kjer koli v predvorih. Pojavi se lahko paroksizmalno, v obliki pogostih kratkotrajnih ponavljajočih se kratkih salvah neobstoje tahikardije. Včasih je lahko tudi vztrajna (incesantna). Frekvenca med napadi je lahko 120–250/min.

Mehanizem je verjetno povečana avtomacija ali mikrokroženje vzbujenja. V EKG jo razlikujemo od sinusne tahikardije po obliki zobcev P, ki je različna od sinusnih. Te aritmije so lahko povezane s strukturno boleznijo srca, zato je pri napotitvi v nadaljnjo obravnavo potrebno priložiti UZ izvid srca.

Akutna obravnava. Incesantno obliko prekinemo z antiaritmikom skupine IC (propafenon, flekainid) ali s sinhrono elektrokardioverzijo. Indicirana je obravnava na urgentnem oddelku.

Nadaljnja obravnava. Občasne kratke zagone lahko umirjamo z zaviralci betaadrenergičnih receptorjev ali nedihidropiridinskimi zaviralci kalcijevih kanalčkov oziroma z antiaritmiki skupine IC (propafenon, flekainid). V kardiološko ambulantno napotimo s stopnjo redno. Incesantno obliko preprečujemo z antiaritmiki, v primeru neuspeha pa je indicirana kateterska ablacija. Napotitev v kardiološko ambulantno je s stopnjo nujnosti hitro ali s stopnjo nujnosti nujno, če je napad povezan s hemodinamično prizadetostjo.

4. Atrijska undulacija. Te aritmije se pojavljajo v obliki obstojnih zagonov hitrega rednega bitja srca. Pogosto je povezana s strukturno boleznijo srca. Mehanizem je kroženje vzburljenja okoli anatomskih struktur, npr. trikuspidnega obroča – tipična atrijska undulacija. Kroži lahko tudi okoli brazgotin po predhodnih kirurških posegih na srcu – incizijska/netipična atrijska undulacija. Za atrijsko undulacijo so značilne visoke frekvence preddvorov (približno 300/min), ki se preko AV vozla v prekate prevajajo v fiksnem razmerju, najpogosteje 2:1, lahko tudi počasneje. Zato med aritmijo opažamo tipične frekvence približno 150/min, 100/min ali redkeje, tj. 75/min, odvisno od razmerja prevajanja v prekate.

Akutna obravnava. Atrijska undulacija se slabo odziva na antiaritmike, zato je najustrežnejši način sinhrona elektrokardioverzija. Pri hitri frekvenci in simptomih je najbolje, če jo opravimo na urgentnem oddelku. Če je frekvenca počasnejša in bolnik nima simptomov, ga napotimo na kardioverzijo s stopnjo nujnosti hitro.

Nadaljnja obravnava. Pri ponavljajočih se napadih je indicirana kateterska ablacija atrijske undulacije, saj se ta aritmija dokaj slabo odziva na antiaritmčno zdravljenje. Zato je indicirana napotitev v kardiološko, oz. aritmološko ambulantno s stopnjo nujnosti hitro. Za vzdrževanje sinusnega ritma do posega lahko predpišemo blokatorje betaadrenergičnih receptorjev ali amiodaron.

5. Atrijska fibrilacija je najpogostejša obstojna tahiaritmija pri odraslih. Nastaja zaradi proženja v področju vtočišč pljučnih ven in povzroči nastanek več neodvisnih valov vzburljenja, ki se kaotično širijo po preddvorih. Ker na ravni preddvorov ni nobene organizirane električne aktivnosti, se neredno prevaja na prekate, kar privede do značilnega nerednega pospešenega utripanja srca med atrijsko fibrilacijo. Ta aritmija se sicer lahko pojavi pri povsem zdravih ljudeh, a je pogosteje pridružena drugim srčnim boleznim, predvsem ko privedejo do volumnske ali tlačne obremenitve levega preddvora. Tako je atrijska fibrilacija zlasti pogosta pri mitralni srčni hibi pa tudi pri hipertoničnem in pljučnem srcu. Redkejši vzroki so kardiomiopatija, prirojene srčne hibe in ishemična bolezen srca. Glede na pojavnost poznamo več oblik atrijske fibrilacije, ki jih moramo poznati, saj vplivajo tudi na odločitev o načinu obravnave:

- paroksizmalna atrijska fibrilacija, pri kateri se epizode aritmije končajo spontano najpogosteje v prvih 24 urah po začetku;
- perzistentna (vztrajajoča) atrijska fibrilacija z aritmijo, ki traja več kot 24 ur in pri kateri moramo za vzpostavitev sinusnega ritma poseči po zdravljenju;
- dolgotrajna perzistentna (vztrajajoča) atrijska fibrilacija, ki traja neprekinjeno več kot 12 mesecev;
- permanentna (stalna) atrijska fibrilacija, ko ne moremo več vzpostaviti in vzdrževati sinusnega ritma.

Ker na vztrajnost atrijske fibrilacije in uspešnost zdravljenja vpliva velikost levega preddvora, moramo pri vseh bolnikih opraviti UZ srca.

Akutna obravnava. Pri bolnikih s paroksizmalno ali perzistentno obliko, ki imajo ob napadu simptome in hitro srčno frekvenco, je indicirana prekinitev napada. Slednjo dosežemo s parenteralnim vbrizganjem antiaritmika slupine IC, vernakalanta ali amiodarona. Najhitrejši način je sinhrona elektrokardioverzija. Indicirana je napotitev na urgenco. Kasneje lahko bolniki z opredeljeno aritmijo napad prekinjajo sami doma z zaužitjem antiaritmika skupine IC (propafenon, felkarid).

Nadaljnja obravnava: Pri bolnikih, pri katerih se napadi ponavljajo ali ob prvi diagnozi aritmija traja dlje, srčni utrip ni hiter in so brez simptomov, lahko zdravljenje poteka v dveh smereh. Lahko se odločimo za vzpostavitev in vzdrževanje sinusnega ritma z antiaritmiki, elektrokonverzijo ali katetrsko ablacijo. Pri strategiji vzdrževanja sinusnega ritma je indicirana napotitev v kardiološko ambulantno s stopnjo nujnosti redno oziroma s stopnjo nujnosti hitro, ko so napadi kljub antiaritmičnemu zdravljenju pogosti in moteči.

Pri bolnikih, pri katerih aritmija ne povzroča veliko simptomov ali presodimo, da doseganje trajnega sinusnega ritma ni smotno, se odločimo za upočasnitev frekvence prekatov z blokatorji betaadrenergičnih receptorjev, digoksinom, amiodaronom ali njuno kombinacijo. Če z zdravljenjem dosežemo zadovoljiv nadzor nad frekvenco prekatov ($< 100/\text{min}$ v mirovanju), je napotitev h kardiologu indicirana s stopnjo nujnosti redno. V primeru nezadostnega odziva moramo bolnika napotiti v kardiološko ambulantno s stopnjo nujnosti zelo hitro zaradi presoje o nefarmakoloških načinih nadzora srčne frekvenca ob atrijski fibrilaciji. Enako velja tudi tedaj, ko so ob atrijski fibrilaciji prisotni simptomi srčnega popuščanja.

6. Nadprekatne ekstrasistole. Ekstrasistole nastajajo zaradi prezgodnjih depolarizacij v različnih delih preddvorov. Zobec P je zato različno oblikovan, vsekakor pa drugačen kot v sinusnem ritmu. Atrijske ekstrasistole povzročajo manjše težave, zato je zdravljenje potrebno ob velikem številu in neodzivnosti na osnovno zdravljenje z zdravili. Za lajšanje simptomov lahko predpišemo zaviralec betaadrenergičnih receptorjev ali nedihidropiridinski zaviralec kalcijevih kanalčkov. V primeru dobrega odziva in odsotnosti pomembne strukturne bolezni srca ni napotitev h kardiologu ni potrebna. V nasprotnem primeru bolnika napotimo s stopnjo nujnosti redno.

