

- 149** Vpliv neprilizinskega zaviralca sakubitrla v kombinaciji z valsartanom na endotelijsko funkcijo in telesno zmogljivost bolnikov s kroničnim srčnim popuščanjem – *Tajda Košir Božič, Jurij Aleš Košir*
- 165** Obravnava prve epizode shizofrenije pri otrocih in mladostnikih – *Sanja Zupanič, Maja Drobnič Radobuljac*
- 179** Starostno spreminjanje mehkih in trdih tkiv obraza odraslih – *Dominik Kočevar, Nataša Ihan Hren*
- 193** Laringospazem v anesteziji – *Robert Erat, Janez Benedik*
- 201** Farmakološko zdravljenje benigne hiperplazije prostate – *Klemen Lovšin, Mojca Kržan, Tomaž Smrkolj*
- 213** Sistemski desni prekat pri odraslih bolnikih s prirojenimi srčnimi napakami – *Nejc Pavišič, Polona Koritnik, Katja Prokšelj*
- 223** Priporočila za zdravljenje medenične vnetne bolezni – *Katarina Barbara Bajec, Igor But*
- 231** »Fat burnerji« – prehranska dopolnila, ki pospešujejo izgorevanje maščob – *Nika Juriševič, Mojca Kržan*
- 241** Diagnostični izziv
- 245** Novice
- 251** Seznam diplomantov
- 253** Navodila avtorjem
- 259** Guidelines for Authors

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedicinski raziskovalni, strokovni in pregledni članki

UREDNIŠTVO

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

T (01) 524 23 56 **F** (01) 543 70 11

E info@medrazgl.si

S www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

GLAVNI UREDNIK

Tilen Kristanc

ODGOVORNI UREDNIK

Gašper Tonin

TEHNIČNI UREDNIKI

Anžej Hladnik, Anamarija Hribar, Gaja Markovič, Jurij Martinčič, Anita Meglič

UREDNIŠKI ODBOR

Lucija Kobal, Nina Kobal, Katja Kores,
Filip Korošec, Ana Karin Kozjek,
Naneta Legan Kokol, Zala Roš,
Uroš Tršan, Nika Vrabič, Ines Žabkar,
Nika Žagar, Sandra Žunič

LEKTORJA

Mateja Hočevar Gregorič, Gašper Tonin

LEKTORICI ZA ANGLEŠKI JEZIK

Lucija Skarlovnik, Lea Turner

PRELOM

SYNCOMP d. o. o.

TISK

Nonparel d. o. o.

PODPORNIKI

Medicinska fakulteta UL

Javna agencija za raziskovalno
dejavnost RS

FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI

Gaja Markovič

Revija izhaja štirikrat letno v 1.800 izvodih.

Cena izvoda je **6 €**, za študente **4 €**, za ustanove **10 €**.

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2020

Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celotne publikacije s katerimkoli sredstvom brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.

- 149** Vpliv neprilizinskega zaviralca sakubitriila v kombinaciji z valsartanom na endoteljsko funkcijo in telesno zmogljivost bolnikov s kroničnim srčnim popuščanjem – *Tajda Košir Božič, Jurij Aleš Košir*
- 165** Obravnava prve epizode shizofrenije pri otrocih in mladostnikih – *Sanja Zupanič, Maja Drobnič Radobuljac*
- 179** Starostno spreminjanje mehkih in trdih tkiv obraza odraslih – *Dominik Kočever, Nataša Ihan Hren*
- 193** Laringospazem v anesteziji – *Robert Erat, Janez Benedik*
- 201** Farmakološko zdravljenje benigne hiperplazije prostate – *Klemen Lovšin, Mojca Kržan, Tomaž Smrkolj*
- 213** Sistemski desni prekat pri odraslih bolnikih s prirojenimi srčnimi napakami – *Nejc Pavišič, Polona Koritnik, Katja Prokšelj*
- 223** Priporočila za zdravljenje medenične vnetne bolezni – *Katarina Barbara Bajec, Igor But*
- 231** »Fat burnerji« – prehranska dopolnila, ki pospešujejo izgorevanje maščob – *Nika Juriševič, Mojca Kržan*
- 241** Diagnostični izziv
- 245** Novice
- 251** Seznam diplomantov
- 253** Navodila avtorjem
- 259** Guidelines for Authors

Tajda Košir Božič^{1*}, Jurij Aleš Košir^{2*}

Vpliv neprilizinskega zaviralca sakubitriila v kombinaciji z valsartanom na endotelijsko funkcijo in telesno zmogljivost bolnikov s kroničnim srčnim popuščanjem

The Effect of Neprilysin Inhibitor Sacubitril in Combination with Valsartan on Endothelial Function and Exercise Capacity of Patients with Chronic Heart Failure

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: sakubitril, valsartan, endotelijska funkcija, telesna zmogljivost

IZHODIŠČA. Zaviranje neprilizinskega sistema predstavlja nov pristop za zdravljenje bolnikov s srčnim popuščanjem. V raziskavi smo želeli oceniti obremenitveno zmogljivost in vpliv neprilizinskega zaviralca sakubitriila v kombinaciji z valsartanom na od endotelija odvisno in neodvisno vazodilatacijo. **METODE.** V pregledno nerandomizirano raziskavo smo vključili 25 bolnikov s kroničnim srčnim popuščanjem z iztisnim deležem, manjšim od 40 %. Razporedili smo jih v dve skupini. Prva skupina je ob vključitvi začela z jemanjem zdravila sakubitril/valsartan, kontrolna skupina pa je prejela zaviralec angiotenzin pretvarjajočega encima. Pri bolnikih smo izhodiščno in po osmih tednih z UZ ocenili od endotelija odvisno in neodvisno vazodilatacijo ter spiroergometrično določili največjo porabo kisika med naporom. **REZULTATI.** Vsi bolniki so zaključili raziskavo. Od endotelija odvisna vazodilatacija se v nobeni skupini ni pomembno povečala. Od endotelija neodvisna vazodilatacija je bila po osmih tednih v skupini s sakubitrilom in valsartanom pomembno boljše kot v kontrolni skupini: $16,1 \pm 8,4$ % pri sakubitril/valsartanu proti $7,9 \pm 2,8$ % pri kontrolni skupini ($p = 0,012$, dvosmerni Mann-Whitneyjev test). Največja poraba kisika med naporom se je v skupini, ki je jemala sakubitril/valsartan, pomembno povečala ($3,6 \pm 0,4$ metaboličnih ekvivalentov (MET) ob začetku proti $4,4 \pm 0,5$ MET ob koncu raziskave, $p = 0,001$). **ZAKLJUČKI.** Kombinacija sakubitriila in valsartana v primerjavi z običajnim zdravljenjem ne vpliva na vazodilatacijo, odvisno od endotelija; izboljša pa od endotelija neodvisno vazodilatacijo in telesno zmogljivost.

¹ Tajda Košir Božič, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; bozic.tayda@gmail.com

² Jurij Aleš Košir, dr. med., Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

* Avtorja si delita mesto prvega avtorstva. Objavljeno delo je bilo nagrajeno s fakultetno Prešernovo nagrado v letu 2017.

ABSTRACT

KEY WORDS: sacubitril, valsartan, endothelial function, exercise capacity

BACKGROUND. Neprilysin inhibition represents a new approach to treatment of heart failure. The aim of our study was to assess the effect of neprilysin inhibitor sacubitril in combination with valsartan on endothelium-dependent and independent vasodilation and on exercise capacity. **METHODS.** In our prospective non-randomised study, we included 25 patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction. They were divided into two groups. The patients in the first group were given sacubitril and valsartan, while the patients in the second group received treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. Measurements of the endothelium dependent and independent brachial artery dilation using ultrasound and of exercise capacity using spiroergometry were made at the beginning of the study and after eight weeks of treatment. **RESULTS.** All of the patients finished the study. Endothelium dependent dilation did not significantly improve in either of the groups. After eight weeks, endothelium independent dilation was significantly greater in the sacubitril/valsartan group compared to the control group: $16.1 \pm 8.4\%$ in the sacubitril/valsartan group versus $7.9 \pm 2.8\%$ in the control group ($p = 0.012$, Mann-Whitney test). A two-tailed t-test showed significant improvement of exercise capacity in the group receiving sacubitril/valsartan: from 3.6 ± 0.4 metabolic equivalents (MET) to 4.4 ± 0.5 MET ($p = 0.001$). **CONCLUSIONS.** Treatment with sacubitril and valsartan as compared with standard treatment did not improve endothelium dependent dilation. The study group treated with sacubitril and valsartan had greater endothelial independent dilation after eight weeks compared to the control group. Sacubitril and valsartan significantly improved exercise capacity.

IZHODIŠČA

Srčno popuščanje (SP) lahko opredelimo kot stanje, pri katerem srce ni zmožno zagotoviti zadostnega minutnega srčnega iztisa glede na presnovne potrebe brez povišanega polnilnega tlaka (1). SP je lahko končna posledica katerekoli srčne bolezni, najpogosteje pa do njega privedeta ishemična bolezen srca in arterijska hipertenzija (2). Glede na to, ali je prizadeta predvsem črpalna sposobnost srca ali predvsem polnitev, ločimo sistolično in diastolično SP (3). Črpalno sposobnost srca ocenimo s pomočjo iztisnega deleža levega prekata (angl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF). Ta je znižan pri sistoličnem SP, pri diastoličnem SP pa je ohranjen (4, 5). Glede na stopnjo simptomov razdelimo bolnike v enega izmed štirih razredov po merilih Newyorškega združenja za srce (angl. *New York Heart Association*, NYHA) (6).

Odkvisno od hitrosti razvoja ločimo kronično in akutno SP. Kronično SP se v primerjavi z akutnim razvija postopoma, klinični znaki in simptomi so manj izraziti, v ospredju njegove patofiziologije pa so predvsem kompenzatorni mehanizmi (1, 7). Kompenzatorni mehanizmi vključujejo povečano vzdražnost nevrohormonskih osi. Aktivirajo se zaradi nezadostne dostave krvi tkivom in sprva predstavljajo koristno kompenzacijo, sčasoma pa postanejo del bolezenskega procesa in ga celo poslabšajo (8, 9). K tem mehanizmom spadajo povečana vzdraženost simpatičnega živčevja, renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS) in natriuretične osi. RAAS se aktivira zaradi nezadostne prekrvavitve ledvic, ki sproščajo renin v kri. Natriuretični peptidi se sproščajo iz srčnomišičnih vlaken (nateg srčnomišičnih vlaken zaradi hemodinamičnih sprememb). Njihova kon-

centracija je sorazmerna volumski preobremenitvi, zato jih uporabljamo kot diagnostični kazalnik in prognostični napovednik pri kroničnem SP (4). Imajo predvsem ugodne vplive (natriureza in zmanjšanje hipertrofije ter fibroze), vendar se zaradi učinkov simpatičnega živčevja in RAAS njihovi učinki zmanjšajo (9). Tako neuravnovešena aktivacija nevrohormonskih mehanizmov ima mnogo učinkov tudi na srce. Povzroči hipertrofijo, nekrozo in apoptozo srčnomišičnih celic ter razrast fibroznega tkiva v srcu, kar škodljivo preoblikuje srčno mišico in spremeni geometrijo prekata (10). Spremeni se tudi presnova v organizmu, razgradnja prevlada nad izgradnjo, v telesu pa se poveča oksidativni stres, ki vzdržuje kronično vnetje in okvara endotelij (11).

Endotelijska disfunkcija

Žilni endotelij je notranja enoslojna plast žilne stene, ki z lokalnim sproščanjem mediatorjev uravnava žilni tonus, proliferacijo gladkomišičnih celic, vnetje v žilni steni, adhezijo trombocitov, aktivnost fibrinolize ter ohranja žilno homeostazo (12). Ustrezno delovanje endotelija omogoča dušikov monoksid (NO), ki učinkuje na gladkomišične celice in širi žile (13). Moteno endotelijsko funkcijo zaznamo pri številnih boleznih, med katerimi sta najpomembnejši ateroskleroza in SP (12, 13). Patofiziološki mehanizmi, ki se aktivirajo v sklopu kroničnega SP, postopoma povzročijo disfunkcijo endotelija. Ta namreč ne sprošča več zadostnih količin NO, ki bi zagotavljale primerno vazodilatacijo (15). Posledice okvare so vazokonstrikcija, vnetje, tromboze in proliferacija gladkomišičnih celic (16).

Zmanjšana telesna zmogljivost

Zmanjšana telesna zmogljivost je eden ključnih simptomov kroničnega SP (17–20). Do nje vodijo številni vzroki, katerih ključna skupna lastnost je, da povzročijo neza-

dostno prekrvavitev skeletnega mišičja med naporom. Najdlje poznani med njimi so slabša zmogljivost prekatov, prerazporeditev obtoka v življenjsko pomembne organe zaradi povečane vzdražnosti simpatičnega živčevja in zaradi več razlogov okrnjena sposobnost vazodilatacije. Do nje lahko pride zaradi kopičenja natrija in vode v žilni steni ter intersticiju bolnikov s kroničnim SP, povečane vzdraženosti simpatičnega živčevja in zvišane ravni angiotenzina II (21, 22). Pomemben razlog za okrnjeno vazodilatacijo je tudi endotelijska okvara. Zaradi zmanjšane telesne zmogljivosti bolniki pogosto opustijo telesno dejavnost, kar pospeši periferne spremembe (23). Zaradi slabše prekrvavitve mišic in telesne nedejavnosti se pojavijo atrofija ter patološke spremembe skeletnega mišičnega tkiva (24, 25).

Zdravljenje srčnega popuščanja

Za zdravljenje SP uporabljamo več skupin zdravil. Mednje spadajo zaviralci angiotenzin pretvarajočega encima (angl. *angiotensin converting enzyme*, ACE), zaviralci angiotenzinskih receptorjev (AR), zaviralci adrenergičnih receptorjev β in zaviralci mineralokortikoidnih receptorjev (4, 26–28). Naštetim zdravilom se dodajajo druga zdravila, ki olajšajo simptome SP, npr. diuretiki, ivabradin in digoksin (4, 29, 30).

Julija 2015 je ameriška Agencija za hrano in zdravila (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) odobrila novo zdravilo za zdravljenje SP, ki vsebuje dve učinkovini: zaviralec neprilizina sakubitril ter zaviralec AR valsartan (sakubitril v kombinaciji z valsartanom, S-V) (31, 32). Z zdravilom delujemo na dve poti s pomembnim vplivom na napredovanje SP (31).

Z zaviralcem AR zaviramo delovanje RAAS. Tako se na srcu, žilah in ledvicah zavre od angiotenzina odvisen razvoj fibroze, vnetja in hipertrofije (31, 33).

Sakubitril zavira encim neprilizin, ki je odgovoren za razgradnjo natriuretinskih

peptidov, bradikina, substance P, vazodilativnega intestinalnega peptida, glukagona, nevrotenzina in adrenomedulina (33). Delovanje omenjenih peptidov je pri SP pre malo izraženo. Njihova zavrtost je posledica zmanjšane pretvorbe natriuretičnih peptidov v aktivno obliko, zmanjšane odzivnosti nanjo in njenega povečanega očistka, pri čemer ima vlogo povečana aktivnost neprilizina (31, 33). Natriuretični peptidi povečajo glomerulno filtracijo, zmanjšujejo ponovno absorpcijo soli, zavirajo zanko RAAS in simpatično živčevje ter zmanjšajo sproščanje endotelina. Na srce učinkujejo protivnetno, zavirajo razrast veziva in nastanek hipertrofije. Bradikinin prispeva k vazodilaciji, vendar skupaj s substancio P povzroča kašelj in angioedem, ki sta značilna stranska učinka zaviralcev ACE in zaviralcev neprilizina. Z zaviralci neprilizina se zato ne uporabljajo zaviralci ACE, ampak zaviralci AR, ki nimajo takšnih stranskih učinkov. Izolirana uporaba zaviralcev neprilizina bi močno kompenzatorno povečala aktivnost zanke RAAS, ki jo uspešno zavremo s sočasno kombinacijo z zaviralci AR (31).

Kombinacija S-V se je v primerjavi z zaviralci ACE izkazala za boljši način zdravljenja kroničnega SP z zmanjšanim LVEF. Zdravljenje s S-V pomembno podaljša preživetje in zmanjša število bolnišničnih obravnav v primerjavi z zdravljenjem z zaviralci ACE. Novo zdravljenje sicer prinaša večje tveganje za pojav hipotenzije in angioedema, zmanjša pa verjetnost za pojav ledvične okvare in hiperkaliemije ter nastanek kašlja (33, 34).

Hipoteza

Predvidevamo, da bo osemtedensko zdravljenje s S-V izboljšalo od endotelija odvisno in neodvisno vazodilacijo nadlaktne arterije ter obremenitveno zmogljivost pri bolnikih s kroničnim sistoličnim SP in znižanim LVEF v primerjavi z običajno oskrbo z zaviralcem ACE.