B. PREKATNE TAHIARITMIJE

Za prekatne tahiaritmije je značilno, da izvirajo iz prekatov. Ker se prekati med njimi aktivirajo praviloma iz miokarda, depolarizacija poteka počasneje in v drugačnem zaporedju kot med sinusnim ritmom. Zato so kompleksi QRS med prekatnimi tahiaritmijami praviloma široki in drugačne osi kot med sinusnim ritmom. Prekatne tahiaritmije se redko pojavijo pri strukturno normalnem srcu, zato moramo pri vseh bolnikih opraviti dodatne slikovnodiaagnostične preiskave, da opredelimo osnovno srčno bolezen. Najpogostejše so povezane z ishemično boleznijo srca ter hipertrofično in dilatativno kardiomiopatijo. Na primarni ravni naj že pred napotitvijo v kardiološko ambulantno bolnik opravi UZ srca. Na sekundarni ravni nato po potrebi pogosto indiciramo še koronarografijo, v primeru negativnega izvida pa magnetno-resonančno slikanje in druge specifične preiskave srca za natančnejšo opredelitev kardiomiopatije. Zgodi se lahko, da ne najdemo znakov srčne bolezni – takrat govorimo o idiopatski prekatni tahikardiji.

Pristop k obravnavi prekatnih tahiaritmij in stopnje nujnosti napotitev v kardiološko ambulantno v različnih scenarijih povzemamo v Tabeli 1.

1. Prekatna tahikardija je praviloma povezana s strukturno boleznijo srca. V EKG jo opredeljuje tahikardija širokih kompleksov QRS. Ko imajo vsi kompleksi QRS enake morfolologijo, govorimo o *monomorfni prekatni tahikardiji*. Ta je lahko tudi dokaj počasna in takrat ni povezana s hujšimi znaki hemodinamične prizadetosti. Druga oblika je *polimorfna prekatna tahikardija*, pri kateri se morfolologija, včasih tudi os kompleksov QRS, spreminja. Ta oblika se običajno kaže s hitro srčno frekvenco in znaki cirkulatorne prizadetosti ali nenadnega srčnega zastoja. Obravnava prekatne tahikardije vključuje prekinitvev tahikardije, opredelitev osnovne

srčne bolezni, preprečevanje ponovnih napadov in oceno ogroženosti bolnika za nenadno srčno smrt.

Akutna obravnava. Delno je odvisna od klinične prezentacije. Najvarnejši in najhitrejši način prekinitve prekatne tahikardije je sinhrona elektrokardioverzija. Zgolj pri počasnejših monomorfnih prekatnih tahikardijah, ki niso povezane s hemodinamično prizadetostjo in bi bila sedacija za kardioverzijo neželena, poskušamo tahikardijo prekiniti z intravenskim vbrizganjem amiodarona. Pri bolnikih z že opredeljeno idiopatsko obliko fascikularne prekatne tahikardije, ki ima značilno obliko EKG zapisa, tahikardijo prekinemo z intravenskim vbrizganjem verapamila. V vsakem primeru poteka obravnava obstojne prekatne tahikardije na urgentnem oddelku.

Nadaljna obravnava. Po prvi prezentaciji prekatne tahikardije in obravnavi na urgentnem oddelku poteka nadaljnja obravnava v bolnišnici. Vključuje postopke za opredelitev osnovne srčne bolezni, morebitnih prožilnih dejavnikov in oceno tveganja ogroženosti z nenadno srčno smrtjo. Na podlagi podatkov se odločamo o načinu preprečevanja ponovitev napadov, za kar imamo v prvi fazi na voljo antiaritmike in v primeru neuspešnosti še katetrsko ablacijo. Pri povečani ogroženosti zaradi nenadne srčne smrti poskrbimo za vstavev podkožnega kardioverterja/defibrilatorja. Če se v nadaljnjem poteku zagoni VT ponavljajo s sunki defibrilatorja, je indicirana katetrsko ablacija. V tem primeru bolnika napotimo v ustrezno terciarno ustanovo, kjer lahko opravijo tovrsten poseg. Pri občasnih sunkih je ustrezna napotitev s stopnjo nujnosti zelo hitro. Pri nekaterih bolnikih pride do nenadnih poslabšanj s pogostimi zagoni VT in posledičnimi sunki defibrilatorja v okviru enega dne – govorimo o *električni nevihti*. Ti bolniki morajo biti sprejeti v bolnišnico s stopnjo nujnosti nujno. Tam z modifikacijo antiaritmičnega zdravljenja poskušamo umiriti zagone prekatnih tahikardij, nato pa v čim krajšem času opraviti katetrsko ablacijo prekatne tahikardije.

2. Prekatni prezgodnji utripi oziroma ekstrasistole so tako kot prekatna tahikardija pogosto povezani s strukturno boleznijo srca. Zato tudi za ekstrasistole veljajo enaka načela glede diagnostične opredelitve. Pri prekatnih ekstrasistolah pogosto dodatno opravimo holtersko monitoriranje, da ocenimo breme zaradi prekatnih ekstrasistol. Praviloma nimajo tako neugodnih hemodinamičnih učinkov kot prekatna tahikardija, čeprav imajo bolniki zelo izrazite simptome. Če se pojavljajo v obliki posamičnih prezgodnjih utripov, načeloma niso povezane s pomembno povečanim tveganjem za pojav ogrožajoče prekatne tahikardije. Če so zelo pogoste, lahko privedejo do poslabšanja sistolične funkcije levega prekata. Spodnji prag ni jasno določen, a do poslabšanja sistolične funkcije levega prekata v večini ne pride pri bremenu, ki je manjše od 10 % oz. 10.000 prekatnih ekstrasistol v 24 urah. V vsakem primeru je priporočljivo redno sledenje bremena s prekatnimi ekstrasistolami in ultrazvočno sledenje funkcije levega prekata.

Obravnava: Če število ekstrasistol ni veliko in bolnik nima izrazitih simptomov, uvedemo zdravljenje z zaviralcem betaadrenergičnih receptorjev ter bolnika napotimo na UZ srca in k osebnem zdravniku za holtersko monitoriranje. Nato bolnika z izvidi napotimo v kardiološko ambulantno s stopnjo nujnosti redno. Pri velikem številu ekstrasistol in pojavljanju v obliki parov ali salv bolnika napotimo v kardiološko ambulantno s stopnjo nujnosti hitro ali zelo hitro. V primeru neodzivnosti na zdravljenje z zdravili je ob izrazitih simptomih ali poslabšanju sistolične funkcije levega prekata indicirana katetrsko ablacija prekatnih ekstrasistol. V tem primeru sledi napotitev v terciarno aritmološko ambulantno s stopnjo nujnosti hitro.

3. Fibrilacija prekatov je lahko končni izid predhodne hitre prekatne tahikardije ali je primarna. V hemodinamskem pogledu gre za zastoj srca. Največkrat se pojavi v sklopu ishemije srčne mišice ob akutnem koronarnem dogodku. Redkeje jo sprožijo hude motnje elektrolitskega ravnovesja, hipotermija ali preveliki odmerki zdravil. Obstaja tudi entiteta idiopatska prekatna fibrilacija, ki jo prožijo prezgodnji prekatni utripi, ki izhajajo iz Purkinjevega nitja v distalnem delu prevodnega sistema prekatov.

Akutna obravnava: Potrebno je takojšnje oživljanje. Takoj ko je na voljo defibrilator, bolnika defibriliramo (uporabimo veliko energijo in nesinhronizirani sunek).

Nadaljnja obravnava sledi podobnim načelom kot pri prekatni tahikardiji in poteka kot nadaljevanje obravnave na urgentnem oddelku. Potem ko smo opredelili in odpravili vzrok ali sprožilne dejavnike (npr. akutna ishemija srčne mišice), opredelimo tveganje ponovitve. Pri povečanem tveganju vstavimo podkožni kardioverter/defibrilator. V primeru ponavljajočih se fibrilacij prekatov, ki jih prožijo prekatne ekstrasistole, je indicirana kateterska ablacija prožilcev. Potrebna je napotitev v ustanovo, ki je ustrezno opremljena za tovrstne posege, s stopnjo nujnosti zelo hitro.

Tabela 1. Stopnje nujnosti specialistične obravnave pri tahikardnih motnjah srčnega ritma.