METODE Preiskovanci

V raziskavo smo vključili bolnike s kroničnim SP, ki so ustrezali vključitvenim merilom, in izključili tiste, pri katerih smo zaznali izključitveno merilo (tabela 1). Preiskovance smo poiskali v registru Ambulante za srčno popuščanje Kliničnega oddelka za žilne bolezni Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Vsi preiskovanci so imeli pred vključitvijo v raziskavo dokazano SP in z UZ izmerjen znižan LVEF po Simpsonovi metodi. Pri vključevanju preiskovancev smo upoštevali veljavna načela za vključevanje bolnikov s kroničnim SP v programe telesne vadbe.

Preiskovance smo ob vključitvenem pregledu seznanili s potekom raziskave. Pripravljenost sodelovanja so vsi preiskovanci potrdili s podpisom obrazca po poučtvi. Pri izvajanju raziskave smo spoštovali načela Kodeksa medicinske etike in deontologije, Helsinško-Tokijske deklaracije ter Konvencije o varovanju človekovih pravic in dostojanstva. Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (soglasje št. 0120-56/2017-4).

Potek raziskave

Raziskava je bila pregledna in zasnovana kot neslep klinični preizkus. Preiskovance smo razporedili v dve skupini – v skupino 13 bolnikov, ki so se ob zamenjavi standardnega zdravljenja z zaviralcem ACE ali AR za S-V strinjali z vključitvijo v raziskavo, ali v kontrolno skupino 12 bolnikov, ki je prejela zaviralec ACE v skladu s smernicami Evropskega združenja za kardiologijo. Raziskava ni imela kontrolne skupine s placebom. S takšno zasnovo smo zaobšli etični pomislek, da bi namesto dokazano učinkovitega zdravljenja bolnikom ponudili placebo. Vsem bolnikom smo zato ponudili uvedbo zdravila in jim ga uvedli v časovnem razponu, ki so si ga izbrali, t. i. stopenjski protokol (angl. *step-wedge design*). Bolnike, ki so želeli na uvedbo počakati do

Tabela 1. Vključitvena in izključitvena merila raziskave. NYHA – klasifikacija Newyorškega združenja za srce (angl. *New York Heart Association*), LVEF – iztisni delež levega prekata po Simpsonovi metodi (angl. *left ventricular ejection fraction*).

Vključitvena merila:

- razred funkcijske prizadetosti po merilih NYHA II ali III,
- motnja sistolične funkcije (LVEF^a manjši od 40 %),
- optimalno farmakološko zdravljenje in
- stabilno stanje ob začetku preiskave vsaj mesec dni.

Izključitvena merila:

- akutni infarkt srčne mišice manj kot tri mesece pred vključitvenim pregledom,
- prisotnost atrijske fibrilacije,
- klinično pomembne prekatne motnje ritma,
- srčna frekvenca manj kot 65/min,
- atrioventrikularni blok II. ali III. stopnje,
- nedavni tromboembolični zapleti,
- neurejene bolezni presnove ali žlez z notranjim izločanjem,
- prenehanje s terapijo z zdravili za kronično srčno popuščanje in
- poškodba gibalnega sistema, ki onemogoča obremenitveno testiranje.

^a Po Simpsonovi metodi.

rednega kontrolnega pregleda, smo povabili na izhodiščne in končne meritve v razmiku osmih tednov naključno, bodisi pred uvedbo zdravljenja (ter jih upoštevali kot kontrole) bodisi ob uvedbi zdravljenja in po osmih tednih. Hkrati smo v končni fazi pri vseh bolnikih (tudi kontrolah) uvedli ustrezno zdravljenje, le da jih nismo vključili v meritve. Preiskovanci v intervencijski skupini so prejeli S-V prva dva tedna v odmerku 24/26 mg na 12 ur, nato smo odmerek povečali za dva tedna na 49/51 mg na 12 ur, nato smo prešli na končni *per os* odmerek 97/103 mg na 12 ur. V primeru neželenih učinkov (nizek krvni tlak, slabšanje ledvičnega delovanja, elektrolitne motnje ali katerikoli drugi neželeni učinek) smo odmerek zmanjšali na tisti odmerek, ki ga je bolnik prenašal. Pri prilagajanju odmerka smo tako sledili priporočilom, ki so jih uporabili v raziskavi PARADIGM-HF (4, 34).

Raziskava je vključevala dva obiska preiskovancev: začetni obisk in obisk po osmih tednih jemanja zdravil. Pri vsakem obisku smo z UZ izmerili endotelijsko odvisno in neodvisno dilatacijo na nadlaktni

arteriji ter največjo porabo kisika med vadbo na cikloergometru.

Ultrazvočna preiskava

Pri vseh preiskovancih smo meritve na nadlaktni arteriji opravili v ležečem položaju po najmanj desetih minutah počitka v tistem prostoru z nadzorovano temperaturo v območju 22–24 °C. Preiskovance smo prosili, da so bili pred meritvami tešči vsaj osem ur in da v tem času niso bili fizično aktivni ter niso uživali alkoholnih pijač, kofeinskih napitkov, hrane z visoko vsebnostjo maščob in niso kadili. Meritve so bile pri preiskovancih narejene v enakem času dneva (35). Pred začetkom preiskave smo preiskovancem na levi nadlakti izmerili krvni tlak. Prikaz arterijske svetline smo uskladili s srčnim ciklom s pomočjo sočasnega EKG. Vse UZ meritve smo izvajali na desni nadlaktni arteriji na UZ aparatu Hitachi Aloka – ProSound Alpha 10 (japonskega proizvajalca Aloka Co., LTD). Meritve smo opravljali avtorji naloge. Tehnike merjenja smo se učili nekaj mesecev na zdravih prostovoljcih, tako da je postopek merjenja potekal ponovljivo.

Pri preiskovancih smo pred intervencijskim obdobjem in po njem določili od endotelija odvisno vazodilatacijo nadlaktne arterije z UZ-metodo po Celermajerju (36). Metoda se opira na ugotovitev, da povečanje krvnega pretoka povzroči v arterijah s funkcijsko neokrnjenim endotelijem sproščanje NO in posledično razširitev žile (37–39). V žilah z endotelijsko disfunkcijo, kjer je sproščanje NO prizadeto, pa je vazodilatacija manj izrazita (40). V nasprotju s povečanjem pretoka, ki povzroča razširjanje žil posredno z delovanjem na endotelij, deluje gliceril trinitrat neposredno na gladkomišične celice v arterijski žilni steni, zato je njegov učinek neodvisen od endotelija. Tako lahko ločimo med motnjami v delovanju endotelija in motnjami v delovanju gladkomišičnih celic v arterijskih stenah. Celermajerjeva metoda je neinvazivni način merjenja endotelijske funkcije, dobro korelira z invazivnimi metodami ter daje dobro ponovljive rezultate (41).

Povečan pretok in strižne sile v nadlaktni arteriji dosežemo z nekajminutnim zažetjem podlakti, ki zaradi ishemije in pospešenega nastajanja vazoaktivnih presnovkov povzroči prehodno razširitev žilja v podlakti. Ko sprostimo zažem, se v nadlaktni arteriji zaradi distalne dilatacije poveča pretok in z njim sproščanje NO, kar vodi v razširitev nadlaktne arterije, ki jo izmerimo z UZ.

Pri vseh preiskovancih smo s pomočjo visokoločljivega UZ z 10 MHz linearno sondo določili hemodinamske značilnosti nadlaktne arterije (41). S sondo smo desno nadlaktno arterijo najprej prikazali prečno in nato vzdolžno 5–12 cm nad komolčno kotanjo. Mesto prikaza smo označili, da smo lahko merili na stalnem mestu. Ko je bila slika jasna in smo lahko natančno določili sprednji in zadnji rob med intimo in žilno svetlino, smo sliko zamrznili in opravili tri meritve premera nadlaktne arterije. Tako smo izmerili izhodiščni premer nadlaktne arterije. Podlaket smo nato zaželi z manšeto merilca krvnega tlaka s tlakom 200 mmHg

ali z vrednostjo tlaka, ki je za 50 mmHg višja od preiskovančevega sistolnega tlaka, če je bila ta vrednost višja. Zažetje podlakti povzroči ishemijo in sproščanje vazoaktivnih peptidov, ki ob sprostitvi zažema povečajo pretok v nadlaktni arteriji. Povečan pretok z delovanjem strižnih sil na endotelij proksimalnega odseka nadlaktne arterije sprošča NO, ki jo razširi (12). Takšna razširitev je odvisna od ustreznega delovanja endotelija in jo uporabimo za oceno endotelijske funkcije (41). Razširitev nadlaktne arterije se po zažemu sicer povečuje s trajanjem zažema do 4,5 minut, kasneje pa se ne povečuje več, zato smo po tem času manšeto sprostili (42). V 60–90 sekundah po sprostitvi zažema smo izmerili premer arterije.