KAJ	ZAKAJ	KDAJ	KAM	KAKO, S ČIM
Vrsta motnje srčnega ritma	Vzrok napotitve in ukrepanje	V katero specialistično obravnavo napotimo bolnika?	Stopnja nujnosti napotitve	Dokumenti/izvidi, ki naj jih ima bolnik s seboj ob napotitvi
NADPREKATNE TAHIARITMIJE				
Paroksizmalna supraventrikularna tahikardija - AV nodalna reciprokantna krožeča tahikardija (AVNRT) in - atrioventrikularna krožeča tahikardija (AVRT)	prekinitev napada - vagalni manevri - adenozin preprečevanje ponovnih napadov - antiaritmična terapija - kateterska ablacija	urgenca kardiološka amb. aritmolog	nujno hitro	EKG EKG z zabeleženo tahikardijo
Preekscitacija prekatov - brezsimptomna - napadi AVRT - atrijska fibrilacija ob preekscitaciji prekatov	ocena lastnosti akcesorne poti in tveganja prekinitev napada in preprečevanje ponovitev - enaki ukrepi kot pri PSVT prekinitev napada - sinhrona elektrokardioverzija preprečevanje ponovitev - kateterska ablacija akcesorne poti	kardiološka amb./aritmolog urgenca kardiološka amb./aritmolog urgenca aritmolog	redno zelo hitro za športnika nujno hitro nujno	EKG, UZ srca EKG EKG EKG, UZ srca
Atrijska tahikardija - kratke salve - obstojna tahikardija	prekinitev in preprečevanje ponovitev - antiaritmična terapija prekinitev napada - antiaritmična terapija - sinhrona elektrokardioverzija preprečevanje ponovitev - kateterska ablacija - antiaritmična terapija	kardiološka amb. urgenca kardiolog	redno nujno zelo hitro	EKG EKG EKG, UZ srca, Holter
Atrijska undulacija	prekinitev napada - sinhrona elektrokardioverzija preprečevanje ponovitev - kateterska ablacija - antiaritmična terapija	urgenca elektivna kardioverzija ob normokardni frekvenci kardiološka ambulant/a/aritmolog	nujno zelo hitro hitro	EKG EKG, UZ srca

Atrijska fibrilacija • pridruženo srčno popuščanje • dolgotrajna perzistentna ali permanentna fibrilacija	prekinitev napada • sinhrona elektrokardioverzija • antiaritmična terapija preprečevanje ponovitev • antiaritmična terapija • kateterska ablacija preprečevanje ponovitev • kateterska ablacija urejanje prekatne frekvenca • zdravljenje z zdravili • ablacija AV vozla in vstavitve srčnega spodbujevalnika	urgenca ali samoprekinitev z antiaritmikom pri opredeljeni aritmiji kardiološka ambulanta/aritmolog osebni zdravnik kardiolog ob neodzivnosti na zdravlila	nujno redno ali hitro v primeru pogostih napadov zelo hitro zelo hitro	EKG EKG, UZ srca EKG, UZ srca Holter (ocena frekvence)
Nadprekatne ekstrasistole	prekinitev pojavljanja in preprečevanje • antiaritmična terapija	kardiološka amb.	redno	EKG, UZ srca, Holter
PREKATNE TAHIARITMIJE				
Prekatna tahikardija • obstojna prekatna tahikardija	prekinitev tahikardije • sinhrona elektrokardioverzija • obravnavna osnovnega vzroka/prožilcev	urgenca	nujno	EKG
• pogosta proženja ICD/električna nevihta	preprečevanje ponovitev in preventiva nenadne srčne smrti • antiaritmična Th • vsaditev ICD • kateterska ablacija • kateterska ablacija • modifikacija antiaritmične terapije	kardiolog/aritmolog aritmolog	kot nadaljevanje obravnave na urgenci nujno	EKG, UZ srca, +/- MRI, koronarografija EKG
• neobstoja prekatna tahikardija	opredelitev osnovne bolezni, prekinitev zagonov • antiaritmična terapija	kardiološka amb./aritmolog	zelo hitro	EKG, UZ srca
Prekatni prezgodnji utripi • posamični, majhno število	opredelitev osnovnega vzroka, zmanjšanje simptomov • antiaritmična terapija	kardiološka amb.	redno	EKG, UZ srca, Holter
• pogosti, pari, salve	enako kot zgoraj + ocena tveganja obstojne tahikardije • antiaritmična terapija • kateterska ablacija	kardiološka amb./aritmolog	hitro ali zelo hitro	
• pogosti + poslabšanje LVEF	Supresija izjemnih utripov • antiaritmična terapija (predvsem pri idiopatskih) • kateterska ablacija	aritmolog	zelo hitro	

Legenda: LVEF – iztisni delež levega prekata.

LITERATURA

1. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. Eur Heart J 2020;41:655–720.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J 2021;42:373–498.
3. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J 2022;43:3997–4126.

NAPOTITEV K INTERNISTU NEFROLOGU

REFERRAL TO A NEPHROLOGIST

ANDREJA MARN PERNAT

IZVLEČEK

Namen kliničnih priporočil in smernic za napotitev k nefrologu je zagotoviti pravočasen in ustrezen dostop do nefrološke obravnave za bolnike z napredovalo kronično ledvično boleznijo (KLB) z zapleti ali velikim tveganjem za napredovanje v končno ledvično odpoved, ter za bolnike, ki potrebujejo nefrološko diagnosticiranje in specifično zdravljenje ledvične bolezni. Pomembno je, da zdravnik prepozna bolnikove težave, jih umesti v ustrezno klinično sliko ter opravi potrebne laboratorijske preiskave krvi, seča in slikovno preiskavo trebuha. V prispevku navajamo najpogostejše ledvične bolezni s priporočili za napotitev na specialistično raven, predvsem glede stopnje nujnosti in potrebnih preiskav pred prvim pregledom. Predstavljamo tudi stanja, zaradi katerih so bolniki pogosto napoteni k nefrologu, čeprav je bolj ustrezna napotitev k drugemu specialistu ali v urgentni center, s čimer omogočimo čimprejšnjo diagnosticiranje in zdravljenje.

Ključne besede: nefrolog, ledvična bolezen, stopnja nujnosti.

ABSTRACT

Clinical recommendations and guidelines for referral to a nephrologist are intended to ensure timely and appropriate access to nephrology care for patients who have advanced chronic kidney disease (CKD) with complications or a high risk of progression to end-stage renal disease, and for patients who require nephrology diagnostics and specific treatment of kidney disease. It is important for the doctor to recognize the patient's problems, place them in the appropriate clinical picture and perform the necessary laboratory tests of blood, urine and imaging examination of the abdomen. This article lists the most common kidney diseases with recommendations for referral to a specialist level, especially regarding the level of urgency and the tests performed before the first visit. Also included are conditions for which patients are often referred to nephrologist, but referral to another specialist or to an emergency center is more appropriate, allowing for early diagnosis and treatment.

Keywords: kidney disease, referral, nephrologist.

UVOD

Stopnja nujnosti vpliva na hitrost prve obravnave na specialistični ravni. Preživetje ledvičnega bolnika je boljše in njegovo življenje bolj kakovostno, če je napoten v nefrološko ambulantno, še preden je ocenjena hitrost glomerulne filtracije prenizka. Nefrologi poskušamo opredeliti vzroke ledvične bolezni, kar je zelo pomembno pri tistih boleznih, ki jih lahko zdravimo. Izvajamo specifična zdravljenja, na primer glomerulonefritisa, vaskulitisa ali policistične bolezni ledvic, predlagamo in izvajamo dodatno zdravljenje za upočasnitev napredovanja bolezni pri bolnikih, ki se niso odzvali na ustaljeno zdravljenje, prepoznamo in zdravimo zaplete KLB, kot so elektrolitske motnje, ledvična anemija, presnovna acidoza in mineralno kostna bolezen, ter izberemo metodo nadomestnega ledvičnega zdravljenja in nanjo pripravimo bolnika. Prepozna napotitev k nefrologu je povezana z višjo stopnjo umrljivosti v prvih mesecih dialize. Klinična priporočila lahko zdravnikom pomagajo pri odločitvi, kdaj in kako hitro napotiti bolnika, da pozdravimo akutno ali hitro potekajočo ledvično bolezen ter preprečimo napredovanje KLB, zaplete KLB in končno ledvično odpoved.

NAPOTITVE LEDVIČNEGA BOLNIKA IN STOPNJE NUJNOSTI

V nefrološki ambulanti v UKC Ljubljana bolnike z nujno napotitvijo obravnavamo med delavnikom takoj oziroma v 24 urah. To so bolniki z akutno ledvično odpovedjo, s hitrim slabšanjem ledvičnega delovanja, s hudo ledvično okvaro z ocenjeno glomerulno filtracijo pod 15 ml/min/1,73 m², z akutnim nefritičnim sindromom oziroma sumom na vaskulitis in hitro napredujoči glomerulonefritis ter z nefrotskim sindromom. Ti bolniki potrebujejo takojšnje diagnosticiranje, kar je mogoče samo v dopoldanskem času, ko so na voljo specializirani laboratoriji na sekundarni in terciarni ravni. Ob tem jim nudimo najnujnejše ukrepe za izboljšanje njihovega stanja. Bolniki, napoteni v nefrološko ambulantno s stopnjo nujnosti nujno, bodo morda potrebovali sprejem v bolnišnico za pospešeno diagnosticiranje in zdravljenje. V primeru življenjske ogroženosti, kot so hiperkalemija, huda presnovna acidoza, pljučni edem, uremija, huda hipertenzija s sumom na trombotično mikroangiopatijo in septično stanje, je potrebna takojšnja napotitev v urgentni center, kot je internistična prva pomoč. To so bolniki, ki bodo zanesljivo sprejeti v bolnišnico na nujno diagnosticiranje in zdravljenje.