Od pretoka oz. endotelija odvisno vazodilatacijo (angl. *flow-mediated dilation*, FMD) smo izračunali kot količnik med razliko premerov arterije po povečanem pretoku in izhodiščne vrednosti ter izhodiščnega premera arterije.

Po desetih minutah počitka smo izmerili še od endotelija neodvisno vazodilatacijo (angl. *nitroglycerin-mediated dilation*, NMD), sproženo z 0,8 mg gliceril trinitrata, ki ga je bolnik zaužil z dvema podjezičnima vpihoma. Premer nadlaktne arterije smo izmerili 4,5 minute po zaužitju zdravila. NMD smo izračunali kot količnik med razliko premerov arterije po zaužitju gliceril trinitrata in izhodiščne vrednosti ter izhodiščnega premera arterije.

Obremenitveno testiranje

Ob vključitvi v raziskavo in po intervencijskem obdobju smo pri bolnikih opravili obremenitveno testiranje za oceno največje porabe kisika med telesno obremenitvijo. Obremenitveno testiranje smo opravili na cikloergometru znamke Schiller, tip Cardiovit CS-200. Preiskovance smo prosili, da niso jedli, kadili, pili alkoholnih ali kofeinskih pijač vsaj tri ure pred testiranjem. Med testiranjem smo pri bolnikih spremljali srčni utrip in krvni tlak.

Za vsakega preiskovanca smo iz tablic Svetovne zdravstvene organizacije po Stephardu odčitali največjo dovoljeno obremenitev (v vatih) in največjo pričakovano srčno frekvenco ob obremenitvi. Testiranje smo prekinili ob pojavu simptomov (izčrpanost, občutek težkega dihanja ter bolečina v prsih ali nogah), znakov (porast krvnega tlaka na več kot 250/120 mmHg, padec sistoličnega krvnega tlaka za več kot 10 mmHg, dosežek največjega srčnega utripa, zmanjšanje srčnega utripa) in sprememb v zapisu EKG (upad spojnice ST za več kot 3 mm, porast spojnice ST za več kot 1 mm, pojav aritmij) (1). Da bi se izognili morebitnim zapletom, smo preiskovance po obremenitvi še 20 minut zadržali v čakalnici.

Velikost obremenitve smo izmerili glede na porabo kisika, ki jo je aparat za spiroergometrijo izračunal kot razliko v koncentraciji kisika v vdihanem in izdihanem zraku. To smo izrazili v metaboličnih ekvivalentih (MET) – 1 MET opredeljuje porabo kisika med mirovanjem 70 kg težkega, 40 let starega moškega (3,5 ml O₂/min/kg). Obremenitveno testiranje smo ponovili po osmih tednih intervencijskega obdobja.

Statistične metode

Normalnost porazdelitve spremenljivk smo preverili kvalitativno s slikovnim prikazom porazdelitve za posamezno spremenljivko. Normalno razporejene zvezne spremenljivke smo izrazili s srednjo vrednostjo in standardnim odklonom, nenormalno razporejene zvezne spremenljivke smo izrazili z mediano vrednostjo ter prvim in tretjim kvartilom, kategorične spremenljivke pa smo izrazili s številom in deležem.

Razlike med posameznimi skupinami bolnikov smo preverjali z dvosmernim Studentovim t-testom za normalno razporejene neodvisne spremenljivke in z dvosmernim Mann-Whitneyjevim testom U za asimetrično razporejene spremenljivke.

Kategorične spremenljivke smo primerjali s testom χ^2 .

Razlike med meritvami pred intervencijskim obdobjem in po njem smo preverjali z dvosmernim parnim t-testom za normalno razporejene spremenljivke in dvosmernim Wilcoxonovim testom za asimetrično razporejene spremenljivke.

Statistične izračune smo opravili s pomočjo računalniškega programa SPSS 22.0 (IBM Corporations, 2013) za programsko okolje Windows. Vrednost $p < 0,05$ smo ovrednotili kot statistično značilno.

REZULTATI

Izhodiščne značilnosti preiskovancev

V raziskavo smo vključili 25 preiskovancev s kroničnim SP (16 moških in 9 žensk), starosti 50–76 let. Preiskovanci so bili razdeljeni v dve skupini po 12 in 13 bolnikov, ki se med seboj nista pomembno razlikovali po starosti, vzrokih, ki so privedli do kroničnega SP, razredu funkcijske prizadetosti NYHA, LVEF in zdravljenju z zdravili (tabela 2). Raziskavo so zaključili vsi preiskovanci. P-vrednost smo izračunali s testom χ^2 za kategorične spremenljivke. Za ostale neodvisne spremenljivke smo uporabili dvo-smerni Studentov t-test za normalno razporejene neodvisne spremenljivke.

Z ultrazvokom izmerjene značilnosti nadlaktne arterije

Premer v mirovanju, FMD in NMD se pred intervencijskim obdobjem med skupinama niso statistično pomembno razlikovali (tabela 3). Statistično značilnih razlik v FMD nismo zaznali niti znotraj posamezne skupine pred intervencijskim obdobjem in po njem niti med obema skupinama po intervencijskem obdobju (slika 1). Nasprotno pa se je NMD v skupini S-V povečala, v kontrolni skupini pa zmanjšala; razlika NMD med skupinama po intervencijskem obdobju je bila statistično značilna ($p = 0,012$) (slika 2).

Razlike med posameznimi skupinami smo preverjali z dvosmernim Mann-Whitneyjevim testom U. Razlike med

meritvami pred intervencijskim obdobjem in po njem smo preverjali z dvosmernim Wilcoxonovim testom.

Tabela 2. Značilnosti preiskovancev ob vključitvi v raziskavo. NYHA – klasifikacija Newyorškega združenja za srce (angl. *New York Heart Association*), LVEF – iztisni delež levega prekata (angl. *left ventricular ejection fraction*), ACE – angiotenzin pretvarjajoči encim (angl. *angiotensin converting enzyme*), AR – angiotenzinski receptorji, N – število.

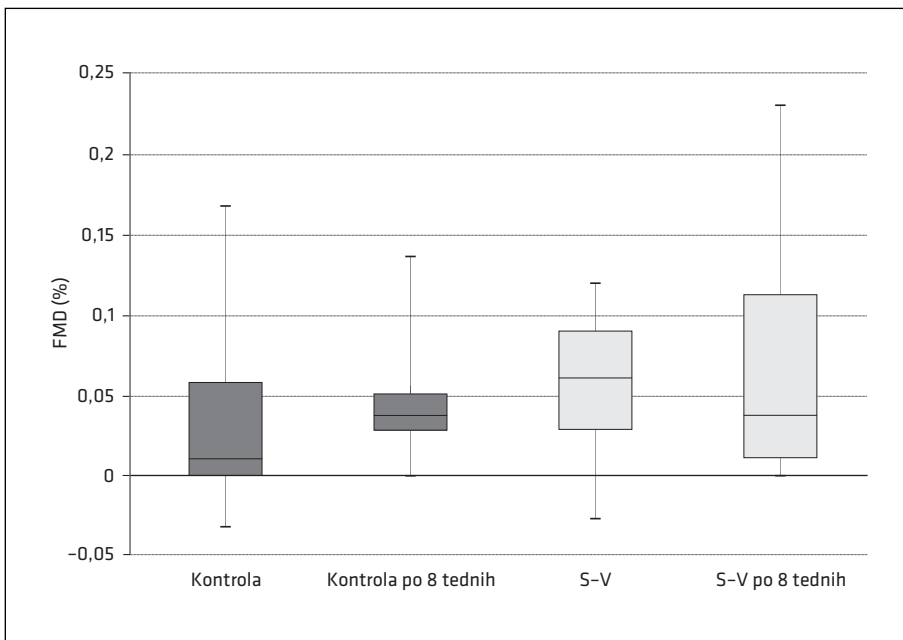
Parameter	Skupina, ki je prejela sakubitrid in valsartan	Kontrolna skupina	p-vrednost
Število moški/ženske, N (%)	8/5, (62/38)	8/4, (67/33)	0,790
Starost ^a (leta)	63,2 ± 7,1	64,5 ± 5,6	0,636
Vzrok: ishemična/neishemična kardiomiopatija, N (%)	9/4, (69/31)	8/4, (67/33)	0,891
NYHA II/III, N (%)	11/2, (85/15)	10/2, (83/17)	0,930
LVEF ^a (%)	31,3 ± 5,6	30,2 ± 6,1	0,629
Opravljen rehabilitacija, N (%)	11 (85)	10 (83)	0,930
Zdravljenje z zdravili			
Zaviralci ACE ali AR, N (%)	12 (92)	12 (100)	0,327
Zaviralci adrenergičnih receptorjev β, N (%)	9 (69)	12 (100)	0,121
Dolgodelujoči nitradi, N (%)	0 (0)	0 (0)	/
Diuretiki, N (%)	10 (77)	12 (100)	0,247
Spironolakton, N (%)	10 (77)	12 (100)	0,247
Statini, N (%)	9 (69)	8 (67)	0,891
Acetilsalicilna kislina, N (%)	8 (62)	8 (67)	0,790

^a Vrednosti za starost in iztisni delež so podane kot srednja vrednost ± standardni odklon, ostale vrednosti so podane s številom bolnikov in deležem.

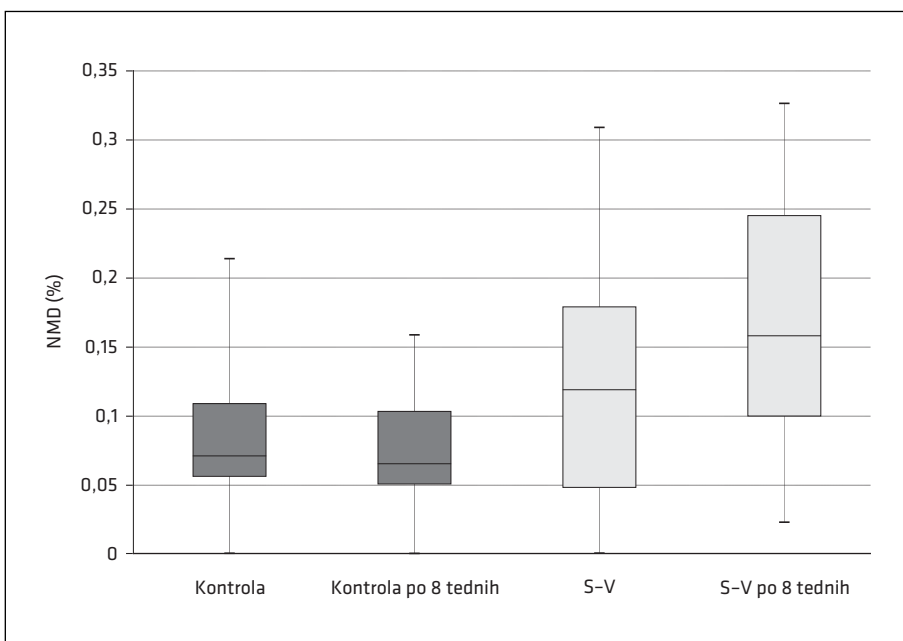
Tabela 3. Z UZ izmerjene značilnosti nadlaktne arterije preiskovancev, ki so prejeli sakubitrid v kombinaciji z valsartanom, in v kontrolni skupini pred intervencijskim obdobjem ter po njem. FMD – od endotelija odvisna vazodilatacija (angl. *flow-mediated dilation*), NMD – od endotelija neodvisna vazodilatacija (angl. *nitroglycerin-mediated dilation*), S-V – sakubitrid v kombinaciji z valsartanom, K – kontrolna skupina.

Parametere	Pred	Po	p-vrednost
Premer v mirovanju (mm)	S-V 3,9 ± 0,5	S-V 3,7 ± 0,8	0,925
	K 3,8 ± 0,5	K 3,8 ± 0,5	0,862
FMD (%)	S-V 6,0 ± 3,1	S-V 6,8 ± 5,7	0,575
	K 3,7 ± 3,7	K 4,3 ± 1,5	0,688
NMD (%)	S-V 13,3 ± 8,5	S-V 16,1 ± 8,4	0,171
	K 8,8 ± 3,1	K 7,9 ± 2,8	0,595

^a Vrednosti so podane kot srednja vrednost ± standardni odklon.



Slika 1. Vrednosti od endotelija odvisne vazodilatacije preiskovancev, ki so prejeli sakubitril z valsartanom, in v kontrolni skupini. FMD – od endotelija odvisna vazodilatacija (angl. *flow-mediated dilation*), S-V – sakubitril v kombinaciji z valsartanom.



Slika 2. Vrednosti od endotelija neodvisne vazodilatacije preiskovancev, ki so prejeli sakubitril z valsartanom, in v kontrolni skupini. NMD – od endotelija neodvisna vazodilatacija (angl. *nitroglycerin-mediated dilation*), S-V – sakubitril v kombinaciji z valsartanom.

Obremenitveno testiranje

Razlike med preiskovalnima skupinama pred intervencijskim obdobjem in po njem nista bili statistično značilni (slika 3). Pri obeh skupinah se je obremenitvena zmogljivost med naporom po intervencijskem obdobju povečala, vendar je bil porast največje porabe kisika med naporom statistično značilen le znotraj skupine, ki je jemala S-V ($p = 0,001$) (tabela 4). Razlike med posameznimi skupinami smo preverjali z dvosmernim Studentovim t-testom za normalno razporejene spremenljivke. Razlike med meritvami pred intervencijskim obdobjem

in po njem smo preverjali z dvosmernim parnim t-testom za odvisne spremenljivke.

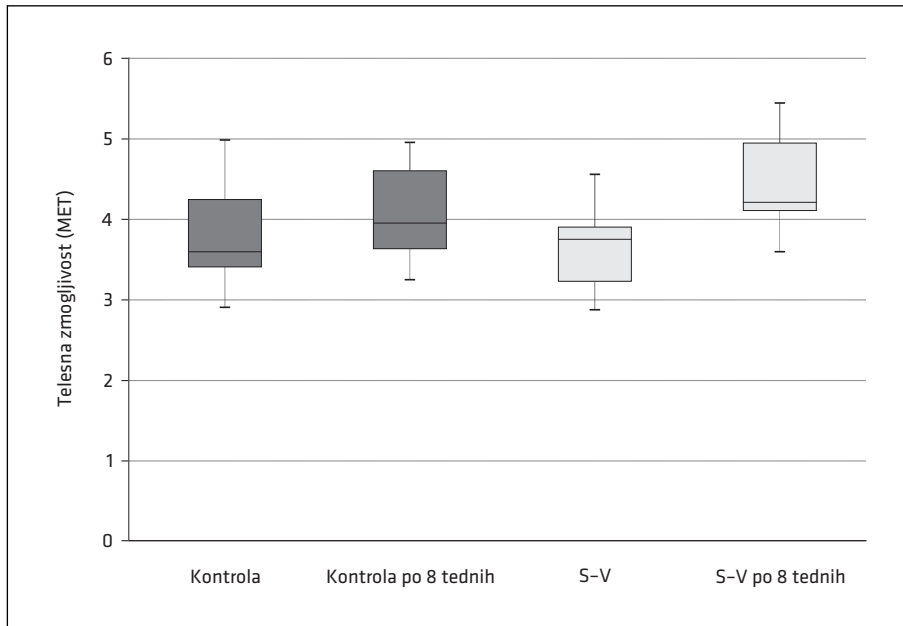
RAZPRAVA Endotelijska funkcija

Naša raziskava ni pokazala, da bi zdravljenje s S-V izboljšalo od endotelija odvisno vazodilatacijo nadlaktne arterije v primerjavi z običajno oskrbo pri bolnikih s kroničnim SP z znižanim LVEF. Vrednosti FMD pri preiskovancih v naši raziskavi so bile višje, kot smo pričakovali za populacijo bolnikov s kroničnim SP, saj je bila večina vrednosti FMD nad mejo, ki določa endotelijsko

Tabela 4. Obremenitvena zmogljivost preiskovancev, ki so prejeli sakubitrid z valsartanom, in v kontrolni skupini pred intervencijskim obdobjem in po njem. MET – metabolični ekvivalent, S-V – sakubitrid v kombinaciji z valsartanom, K – kontrolna skupina.

Parametera	Pred	Po	p-vrednost
Obremenitvena zmogljivost ^a (MET)	S-V $3,6 \pm 0,4$ K $3,7 \pm 0,3$	S-V $4,4 \pm 0,5$ K $4,0 \pm 0,4$	0,001 0,121

^a Vse vrednosti so podane kot srednja vrednost \pm standardni odklon.