Vse ostale napotnice dvakrat tedensko triažiramo na osnovi izbrane stopnje nujnosti napotnega zdravnika, kliničnih podatkov z izvidi, razvidnih na napotnici, ter s pomočjo dokumentacije, ki je priložena napotnici ali na voljo v informacijskem digitalnem sistemu. Zaradi velikega števila napotitev s stopnjo nujnosti hitro in stopnjo nujnosti zelo hitro so z zakonom določene čakalne dobe presežene. Triažo izvaja zdravnik nefrolog, da med številnimi napotnimi bolniki prepozna(mo) tiste, ki resnično potrebujejo prednostno obravnavo ne glede na čakalne vrste. Priporočene preiskave pred napotitvijo omogočijo osebnemu ali napotnemu zdravniku razvrščanje po stopnjah nujnosti in pri odločitvi, h kateremu specialistu bolnika napotiti. Ti izvidi, dotedanje zdravljenje in ostali klinični podatki morajo biti dostopni tudi pri naročanju v specialistično ambulantno, da nefrolog, ki triažira, na njihovi osnovi bolnika po potrebi uvrsti na prednostni čakalni seznam. V veliko pomoč sta jasna napotna diagnoza in klinični problem. V primeru neustrezne napotitve lahko bolnika pravočasno preusmerimo k drugemu specialistu ali v urgentni center, s čimer omogočimo čimprejšnjo diagnosticiranje in zdravljenje.

Z določanjem albuminurije prepoznamo ljudi z visokim tveganjem za napredovanje KLB v času, ko je ledvična funkcija še dobra. V večini primerov lahko že družinski zdravnik uvede zdravila in ostale ukrepe za zaščito ledvic. Na drugi strani so bolniki z močno zmanjšano vrednostjo $\text{oGF} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, ki jih moramo napotiti k nefrologu, saj so verjetno v napredovali fazi bolezni in zato izpostavljeni velikemu tveganju napredovanja v končno ledvično odpoved, ko bo potrebna dializa ali presaditev ledvice, ter imajo večjo nagnjenost za hkratna druga ogrožajoča stanja, predvsem srčno-žilne bolezni. Pri bolnikih z vrednostjo $\text{oGF} > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ je prazna vrednost za nefrološki pregled manj jasno določena. Vsak starostnik z $\text{oGF} < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ nima nujno ledvične bolezni, saj gre lahko le za posledice staranja, pri čemer so ohranjeni ledvična hormonska funkcija, elektrolitsko in kislinsko-bazično ravnoesje, izvid pregleda urina pa je normalen. Sedanje smernice za napotitev bolnikov s sumom na ledvično bolezen temeljijo na bolnikovi vrednosti oGF , na izračun katere pomembno vpliva starost, zato prihaja do zapoznelih napotitev mlajših bolnikov, ki so prikrajšani za pravočasno diagnostično obravnavo in zdravljenje pri specialistu nefrologu. Resnost ledvične bolezni in zmanjšanje oGF ob napotitvi sta večja pri mladih bolnikih kot pri starejših. Izguba velikega števila nefronov in proteinurija nizke stopnje zaradi tubulointersticijskega procesa žal neredko nista zajeti v priporočilih. Zato moramo pri odločanju o napotitvi bolnika k nefrologu pristopati individualno in s klinično modrostjo, saj smernice ne morejo vključevati vseh kliničnih situacij.

Praktično navodilo je, da o napotitvi k nefrologu razmislimo pri bolniku, ki izpolnjuje eno ali več naslednjih meril: i) razmerje med albuminom in kreatininom v urinu $> 300 \text{ mg/g}$ (34 (m) g/(m)mol), vključno z nefrotsko proteinurijo; ii) hematurija, ki ni posledica uroloških stanj; iii) nezmožnost prepoznave domnevnega vzroka KLB, zlasti pri mlajših bolnikih; iv) akutna ledvična okvara z manjšim, a nenadnim zmanjšanjem oGF ; v) zmanjšanje oGF za $> 30 \%$ v manj kot štirih mesecih brez očitnega razloga; vi) zapleti KLB, ki jih je težko obvladati, kot sta anemija, ki jo je potrebno zdraviti z epoetinom ali roksadustatom, in nenormalnosti presnove kosti in mineralov, ki zahtevajo fosfatne vezalce ali aktivno obliko vitamina D; vii) serumski kalij vztrajno $> 5,5 \text{ mmol/l}$; viii) odporna hipertenzija pri KLB; ix) ponavljajoči se ali obsežni ledvični kamni; x) potrjena ali domnevna dedna ledvična bolezen, kot sta policistična ledvična bolezen in Alportov sindrom.

V Tabeli 1 prikazujemo stopnje nujnosti za pogoste ledvične bolezni in stanja, priporočene preiskave ali postopke in specialistično ambulantno, kamor napotimo bolnika glede na osnovno diagnozo.

Tabela 1. Stopnje nujnosti in priporočeni postopki ali preiskave pred napotitvijo bolnika na specialistično obravnavo k nefrologu glede na osnovno ledvično bolezen in razlog napotitve.

KAJ	ZAKAJ	KDAJ	KAM	KAKO, S ČIM
klinično stanje	Kdaj je potrebna napotitev na specialistično raven obravnave?	Stopnja nujnosti	Kam napotimo	Izvidi/podatki, ki naj jih ima bolnik s seboj ob napotitvi
akutni nefritični sindrom - hematurija z dizmorfnimi eritrociti, eritrocitni cilindri; - zmerna proteinurija 1–3,5 g/dan (2–4+); - oGF < 60 ml/min/1,73 m ² ; - povišan krvni tlak; - oligurija; - lahko oteklina	hitro slabšanje ledvičnega delovanja, specialistično zdravljenje	nujno	nefrološka ambulanta	krvna slika, DKS, SR, CRP, K, Na, Ca, P, sečnina, kreatinin, urin, krvni tlak, zdravlila z odmerki, zdravstvena dokumentacija
kronični nefritični sindrom - dizmorfna eritrociturija; - zmerna proteinurija (2–3+); - počasno zmanjšanje oGF; - povišan krvni tlak; - UZ krčenje ledvic in stanjšanje parenhima	postavitev diagnoze	hitro/redno	nefrološka ambulanta	enako kot zgoraj+ KS, urinokultura, UZ trebuha
nefrotski sindrom - proteinurija > 3,5 g/dan (4+); - hipoalbuminemija; - hiperlipidemija; - oteklina	postavitev diagnoze, specialistično zdravljenje	nujno	nefrološka ambulanta	enako kot zgoraj+ KS, S-proteini in albumini, krvne mase, telesna teža
akutna odpoved ledvic (izključena zapora toka seča)	opredelitev (pre-renalna, renalna, porenalna), specialistično zdravljenje	nujno	nefrološka ambulanta ali internistična urgencia	enako kot zgoraj
kronična ledvična bolezen oGF > 60–45 ml/min/1,73 m ²	opredelitev vzroka, zdravljenje zapletov KLB			enako kot zgoraj + KS, železo, feritin, urin, U-alb/kreat, urinokultura, UZ trebuha
hematurija in proteinurija > 1 g/dan (2–4+)		redno	nefrološka ambulanta	
letno zmanjšanje oGF > 5 ml/min/1,73 m ²		hitro/zelo hitro		
oGF < 30 ml/min/1,73 m ²		redno/ hitro		
Hb < 100 g/l (izključeni drugi vzroki anemije)		hitro/zelo hitro		
izolirana eritrociturija < 40 let	postavitev diagnoze			enako kot zgoraj+ KS, urinokultura, U-alb/kreat, UZ trebuha
> 40 let in normalen kreatinin		redno	nefrološka ambulanta	
makrohaturija		hitro	urološka ambulanta	
izolirana proteinurija < 1 g/dan (1–2+)	opredelitev proteinurije, postavitve diagnoze, specialistično zdravljenje			enako kot zgoraj + KS, U-alb/kreat, S-proteini in albumini, UZ trebuha
> 1 g/dan (2–3+)		nujno	urološka ambulanta	
nefrotska proteinurija (4+)		redno	nefrološka ambulanta	
hiperkalemija K ≥ 6,0 mmol/l	življenjska ogroženost	nujno	internistična urgencia*	K, Na, Cl, KS, krvna slika, sečnina, kreatinin, EKG, zdravlila, dietni prekrški
K < 6,0 mmol/l	opredelitev vzroka, zdravljenje	nujno/zelo hitro	nefrološka ambulanta	
okužbe sečil akutna okužba zgornjih sečil z bruhanjem/drisko	neučinkovito zdravljenje, zapletene okužbe zgornjih sečil	nujno	infekcijska klinika, urgencia	enako kot zgoraj + PCT, KS, urin, urinokultura, UZ sečil
akutna okužba zgornjih sečil, ki se v 48–72 urah ne odzove na antibiotik		nujno	infekcijska klinika, urgencia	
akutni pielonefritis pri nosečnici	nosečnost, pre-ugodni porod	nujno	ginekološka ambulanta, urgencia	
ponavljajoče se okužbe spodnjih sečil	opredelitev vzroka	Redno	nefrološka ambulanta	
akutni prostatitis	takojšnje zdravljenje	nujno	urološka ambulanta, kirurška urgencia	