Slika 3. Vrednosti obremenitvene zmogljivosti v metaboličnih ekvivalentih preiskovancev, ki so prejeli sakubitrid z valsartanom, in v kontrolni skupini. MET – metabolični ekvivalent, S-V – sakubitrid v kombinaciji z valsartanom.

disfunkcijo. Glede na izmerjene vrednosti naši preiskovanci niso imeli bolezenskih vrednosti FMD, torej niso imeli endotelijske disfunkcije, čeprav imajo SP in dejavnike tveganja za aterosklerozo in endotelijsko disfunkcijo. Normalne vrednosti FMD nadlaktne arterije pri zdravih preiskovanih srednjih let so se v nekaterih raziskavah gibale v območju 5,0–7,5 % (43, 44). V nekaterih raziskavah so bile njihove vrednosti celo 2,0–4,5 %, zato omenjena odstopanja sprožajo pomisleke o uporabnosti metode za ustrezno ocenjevanje endotelijske funkcije, na kar so opozorili že drugi raziskovalci (45–47, 58). Morda moramo vzrok za povečane vrednosti FMD iskati v jemanju zdravil za SP in sodelovanju pri nefarmakoloških ukrepih (npr. redna telesna dejavnost). Med zdravili, ki so imela vpliv na povečanje FMD, so zaviralci ACE ali AR, statini, zaviralci adrenergičnih receptorjev β in zaviralci aldosteronskih receptorjev. Bolniki, ki jih zdravimo s temi zdravili, imajo že zaradi samega zdravljenja izboljšano endotelijsko funkcijo (47–49). Znan je tudi učinek telesne vadbe na izboljšanje endotelijske funkcije (50). Učinki delovanja telesne vadbe in posameznih zdravil na endotelijsko funkcijo se po predvidevanju nekaterih avtorjev lahko celo seštevajo (47, 50). Načini delovanja zdravil iz različnih skupin se večinoma kljub temu deloma prekrivajo, zato je sprememba FMD, ki jo povzroča posamezno zdravilo, manjša. Tako smo pričakovali, da bo sprememba v FMD po intervencijskem obdobju na račun S-V majhna, saj sakubitril kot zaviralec neprilizina posredno zavira tudi zanko RAAS, kar je skupno tako zaviralcem ACE in AR, kot tudi zaviralcem aldosteronskih receptorjev (31).

Dokazano je bilo, da je endotelijska disfunkcija dober napovedni dejavnik za prihodnje srčno-žilne dogodke in povečano umrljivost pri bolnikih z znano ishemično boleznijo srca (51). Izhodiščno dobra endotelijska funkcija utegne napovedovati bolj-

ši potek bolezni pri skupini bolnikov, ki so bili vključeni v našo raziskavo; hkrati utegne kazati na razliko med populacijo naših bolnikov in bolnikov, ki so bili vključeni v raziskavo PARADIGM-HF, ki je pokazala učinek S-V na preživetje bolnikov s kroničnim SP in znižanim LVEF. Zdravljenje z zdravili, funkcijski razred po NYHA in povprečni LVEF so bili sicer primerljivi med našimi bolniki in študijsko populacijo PARADIGM-HF, vendar je velik delež naših bolnikov – ne pa tudi bolnikov v raziskavi PARADIGM-HF – predhodno zaključil rehabilitacijo, kar bi utegnilo pojasniti tovrstne razlike (33, 34).

NMD se je po intervencijskem obdobju med našima preiskovalnima skupinama statistično pomembno razlikoval. Pomembno večji je bil v skupini, ki je jemala S-V ($p = 0,012$). Raziskave, ki so spremljale učinek valsartana na od endotelija odvisno in neodvisno vazodilatacijo nadlaktne arterije, niso ugotovile pomembnih sprememb NMD, so pa ugotovile izboljšanje FMD (47, 48). Razlog za izboljšanje NMD lahko torej iščemo v delovanju sakubitрила na patofiziološke poti, ki obidejo zanko RAAS.

NMD predstavlja od endotelija neodvisen potencial arterije, da se razširi. Nitroglicerina namreč neposredno deluje na gladko mišičje, njegov učinek je zato neodvisen od endotelija. Na od nitroglicerina odvisen potencial za razširjanje arterije vpliva izraženost vazokonstrikcije arterije v mirovanju in zmožnost gladkega mišičja arterij, da se sprosti. Med našima preiskovanima skupinama ni bilo pomembnih razlik v premeru arterije v mirovanju, zato lahko predpostavimo, da je bila izraženost vazokonstrikcije v mirovanju med preiskovanima skupinama enaka. Manjši NMD torej predstavlja predvsem manjšo zmožnost gladkega mišičja arterij, da se povsem sprosti, kar je povezano s proliferacijo gladkega mišičja v arterijski steni in z napredovanjem ateroskleroze, ki otrdi žile (52, 53). V raziskavah, kjer so spremljali NMD in

FMD, so ugotovili, da sta oba kazalnika neodvisna dejavnika tveganja za napredovanje koronarne bolezni in prihodnje srčno-žilne zaplete (54). Analogno temu so pri preiskovancih s slabšim NMD ugotovili večjo količino kalcija v koronarnih arterijah (55). Boljši NMD v prid S-V, ki smo ga ugotovili v naši raziskavi, je v skladu z dognanji raziskave PARADIGM-HF, ki je potrdila boljše preživetje bolnikov s SP, ki so jemali S-V. Posredni kazalniki torej kažejo, da boljši NMD napoveduje boljši potek bolezni; v tem pogledu naši izsledki dodatno ponujajo patofiziološko razlago, zakaj je raziskava PARADIGM-HF pokazala boljše preživetje ob zdravljenju s S-V – pri tem je pomemben učinek na vazodilatacijo arterij, ki ni odvisna od delovanja endotelija, pač pa od gladkomišičnega sproščanja žilne stene (33, 34).

Obremenitvena zmogljivost

Obremenitvena zmogljivost se je pri preiskovancih, ki so prejeli S-V, pomembno povečala ($p < 0,001$). Obremenitvena zmogljivost je določena z največjo porabo kisika v organizmu, ki je posledica največjega minutnega iztisa srca in največje arterijske razlike za kisik. Spremembe največjega minutnega iztisa srca pri telesnem naporu so pri bolnikih s kroničnim SP pričakovano manj izrazite kot pri zdravih osebah; posledično so spremembe, ki povzročijo večji prevzem kisika v tkivih (povečana aerobna presnova v mišičju na račun povečanja števila mitohondrijev in prostornine kapilar v skeletnih mišicah ter ugodnejša preusmeritev pretoka iz splahnličnega žilja in ožilja neaktivnih mišic v ožilje

aktivnih mišic), izrazitejše (56). Boljša endotelijska funkcija je povezana z zvečano obremenitveno zmogljivostjo, saj prispeva k preusmeritvi pretoka v dejavno mišičje (57). V naši raziskavi nismo ugotovili pomembnih učinkov S-V na endotelijsko funkcijo, zato sklepamo, da je izboljšanje obremenitvene zmogljivosti ob jemanju S-V vezano na druge že omenjene dejavnike, ki vplivajo na povečanje obremenitvene zmogljivosti.

Slabša obremenitvena zmogljivost je neodvisen negativni prognostični dejavnik pri SP – obremenitvena zmogljivost pod 5 MET je povezana s slabšim preživetjem (58, 59). V naši raziskavi so bile srednje vrednosti obremenitvene zmogljivosti opazovanih skupin 3,5–4,5 MET, kar kaže na močno okrnjeno telesno zmogljivost. Izboljšanje obremenitvene zmogljivosti, ki smo jo ugotovili v naši raziskavi, se sklada z izboljšanjem preživetja, kar so ugotovili v raziskavi PARADIGM-HF (33, 34).

Raziskava je ugotavljala do zdaj še neraziskan vpliv S-V na endotelijsko funkcijo in telesno zmogljivost med obremenitvijo. Nismo potrdili hipoteze, da bi osem tedensko zdravljenje s S-V v primerjavi s standardnim zdravljenjem z zaviralcem ACE izboljšalo FMD pri bolnikih s kroničnim SP z znižanim LVEF. V obeh skupinah preiskovancev smo ugotovili statistično neznačilno povečanje FMD. Zdravljenje s S-V je povečalo NMD v primerjavi s standardnim zdravljenjem z zaviralcem ACE pri bolnikih s kroničnim SP z znižanim LVEF. Zdravljenje s S-V je pri teh bolnikih povečalo največjo porabo kisika med naprom.