neurejena hipertenzija	postavitev diagnoze in opredelitev, neučinkovitost dosedanjega zdravljenja	hitro	nefrološka ambulantna	enako kot zgoraj+ dosedanje meritve krvnega tlaka, UZ trebuha, nefrološki izvid, očesno ozadje
pri znanem ledvičnem bolniku kljub 4-tirnem zdravljenju, vključno z diuretikom		zelo hitro	nefrološka ambulantna	
sum na ledvičnožilno hipertenzijo (različna velikost obeh ledvic, šum v trebuhu, poslabšanje ledvične funkcije)		nujno	internistična urgenca	
hipertenzivna kriza				
ledvični kamni	opredelitev presnovne motnje, zdravljenje zapleta sečnega kamna	redno	nefrološka ambulantna	enako kot zgoraj+ izločeni kamen, Mg, urat, slikovna preiskava (UZ trebuha, RTG sečil, CT sečil brez kontrasta)
presnovna analiza		nujno/zelo hitro	urološka, kirurška urgenca	
bolečine v predelu sečil, hematurija				
ledvične ciste				krvna slika, CRP, K, Na, sečnina, kreatinin, urin, UZ trebuha, krvni tlak
enostavne posamezne ciste	pregled ni potreben	/	/	
velika cista (> 7 cm)	posvet o izpraznitvi ciste	redno	urološka ambulantna	
atipična cista	sum na tumor	zelo hitro	urološka ambulantna	
krvavitev v cisto, okužba ciste	takojšnje zdravljenje	nujno	urološka ambulantna, urgenca	
policistična bolezen ledvic	uvedba tolvaptana	redno	nefrolog	

Legenda: oGF – ocenjena glomerulna filtracija; DKS – diferencialna krvna slika; SR – sedimentacija eritrocitov; CRP – C-reaktivni protein; PCT – prokalcitonin; K – koncentracija serumskega kalija; Na – koncentracija serumskega natrija; Ca – koncentracija serumskega kalcija; P – koncentracija serumskega fosfata; Mg – koncentracija serumskega magnezija; KS – krvni sladkor; U-alb/kreat – razmerje albumina na kreatinin v urinu; S-proteini in albumini – koncentracija proteinov in albuminov v serumu; *zdraviti začnemo že v splošni ambulanti.

ZAKLJUČEK

Razširjenost kronične ledvične bolezni je visoka in se s staranjem prebivalstva nezadržno povečuje, po drugi strani pa je število nefrologov omejeno, zato so čakalne vrste dolge. Klinične smernice lahko zdravnikom pomagajo pri odločanju, kdaj je potrebna prednostna napotitev na pravočasno diagnosticiranje in zdravljenje akutne ledvične bolezni ter preprečitev napredovanja KLB in končne ledvične odpovedi. S kliničnimi priporočili se izognemo nepotrebnim napotitvam bolnikov z nizkim tveganjem za napredovanje KLB do končne ledvične odpovedi in nenazadnje nepotrebnim izdatkom za zdravstveno varstvo.

LITERATURA

1. Varl J, Bren A. Napotitev k internistu – nefrologu. In: Fras Z, Poredoš P, eds. Stopnje nujnosti in kaj je potrebno opraviti pri bolniku pred napotitvijo na specialistični pregled k specialistu internistu. Ljubljana: Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; Interna klinika, Univerzitetni klinični center; 2008. p. 117–25.
2. Peršič V, Marn Pernat A. Napotitev bolnika v nefrološko ambulantno. In: Fras Z, Košnik M, eds. Izbrana poglavja iz interne medicine 2022. Ljubljana: Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; Slovensko zdravniško društvo; 2022. p. 357–62.
3. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guidelines for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;3:1-150.
4. Martinez-Castelao A, Soler MJ, Gorriz Teruel JL, Navarro-Gonzales JF, Fernandez-Fernandez B, de Alvaro Moreno F, et al. Optimizing the timing of nephrology referral for patients with diabetic kidney disease. *Clin Kidney J* 2021;14:5–8.
5. Tangri N, Major RW. Risk-based triage for nephrology referrals: the time is now. *Kidney Int Rep* 2021;6:2028–30.
6. Jungers P, Massy Z, Nguyen-Khoa T, Choukroun G, Robino C, Fakhouri F, et al. Longer duration of predialysis nephrological care is associated with improved long-term survival of dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2357–64.

KOGA IN KAKO NAPOTITI NA SPECIALISTIČNI PREGLED K ALERGOLOGU/KLINIČNEMU IMUNOLOGU

WHO AND HOW TO REFER TO AN ALLERGY/CLINICAL IMMUNOLOGY SPECIALIST

**MITJA KOŠNIK^{1,2}, PETER KOPAČ¹, MARK KAČAR¹,
MIHAELA ZIDARN^{1,2}, NIKA LALEK¹, NISSERA BAJROVIĆ¹**

IZVLEČEK

K alergologu napotimo bolnika z utemeljenim sumom na preobčutljivostno bolezen. Tipične preobčutljivostne bolezni so anafilaksija, preobčutljivostne reakcije, povzročene z zdravili ali hrano, angioedem in koprivnica. Pri kliničnih stanjih, pri katerih je drugačna patogeneza veliko bolj verjetna kot alergija, bolnike najprej napotimo k drugemu specialistu (dermatologu, gastroenterologu). Podatki na napotnici, v priloženi dokumentaciji in v sistemu CRPP ter pregled predpisanih zdravil optimizirajo obravnavo alergološkega bolnika. V alergologiji lahko veliko kliničnih problemov rešimo z e-posvetom in telefonskimi pogovori z bolniki. K alergologu in kliničnemu imunologu napotimo tudi bolnike s sumom na prirojeno imunsko pomanjkljivost ali avtoimnetno bolezen.

Ključne besede: preobčutljivost, triaža, stopnje nujnosti, racionalna obravnava.

ABSTRACT

A patient suspected of having a hypersensitivity disease is referred to an allergist. Typical such diseases are anaphylaxis, hypersensitivity reactions caused by drugs or food, angioedema, urticaria. In clinical conditions where another pathogenesis is much more likely than allergy, it is advisable to first refer such patients to the appropriate specialist (dermatologist, gastroenterologist). The information on the referral, in the attached documentation, in the CRPP system and the review of prescribed medications optimizes the treatment of the allergic patient. In allergology, many clinical problems can be solved using e-consultation and phone conversations with patients. Patients suspected of inborn immunodeficiency or autoinflammatory disease are also referred to an allergist and clinical immunologist.

Keywords: hypersensitivity, triage, waiting times, rational treatment.

UVOD

Trenutno alergološko dejavnost izvajajo zdravniki druge temeljne specialnosti (npr. interne medicine, pneumologije), ki so izkušnje z alergologijo pridobili z delom. Začeli pa smo z izobraževanjem specializantov alergologije in klinične imunologije, ki bodo kmalu kot specialisti pokrivali celoten spekter preobčutljivostnih bolezni, primarnih imunskih pomanjkljivosti in avtoimnih bolezni.

OBRAVNAVA SUMA NA ALERGIJSKO BOLEZEN

Naloge alergologa so, da prepozna, ali je v patogenezo bolezni vključen tudi alergijski/pseudoalergijski mehanizem, da ugotovi, kateri alergeni so pomembni, in da priporoči ali izvaja alergološko zdravljenje. K alergologu torej napotimo bolnika, pri katerem je utemeljen sum na preobčutljivostno bolezen (1). Pri nekaterih kliničnih slikah je to enostavno, na primer pri:

- anafilaksiji;
- pelodnem alergijskem rinitisu;
- urtikariji, angioedemu;
- preobčutljivostnih reakcijah po zdravlilih.

Pri nekaterih kliničnih stanjih so v diferencialni diagnozi druge bolezni in je drugačna patogeneza veliko bolj verjetna kot alergija, zato je prav, da te bolnike najprej napotimo k drugemu specialistu (2,3):

- Bolnike z ekcemom, eritematoznim ali papuloznim izpuščajem ter izoliranim srbenjem najprej napotimo k dermatologu. Take bolnike naj pregleda alergolog, če alergološki pregled predlaga dermatolog, torej ob sumu na alergijsko bolezen kože. V tem primeru navadno dermatologi sami opravijo tudi testiranje na alergijo.
- Bolnike z dispeptičnimi težavami, napenjanjem, hujšanjem, zaprtjem in drisko vedno najprej usmerimo h gastroenterologu. Tudi bolniki z značilno klinično sliko laktozne malabsorpcije oz. intolerance ne sodijo k alergologu. Pri bolnikih z razdražljivim črevesom, kronično vnetno črevesno boleznijo, celiakijo in eozinofilnimi boleznimi prebavil alergološki pregled opravimo na podlagi indikacije s strani gastroenterologa.

K alergologu osebni zdravnik napoti:

- Vedno napoti bolnike, pri katerih sumi na sistemske alergijske (ali alergijskim reakcijam podobne) bolezni: anafilaksijo, preobčutljivostne reakcije, povzročene z zdravili ali hrano, angioedem, koprivnico.
- Bolnike s sumom na alergijski rinitis naj začne obravnavati osebni zdravnik. Ker je in-vitro alergološko diagnosticiranje družinskim zdravnikom slabo dostopno, lahko osebni zdravnik bolnika s sumom na alergijski rinitis napoti v alergološko ambulantno zgolj na izvedbo kožnih vbodnih testov alergije. Nekatere specialistične ustanove ponujajo to storitev. Na pregled k alergologu napotimo bolnika s sezonskim (pelodnim) alergijskim rinitisom, ki se slabo odziva na protialergijsko zdravljenje, saj je potrebno presoditi pravilnost diagnoze in jemanja zdravil ter se odločiti o morebitni uvedbi imunoterapije. Bolnike s trajnim rinitisom naj pregleda tudi otorinolaringolog.

Če je mogoče, naj bolnik teden dni pred prvim pregledom ne prejema antihistaminikov v obliki tablet. Lokalnih protivnetnih zdravil (glukokortikoidov, kromoglikata), lokalnih antihistaminikov in vazokonstriktorjev ni potrebno ukinjati. Antihistaminikov pred kontrolnimi pregledi ne ukinjamo.

NEKAJ DOBRIH PRAKS NAPOTOVANJA K ALERGOLOGU

- **Anafilaksija.** Prioriteta za pregled je odvisna od alergena, resnosti reakcije, opremljenosti s samoinjektorjem adrenalina in poznavanja uporabe ter letnega časa. Če je alergen zanesljivo prepoznan in se mu bolnik lahko izogne (na primer zdravila in nekatera živila), lahko alergološko obravnavo nekoliko odložimo. Pomembno je, da zdravnik na urgenci oziroma osebni zdravnik bolnika z anafilaksijo po pikih žuželk ali hrani in z idiopatsko anafilaksijo takoj po obravnavi akutne epizode opremi s samoinjektorjem adrenalina in ga predvsem nauči njegove uporabe (4). Za prvi predpis samoinjektorja adrenalina ni potreben pregled pri alergologu.
- **Rinitis.** Pri sezonskem pelodnem rinitisu (senenem nahodu) načrtujemo specialistični pregled v času, ko ni sezone cvetenja in bolnik ne potrebuje antihistaminika. Če ima bolnik z zdravili težko obvladljiv alergijski rinitis, ga na pregled naročimo dobre štiri mesece pred sezono, ker je to optimalen čas za uvedbo zdravljenja z imunoterapijo.
- **Koprivnica.** Po prvi epizodi akutne spontane koprivnice bolnika praviloma ne napotimo k specialistu. Pogosto je prva epizoda tudi edina v življenju. Drug razlog je, da od diagnostičnega postopka ne pričakujemo uporabnega rezultata. Napotimo bolnika s ponavljajočo se akutno koprivnico ali bolnika z akutno alergijsko koprivnico, na primer po piku žuželke, zdravilu, hrani. Bolnika s kronično koprivnico napotimo takrat, ko simptomi vztrajajo kljub prejetemu štirih tablet antihistaminika na dan.
- **Angioedem.** Če ima bolnik izolirano epizodo angioedema, preverimo, ali morda prejema zaviralec angiotenzinove konvertaze, in ga ukinemo. Napotimo bolnike, ki se jim angioedem pojavlja tudi po ukinitvi tega zdravila, in seveda vse bolnike z angioedemom brez očitnega razloga.
- **Preobčutljivost za zdravila.** Posebej spodbujamo napotitev bolnikov, ki imajo v medicinski dokumentaciji zapis, da so v otroštvu imeli »alergijo« in da ne smejo prejemati penicilinskih antibiotikov. Večina teh bolnikov ni alergičnih in z alergološkim pregledom jih razbremenimo skrbi glede prejetja penicilinskih antibiotikov. Zmanjšamo tudi uporabo antibiotikov drugega reda ter s tem tudi nevarnost razvoja odpornosti proti antibiotikom.
- **Hrana.** K alergologu napotimo bolnike s sistemskimi reakcijami ali burnimi prebavnimi težavami, povezanimi z uživanjem določene vrste hrane. Pogosto pridejo k alergologu na posvet tudi bolniki, ki jim zmotno diagnozo »alergija za živila« postavijo z zdravilskimi metodami. V zadnjih letih je poleg »bioresonance« popularno samoplačniško določanje protiteles IgG proti širokemu spektru živil, ki jih izvajalci oglašujejo kot »test intolerance za hrano«. Gre za določanje protiteles, ki so normalno prisotna pri zdravih ljudeh, zato je test »pozitiven« pri vseh testiranih osebah. Bolniki na podlagi »lažnih« testov velikokrat začnejo s škodljivimi širokimi izločevalnimi dietami. Bolnike s simptomi razdražljivega črevesa napotimo h gastroenterologu. Tudi bolniki z značilno klinično sliko laktozne intolerance ne sodijo k alergologu.
- **Izrazite lokalne reakcije po pikih žuželk** niso razlog za pregled pri specialistu. Čeprav seveda gre za preobčutljivostno reakcijo, specialist pri takem bolniku ne bo opravil alergološkega testiranja in tudi specifičnega zdravljenja ni. Bolnik mora paziti, da ga žuželke ne pikajo, morebitne lokalne reakcije pa blaži z lokalnim glukokortikoidom, v primeru obilnih oteklin morda z enkratnim odmerkom sistemskega glukokortikoida.

TRIAŽA NAPOTNIC

S podatki na napotnici, v priloženi dokumentaciji in v sistemu CRPP ter s pregledom predpisanih zdravil lahko optimiziramo obravnavo alergološkega bolnika. S temi podatki lahko načrtujemo, ali bomo bolnika na prvi pregled naročili v ambulantno ali na alergološki oddelek, kjer že pri prvem pregledu lahko izvedemo bolj zahtevne teste ali celo provokacije in s tem hitro dokončamo diagnosticiranje, ali pa ugotovimo, da bolnik sploh ne potrebuje pregleda pri alergologu.