LITERATURA

1. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, et al. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 9th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2011.
2. Morissey RP, Czer L, Shah PK. Chronic heart failure: current evidence, challenges to therapy, and future directions. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011; 11 (3): 153-71.
3. Lee DS, Gona P, Vasan RS, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation*. 2009; 119 (24): 3070-7.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18 (8): 891-975.
5. McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2010; 362 (3): 228-38.
6. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th ed. Boston: Little, Brown & Co; 1994.
7. Jug B. Telesna vadba pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem. *Med Razgl*. 2000; 39: 365-79.
8. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, et al. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54 (19): 1747-62.
9. Flore G, Suppress P, Triggiani V, et al. Neuroimmune activation in chronic heart failure. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2013; 13 (1): 68-75.
10. Chatterjee K. Congestive heart failure: what should be the initial therapy and why? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2002; 2 (1): 1-6.
11. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med*. 1999; 341 (8): 577-85.
12. Poredos P, Jezovnik MK. Testing endothelial function and its clinical relevance. *J Atheroscler Thromb*. 2013; 20 (1): 1-8.
13. Furchott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980; 288 (5789): 373-6.
14. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993; 362 (6423): 801-9.
15. Drexler H, Hornig B. Endothelial dysfunction in human disease. *J Mol Cell Cardiol*. 1999; 31 (1): 51-60.
16. Parodi O, De Maria R, Roubina E. Redox state, oxidative stress and endothelial dysfunction in heart failure: the puzzle of nitrate-thiol interaction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2007; 8 (10): 765-74.
17. Davie AP, Francis CM, Caruana L, et al. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM*. 1997; 90 (5): 335-9.
18. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail*. 2011; 13 (5): 518-27.
19. Fonseca C. Diagnosis of the heart failure in primary care. *Heart Fail Rev*. 2006; 11 (2): 95-107.
20. Clark A, Poole-Wilson P, Coats A. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of periphery. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28 (5): 1092-102.
21. Wilson JR, Ferraro N, Wiener DH. Effect of the sympathetic nervous system on limb circulation and metabolism during exercise in patients with heart failure. *Circulation*. 1985; 72 (1): 72-81.
22. Zelis R, Flaim SF. Alterations in vasomotor tone in congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 1982; 24 (6): 437-59.
23. Wilson JR, Mancini DM. Factors contributing to exercise limitation of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22 (4 Suppl A): 93A-8A.
24. Drexler H, Riede U, Münzel T, et al. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation*. 1992; 85 (5): 1751-9.
25. Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. *Circulation*. 1990; 81 (2): 518-27.
26. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 345 (23): 1667-75.
27. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin converting-enzyme inhibitors: the CHARN-Alternative trial. *Lancet*. 2003; 362 (9386): 772-6.

28. Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, et al. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. *Am J Cardiol.* 2008; 101 (6): 865–9.
29. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997; 336 (8): 525–33.
30. Reil JC, Böhm M. Heart rate and heart failure: the role of ivabradine therapy. *Curr Opin Cardiol.* 2013; 28 (3): 326–31.
31. Hubers SA, Brown NJ. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition. *Circulation.* 2016; 133 (11): 1115–24.
32. King JB, Bress AP, Reese AD, et al. Neprilysin inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a clinical review. *Pharmacotherapy.* 2015; 35 (9): 823–37.
33. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation.* 2015; 131 (1): 54–61.
34. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014; 371 (11): 993–1004.
35. Etsuda H, Takase B, Uehata A, et al. Monitoring attenuation of endothelium dependent, flow mediated dilation in healthy young men: possible connection to morning peak of cardiac events? *Clin Cardiol.* 1999; 22 (6): 417–21.
36. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction of children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992; 340 (8828): 1111–5.
37. Fitzgerald GA, Brash AR, Falardeau P, et al. Estimated rate of prostacyclin secretion into circulation of normal man. *J Clin Invest.* 1981; 68 (5): 1272–6.
38. Miller VM, Vanhouette PM. Enhanced release of endothelium-derived relaxing factor(s) by chronic releases in blood flow. *Am J Physiol.* 1988; 255 (3): H446–51.
39. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30 (2): 325–33.
40. Leeson P, Thorne S, Donald A, et al. Non-invasive measurement of endothelial function: effect on brachial artery dilation of graded endothelial dependent and independent stimuli. *Heart.* 1997; 78 (1): 22–7.
41. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39 (2): 257–65.
42. Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol.* 1995; 268 (4 Pt 2): H1397–404.
43. Doshi SN, Naka KK, Payne N, et al. Flow-mediated dilatation following wrist and upper arm occlusion in humans: the contribution of nitric oxide. *Clin Sci (Lond).* 2001; 101 (6): 629–35.
44. Franzoni F, Ghiadoni L, Galetta F, et al. Physical activity, plasma antioxidant capacity, and endothelium-dependent vasodilation in young and older man. *Am J Hypertens.* 2005; 18 (4 Pt 1): 510–6.
45. Šebeštjen M. Vpliv statinov in fibratov na funkcionalne in morfološke lastnosti arterijske stene pri bolnikih s kombinirano hiperlipidemijo [magistrsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2000.
46. Wray DW, Uberoi A, Lawrenson L, et al. Evidence of preserved endothelial function and vascular plasticity with age. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006; 290 (3): H1271–7.
47. Janič M. Pleiotropni učinki nizkih odmerkov zaviralcev sistema renin-angiotenzin in statinov na arterijsko steno [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2016.
48. Hanžel J, Piletič Ž. Vpliv kombinacije nizkih odmerkov fluvastatina in valsartana na lastnosti arterijske stene pri moških po miokardnem infarktu [raziskovalna naloga]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2013.
49. Likožar AR. Vpliv ranolazina in trimetazidina na endotelijsko funkcijo pri bolnikih s stabilno koronarno boleznijo [raziskovalna naloga]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2014.
50. Jug B. Telesna vadba pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem [raziskovalna naloga]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2000.
51. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation.* 2000; 101 (9): 948–54.
52. Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, et al. Nitroglycerine-induced vasodilation for assessment of vascular function: a comparison with flow-mediated vasodilation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 33 (6): 1401–8.
53. Rusu CC, Ghervan L, Racasan S, et al. Nitroglycerin mediated dilation evaluated by ultrasound is associated with sTWEAK in hemodialysis patients. *Med Ultrason.* 2016; 18 (1): 57–63.

54. Akamatsu D, Sato A, Goto H, et al. Nitroglycerin mediated vasodilation of the brachial artery may predict long-term cardiovascular events irrespective of the presence of atherosclerotic disease. *J Atheroscler Thromb*. 2010; 17 (12): 1266–74.
55. Kullo IJ, Malik AR, Bielak LF, et al. Brachial artery diameter and vasodilator response to nitroglycerin, but not flow-mediated dilation, are associated with the presence and quantity of coronary artery calcium in asymptomatic adults. *Clin Sci (Lond)*. 2007; 112 (3): 175–82.
56. Wielenga R, Coats A, Moser W, et al. The role of exercise training in chronic heart failure. *Heart*. 1997; 78 (5): 431–6.
57. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO, et al. Cardiac rehabilitation, exercise training, and preventive cardiology research at Ochsner Heart and Vascular Institute. *Tex Heart Inst J*. 1995; 22 (1): 44–52.
58. Mark DB, Lauer MS. Exercise capacity. The prognostic variable that doesn't get enough respect. *Circulation*. 2003; 108 (13): 1534–6.
59. McNeer JF, Margolis JR, Lee KL, et al. The role of the exercise test in the evaluation of patients for ischemic heart disease. *Circulation*. 1978; 57 (1): 64–70.

Prispelo 21. 12. 2017

Sanja Zupanič¹, Maja Drobnič Radobuljac²

Obravnavna prve epizode shizofrenije pri otrocih in mladostnikih

Managing the First Episode of Schizophrenia in Children and Adolescents

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: shizofrenija z zelo zgodnjim začetkom, shizofrenija z zgodnjim začetkom, diagnostika, zdravljenje, prodrom

Shizofrenija z začetkom v otroški dobi ali dobi mladostništva ima mnogo skupnih značilnosti s shizofrenijo, ki se začne pri odraslih, med drugim genetsko ozadje, simptome bolezni ter diagnostične kriterije. Antipsihotiki in psihosocialni ukrepi predstavljajo osrednje stebre zdravljenja, pri obravnavi bolezni pa je zelo pomemben timski pristop, dober terapevtski odnos in tesno sodelovanje s starši ter drugimi pomembnimi osebami.

ABSTRACT

KEY WORDS: very early-onset schizophrenia, early-onset schizophrenia, diagnostics, treatment, prodrome

Childhood and adolescent-onset schizophrenia shares many common characteristics with adult-onset schizophrenia, including genetic background, disease symptoms and diagnostic criteria. Antipsychotic medications and psychosocial interventions represent the key treatment options. Moreover, team approach, strong therapeutic alliance, close cooperation with parents and other important persons are very important factors for the management of the disease.