Primeri:

- Neredko na osnovi podatkov na napotnici in v CRPP že rešimo klinični problem. Npr. pri bolniku, ki je napoten na pregled zaradi otekanja jezika in prejema zaviralec angiotenzinove konvertaze, najprej ukinemo zdravilo in ga pregledamo le, če se otekanje nadaljuje. Pri bolniku, ki bi potreboval antiagregacijsko zdravljenje z majhnim odmerkom aspirina, a je v anamnezi podatek, da je imel pred vrsto leti koprivnico, ki se je pojavila, ko je ob prehladu vzel aspirin, pogledamo na seznam izdanih zdravil. Če vidimo na seznamu zadnjih letih predpis nesteroidnih revmatikov, osebnega zdravnika prosimo, da preveri, ali je bolnik ta zdravila res prejemal in jih prenesel brez težav. Če jih je, potem nima »aspirinske intolerance« in bo prenesel odmerek 100 mg aspirina. Tak način reševanja kliničnih problemov zdaj tudi spodbujajo, saj plačnik (ZZSZ) takšno storitev prizna podobno kot pregled v ambulanti.
- Za bolnike, ki so napoteni s sumom preobčutljivosti za zdravila, je koristno, da zdravnik izpolni vprašalnik (Priloga 1), ki nam je v veliko pomoč pri načrtovanju diagnosticiranja. Na ta način zberemo tudi podatke, ki jih bolnik ob anamnezi sicer ne bi znal povedati, oziroma pripravimo potrebne sestavine za teste. S tem pospešimo postopek obravnave in bolnik manjkrat obišče alergološko ambulantno, s čimer omogočimo alergološko obravnavo večjemu številu bolnikov.
- Pri nekaterih napotitvah moramo pred bolnikovo obravnavo zbrati potrebne medicinske podatke. Pri bolnikih, ki so napoteni na testiranje zaradi zapletov med splošno anestezijo, potrebujemo anestezijski zapisnik. Pri bolnikih, ki so imeli preobčutljivostni zaplet med zdravljenjem s kemoterapevtiki, biološkimi zdravili ali drugimi nujnimi zdravili, se povežemo s specialistom, ki obravnava bolnika, in naredimo načrt, kakšne so bolnikove terapevtske možnosti, če se izkaže, da bo testiranje potrdilo preobčutljivost.
- Precej specialistov izvaja le omejeno alergološko diagnosticiranje, na primer pnevmologi le preiskave v smeri alergijskega rinitisa in astme, dermatologi le preiskave v smeri alergijskega kontaktnega dermatitisa in atopijskega dermatitisa. Če specialist pri triažiranju napotnice prebere, da bolnik potrebuje diagnosticiranje anafilaksije po piku žuželke ali opredelitev do preobčutljivosti za zdravilo, bolnika ne bo uvrstil v čakalno vrsto, ampak ga bo takoj preusmeril v alergološko ustanovo, ki je sposobna izpeljati tovrstno diagnosticiranje.
- Večkrat vidimo, da se bolniki z enostavnim kliničnim problemom naročijo na pregled v terciarni ustanovi. Tem bolnikom lahko svetujemo, da lahko enako učinkovito pregled opravijo v sekundarni specialistični ambulanti, ki je bližje njihovem bivališču in ima verjetno tudi krajšo čakalno dobo.
- Velikokrat ugotovimo, da je bolnik verjetno napoten k napačnemu specialistu. Glede na opis kliničnega problema bi ga bilo primerno napotiti k dermatologu, otorinolaringologu, gastroenterologu ali oftalmologu. S sugestijo napotitve k drugemu

specialistu se izognemo, da bolnik čaka v napačni čakalni vrsti, s čimer se skrajša njegova zdravstvena obravnava in poveča dostopnost alergologa za bolnike, ki alergologa resnično potrebujejo.

E-POSVET

Ta oblika komunikacije med osebnim zdravnikom in specialistom oziroma med specialisti je v alergologiji zelo zaželeno. Večkrat se pojavi dilema, ali je bolnika sploh primerno napotiti na alergološki pregled. Večkrat alergolog bolnikov problem razreši že tako, da preuči bolnikovo zdravstveno dokumentacijo.

TELEFONSKI TRIAŽNI POSVET

Podobno kot velja za e-posvet, včasih klinični problem razrešimo tako, da v telefonskem pogovoru z bolnikom zberemo manjkajoče informacije in podamo mnenje brez obiska v alergološki ambulanti. Zato je koristno, da na napotnici zapišemo bolnikovo telefonsko številko. Predvsem pa je telefonski posvet odlična metoda, s katero nadomestimo kontrolne preglede.

STOPNJE NUJNOSTI

Katere bolnike alergolog pregleda »zelo hitro«?

- Bolnike s sumom preobčutljivosti za zdravilo, ki to zdravilo nujno potrebujejo (analgetik, če ni jasno, kateri analgetik bi lahko varno priporočili, kemoterapevtiki, biološka zdravila, inzulin, antiagregacijsko zdravljenje itd.).
- Bolnike po preboleli anafilaksiji ali angioedemu grla.
- Bolnike z urtikarijo/angioedemom, ki imajo vsakodnevne hudo moteče težave kljub prejemanju štirih tablet antihistaminika dnevno oziroma za ublažitev simptomov potrebujejo sistemske glukokortikoide.

Katere bolnike alergolog pregleda hitro?

- Hiter pregled je potreben pri sumu preobčutljivosti za zdravilo, ki ga bolnik v kratkem potrebuje za načrtovano zdravljenje (npr. betalaktami pri zdravljenju okužbe s *H. pylori*, anestezija, rentgenska kontrastna sredstva).
- Hitra napotitev je smiselna tudi, če bolnik sicer izpolnjuje merila za zelo hitro napotitev, a v naslednjih nekaj mesecih ne moremo pričakovati, da bo izpostavljen alergenu. Na primer bolnik z anamnezo anafilaksije po piku ose ne potrebuje prioritetnega pregleda v zimskih mesecih, ko ni os.

Večina bolnikov za pregled potrebuje reden termin

Tabela 1. Stopnje nujnosti za napotitev k alergologu.

Bolezen	Zelo hitro	Redno	Kaj bo naredil specialist
preobčutljivost za zdravila	če bolnik osumljeno zdravilo potrebuje zaradi akutne bolezni	bolnik z anamnezo neprenašanja zdravil, ki jih trenutno ne potrebuje	verjetno v bolnišnici izvedeni provokacijski testi
alergijski rinitis	-	težka oblika bolezni	testi alergije, citologija nosnega izpirka, opredelitev do imunoterapije
koprivnica	bolezen ni vodljiva z velikim odmerkom antihistaminika	kronična ali recidivna urtikarija, ki se zadovoljivo odzove na antihistaminik	testi avtoimunosti
anafilaksija*	po preboleli epizodi anafilaksije	-	testi alergije, poučitev o izogibanju alergenom in samopomoči, opredelitev do imunoterapije

Legenda: * – akutna epizoda anafilaksije je urgentno stanje in jo praviloma ne obravnavamo v specialistični alergološki ordinaciji, ampak v urgentni enoti zdravstvenega doma ali bolnišnice.

Kaj je potrebno opraviti pred napotitvijo na prvi pregled k alergologu in kliničnemu imunologu?

- Pred prvim pregledom ni potrebno opraviti nobenih laboratorijskih preiskav.
- Pred pisanjem napotnice razmislimo, ali je za bolnikov problem res primerna napotitev k alergologu ali k drugemu specialistu glede na prizadet organ (dermatolog, gastroenterolog, otorinolaringolog, oftalmolog, psihiater itd.).
- Alergologu posredujemo relevantno medicinsko dokumentacijo (najbolje preko sistema CRPP).
- Bolniku s sumom preobčutljivosti za zdravila ali živila svetujemo, da na pregled prinese vzorec osumljenega alergena (če gre za redkeje uporabljena zdravila, prehranske dodatke in manj znana živila).
- Bolnika opozorimo, da bo nekaj dni pred pregledom verjetno moral opustiti tablete antihistaminika (če jih prejema) oziroma uporabo glukokortikoidnega mazila ali kalcinevrinskega inhibitorja na podlaktu.

Priloga 1. Vprašalnik s pomembnimi podatki, ki so potrebni za načrtovanje diagnosticiranja pri sumu preobčutljivosti za zdravila

Ime in priimek bolnika: _____ **Datum rojstva:** _____

Bolnikovi kontaktni podatki (tel./el. pošta): _____

Osumljeno zdravilo: _____

Datum reakcije: _____

Razlog prejemanja zdravila: _____

Koliko časa (minute, ure, dnevi) po začetku prejemanja se je pojavil zaplet? _____

Če je bolnik zdravilo jemal dlje, kolikšen je bil razmik med zadnjim prejetim odmerkom in začetkom težav? _____

Opis zapleta: _____

Ali je šlo za: izolirano srbenje/ekcem/makulozni izpuščaj/urtike/angioedem/anafilaksijo/bulozne kožne spremembe/pustulozne kožne spremembe/luščenje kože?

Koliko časa (ure, dnevi) je minilo do popolne umiritve zapleta? _____

Zdravljenje zapleta:

- ukinitve zdravila: **da/ne**
- zdravila: **antihistaminik/glukokortikoid/drugo** _____

Ali je imel bolnik pred tem znake viroze? **Da/Ne.**

Ali je imel bolnik ob tem patološke jetrne teste? **Da/Ne.**

Ali je bila ob tem prisotna eozinofilija v diferencialni krvni sliki? **Da/Ne.**

Ali je hkrati prejemal kakšna druga zdravila? **Da (katera):** _____ **/Ne.**

Kdaj je imel prvi zaplet po tem zdravilu (leto)? _____

Kolikokrat je imel zaplet po tem/takem zdravilu? _____

Ali je po zapletu še prejemal enako zdravilo? **Da/Ne.**

Ali se po ponovnem prejemanju enakega zdravila zaplet pojavi: **vedno/ne vedno.**

Ali je bolnik takrat ali kasneje v podobni indikaciji prejel drugačno zdravilo? **Da/Ne.**

Ali je drugo zdravilo prenesel brez zapletov? **Da/Ne.**

Katero? _____

Ali se vam zdi še kaj pomembno? _____

Izpolnil zdravnik _____ Datum _____

(ime, priimek)

OBRAVNAVA BOLNIKOV S SUMOM NA IMUNSKO POMANJKLJIVOST

Odrasli bolniki s sumom na primarno imunsko pomanjkljivost (PIP) potrebujejo pregled pri kliničnem imunologu. Sum na PIP postavimo, če ima bolnik dva simptoma ali več simptomov, navedenih v Tabeli 2 (5). Pri odraslem bolniku najprej izključimo sekundarno imunsko pomanjkljivost, ki je veliko bolj pogosta.

Tabela 2. Deset opozorilnih znakov za primarno imunsko pomanjkljivost pri odraslem bolniku (povzeto po Jeffery Model Foundation).

1. Najmanj dve okužbi ušes v enem letu.
2. Najmanj dve okužbi sinusov v enem letu ob izključeni alergiji.
3. Ena pljučnica na leto, najmanj dve leti zapored.
4. Kronična driska z izgubo telesne mase.
5. Ponavljajoče virusne okužbe, kot so nahod, herpes, bradavice, kondilomi.
6. Potreba po intravenskih antibiotikih za zdravljenje okužb.
7. Ponavljajoči se globoki ognojki na koži ali ognojki na notranjih organih.
8. Trdovratni soor ali glivične okužbe na koži ali drugih mestih.
9. Okužba z normalno nenevarnimi atipičnimi mikobakterijami.
10. Pozitivna družinska anamneza primarne imunske pomanjkljivosti.

Ker gre pri PIP za klinično zelo različne oblike bolezni, težko opredelimo stopnjo nujnosti. Glede na časovni potek in resnost bolezni bolnika napotimo s stopnjo nujnosti redno ali hitro. Pod zelo hitro napotimo bolnike s pogostimi okužbami in znižano koncentracijo protiteles ($\text{IgG} < 5 \text{ g/l}$), ki bodo verjetno potrebovali nadomeščanje z imunoglobulini.

Stopnje nujnosti

Vse napotnice so triažirane, zato za optimalno organizacijo dela potrebujemo podatke o številu in povzročitelju okužb, poteku otroških bolezni, cepljenju in zapletih po cepljenju, okužbah v otroštvu in odraslosti ter pridruženih avtoimunskih ali malignih bolezni ter izvide ostalih specialistov, osnovni hemogram in koncentracijo protiteles IgG.

OBRAVNAVA BOLNIKOV S SUMOM NA SISTEMSKO AVTOVNETNO BOLEZEN

Na sistemsko avtovnetno bolezen (periodične vročice, Behçetova bolezen, Stillova bolezen v odrasli dobi, sindrom Schnitzlerjeve) posumimo pri bolnikih z epizodami nepojasnjene vročine, ki trajajo od 24 ur do 7 dni, pri katerih smo izključili infektivne, avtoimunske, medikamentozne in maligne vzroke (1).

Med sistemske avtovnetne bolezni uvrščamo prirojene bolezni s pojavom v otroški dobi (v tem primeru je potrebna napotitev na KOARKI Pediatrične klinike Ljubljana) in s pojavom v odrasli dobi ter pridobljene avtovnetne bolezni, ki se lahko pojavijo v kateri koli starostni skupini.

Na avtovnetne bolezni posumimo pri bolnikih z intermitentno, periodično ali trajno povišano telesno temperaturo in:

1. serozitisom (plevritisom, perikarditisom, peritonitisom);
2. artritisom;
3. kožnimi izpuščaji (podobnimi koprivnici, nevtrofilnimi dermatozami);
4. prizadetostjo sluznic.

Primeri avtovnetnih bolezni in opozorilni znaki, ob katerih pomislimo nanje

- Periodične vročice (spontane ali sprožene (stres, virusna okužba, menstruacija ipd.)) so 24–96 ur trajajoče epizode vročine z artralgijami, artritisom, izpuščajem (urtikam ali erizipelu podoben izpuščaj goleni), serozitisom (izjemoma so prizadete tudi možganske ovojnice (sterilni meningitis, na katerega pomislimo po izključitvi infektivnih povzročiteljev) in prizadetostjo vida ali sluha.
- Sindrom Schnitzlerjeve – povišana telesna temperatura (periodična ali vztrajajoča), paraproteinemija IgM kapa, koprivnici podoben izpuščaj, bolečine v kosteh.
- VEXAS – pridobljen sindrom, ki se pojavlja samo pri moških, praviloma starejših od 45 let, z značilnim mielodisplastičnim sindromom, povišano telesno temperaturo in bolečinami v sklepih.
- Stillova bolezen v odrasli dobi – vsaj dva tedna trajajoči simptomi: povišana telesna temperatura ($> 39^{\circ}\text{C}$), generaliziran izpuščaj barve lososa, oligoartritis ali poliartritis, boleče grlo, levkocitoza, sepsi podoben sindrom aktivacije makrofagov (vročina, hepatosplenomegalija z iztirjenimi jetrnimi encimi, hipofibrinogenemija, hiperferitinemija, anemija, trombocitopenija, hemofagocitoza).
- Behçetov sindrom – razjede sluznic, nodozni eritem, panuveitis, meningoencefalitis.

Stopnje nujnosti

Z izjemo sindroma aktivacije makrofagov in sterilnega meningitisa pri sistemskih avtovnetnih boleznih ni urgentnih stanj. Napotitve so pod »redno«, če so epizode poslabšanj redke in dobro nadzorovane s simptomatskim zdravljenjem, oziroma »hitro«, če ima posameznik več kot eno epizodo na mesec oziroma izrazito vplivajo na kakovost življenja. Pri nujnih stanjih je smiselno posvet glede terapevtskih in diagnostičnih postopkov že med bolnikovim osnovnim bolnišničnim zdravljenjem. Stillovo bolezen v odrasli dobi ter Behçetov sindrom v Sloveniji tradicionalno obravnavajo revmatologi (diferencialno diagnosticiranje vaskulitisa, artritisov), zato je za obravnavo teh stanj po zaključeni revmatološki obravnavi smiselna napotitev k imunologu.

LITERATURA

1. Košnik M. Imunske pogojene bolezni. In: Košnik M, Štajer D, eds. Interna medicina. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; Slovensko zdravniško društvo; Knjigotštvo Buča; 2022. p.1265–320.
2. Referral criteria to immunologist/allergist. General Practice Notebook. Dosegljivo 24.10.2022 na URL: <https://gpnotebook.com/simplepage.cfm?ID=x20080130212418225450>.
3. The Newcastle upon Tyne Hospital. Referral guidelines clinical immunology and allergy. https://www.newcastle-hospitals.nhs.uk/content/uploads/2020/09/REFERRAL_GUIDELINES__2019_PDF.pdf.
4. Kadivec S, Košnik M. The Ability to Use Epinephrine Autoinjector in Patients Who Receive Prescription Immediately after Anaphylaxis. Int Arch Allergy Immunol 2021;182:625–30.
5. The Jeffrey Modell Foundation Advisory Board. 10 warning signs of primary immunodeficiency, 2009. Dosegljivo 29.09.2022 na URL: http://www.info4pi.org/aboutPI/pdf/10_warnings_poster_eng.pdf.