¹ Sanja Zupanič, dr. med., Center za mentalno zdravje, Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Grablovičeva ulica 44a, 1000 Ljubljana; sanja.zupanic@psih-klinika.si

² Doc. dr. Maja Drobnič Radobuljac, dr. med., Center za mentalno zdravje, Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Grablovičeva ulica 44a, 1000 Ljubljana

UVOD

Shizofrenija z zelo zgodnjim začetkom (angl. *very early-onset schizophrenia*, VEOS) se začne pri otrocih, mlajših od 13 let, in je zelo redka bolezen, saj znaša prevalenca manj kot 0,01 %. Za razliko od te oblike je shizofrenija z zgodnjim začetkom (angl. *early-onset schizophrenia*, EOS) precej bolj pogosta. Ta oblika se začne v starosti 13–18 let, s tem da je diagnoza shizofrenije večkrat potrjena kasneje, pogosto po 18. letu starosti (1–3). Diagnostični kriteriji po ameriških klasifikacijah duševnih bolezni (angl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM) iz let 1994 (DSM-4) in 2013 (DSM-5) in Mednarodni statistični klasifikaciji bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov (MKB) iz leta 1992 (MKB-10) in 2018 (MKB-11) so pri otrocih in mladostnikih enaki kot pri shizofreniji z začetkom v odrasli dobi (angl. *adult-onset schizophrenia*, AOS), vendar je napoved izida bolezni slabša (1, 4, 5).

Najboljši modeli zdravljenja so multidisciplinarni, pri čemer predstavljajo anti-psihotiki in psihosocialni ukrepi osrednje stebre zdravljenja (1). Po doseženi remisiji akutne psihoze je ključnega pomena povrnitev socialnega funkcioniranja na raven pred izbruhom bolezni in preprečevanje ponovitve. Nadaljnje epizode so namreč povezane z daljšim časom, potrebnim za doseg remisije, poslabšanim psihosocialnim delovanjem in povečanim tveganjem za napredovanje simptomov v kronične (6).

ZNAČILNOSTI SHIZOFRENIJE Z ZGODNJIM IN ZELO ZGODNJIM ZAČETKOM

Prevalenca VEOS znaša manj kot 0,01 %, od tega se manj kot petina primerov začne pred desetim letom starosti. Analiza funkcioniranja pred pojavom bolezni je pokazala, da je imelo 77,3 % bolnikov z VEOS že leta pred pojavom psihotičnih simptomov hude težave na več področjih, denimo na področju

jezikovnega razvoja, motorike, socialnega funkcioniranja, polovica jih je šlo v šolo kasneje ali so ponavljali razred. Diagnozo shizofrenskega spektra ima 24,7 % staršev otrok z VEOS, za razliko od 11,3 % staršev bolnikov, ki zbolijo v odrasli dobi (2). To kaže na večjo genetsko obremenjenost bolnikov, ki zbolijo mlajši. Tako pri VEOS kot pri AOS gre za mutacije v istem naboru genov, vendar je pri VEOS običajno prisotna večja količina bolezenskih alelov, več je tudi redkih mutacij *de novo* (7). Za VEOS je značilno, da so v 50 % pridružene bolezni z motnjami avtističnega spektra (1). Shizofrenija in avtizem imata prekrivajoče se genetsko ozadje (7).

Klinična slika VEOS in EOS odraža razvojne posebnosti. Pri otrocih je včasih težko ločiti med živim domišljjskim svetom in psihotičnimi doživljanji (8). Bolezen močno prizadane otrokov oz. mladostnikov razvoj, izpolnjevanje razvojnih nalog in doseganje razvojnih mejnikov (1).

Tretjina bolnikov z EOS ima postavljeno še eno ali več psihiatričnih diagnoz, najpogosteje so pridružene motnje avtističnega spektra, zloraba psihoaktivnih snovi ali odvisnost od njih, motnja aktivnosti in pozornosti, posttraumatska stresna motnja in vedenjska motnja. Za EOS je značilen počasen, plazeč razvoj simptomov (1).

Eden najpomembnejših napovednih dejavnikov za nadaljnji potek bolezni je trajanje nezdravljene psihoze. Sistematičen pregled literature kaže, da je trajanje nezdravljene prve psihoze pri mladostnikih bistveno daljše kot pri odraslih (18 mesecev v primerjavi s petimi meseci pri odraslih) (9).

Prodrom in skupina z visokim tveganjem za razvoj shizofrenije

Pred kliničnim začetkom shizofrenije se pogosto pojavi prodromalna faza, za katero je značilen upad v kognitivnem in socialnem delovanju. Prodrom je težko prepoznati

kot začetek shizofrenije, saj se lahko pojavi več kot deset let pred prvimi psihotičnimi simptomi, simptomi pa so zelo nespecifični (3). Prodrom se začne v nepsihotični obliki in se kaže z depresivnim razpoloženjem, nemirom in strahom, čemur običajno sledijo socialni umik in kognitivne motnje. Temu sledi psihotična faza prodroma, ki jo delimo na fazo nepopolno izraženih pozitivnih simptomov (angl. *attenuated positive symptoms*, ASP) in na fazo kratko potekajočih, omejenih intermitentnih psihotičnih simptomov (angl. *brief limited intermittent psychotic symptoms*, BLIPS). Pri ASP gre za pozitivne simptome, ki še niso zelo intenzivni, prisotni morajo biti vsaj enkrat tedensko: nenavadne miselne vsebine ali blodnjave ideje, sumničavost ali preganjalne ideje, zaznavne anomalije, vsebinska dezorganiziranost. Pri BLIPS gre za nekaj minut do eno uro trajajoče psihotične simptome, ki se pojavijo enkrat mesečno do največ štiri dni v tednu: halucinacije, formalne ali vsebinske motnje mišljenja (8). V skupino oseb, ki imajo zelo visoko tveganje za razvoj shizofrenije (angl. *ultra high risk*, UHR), uvrstimo tiste, ki imajo vsaj dva simptoma ASP ali en simptom BLIPS, imajo poslabšano funkcioniranje (vsaj za 30 točk na lestvici celostne ocene funkcioniranja (angl. *global assessment of functioning*, GAF)) ter dodatne dejavnike tveganja, kot sta shizotipska motnja ali pozitivna družinska anamneza (8). Podobno je zastavljen tudi koncept klinično visokega tveganja za psihozo (angl. *clinical high-risk for psychosis*, CHR-P) (1).

CELOSTNA OBRAVNAVA PRVE EPIZODE SHIZOFRENIJE PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI

Za bolnega otroka, mladostnika in družino so pozitivne prve izkušnje ob psihiatrični obravnavi zelo pomembne, saj pripomorejo k večjemu zaupanju v zdravljenje, boljšemu sodelovanju pri zdravljenju ter boljšemu dolgoročnemu upoštevanju navodil zdra-

vljenja. Kakovostna celostna obravnava ob prvi epizodi shizofrenije ima pomemben vpliv na dolgoročni izid zdravljenja (10).

Široko zastavljena diagnostika

Na podlagi kakovostne diagnostike lahko pripravimo najboljši načrt zdravljenja za posameznega bolnika (11).

Anamneza, heteroanamneza, pregled dokumentacije

S pomočjo splošne in usmerjene anamneze ter heteroanamneze, ki jo podajo starši ali skrbniki, prepoznamo simptome in znake bolezni ter njihovo trajanje (11).

Klinična slika polno razvite psihoze je običajno podobna kot pri odraslih. Pogosto so prisotne halucinacije, blodnje, dezorganizirano ali bizarno vedenje, splitveno čustvovanje, miselne zadrge, opuščanje socialnih odnosov in dotedanjih aktivnosti, poslabšanje šolskih rezultatov in splošnega funkcioniranja (2). Redkeje opazimo katatonijo in sistematizirane blodnje. Ob začetku bolezni običajno pride do kognitivnega upada v smislu motenj pozornosti, spomina in izvršilnih funkcij (12). Pri VEOS so pogosto bolj izraziti negativni simptomi, kar je slab napovedni dejavnik (2).

Posebej smo pozorni na anamnezo morebitnega uživanja psihoaktivnih snovi, travme, razvojno anamnezo, socialno in šolsko funkcioniranje, družinsko anamnezo. Ocenimo samomorilno ogroženost. Včasih že na tej točki povabimo k sodelovanju tudi druge osebe, ki so v stiku z otrokom ali mladostnikom, da dopolnijo naše poznavanje celotne situacije, npr. v obliki šolskega poročila. Pregledati moramo vso dokumentacijo dotedanje obravnave (11, 13). Poizvedeti moramo o družinski anamnezi telesnih bolezni (zlasti debelost, sladkorna bolezen, bolezni srca in žilja, dislipidemija, povišan krvni tlak) zaradi ocene tveganja za razvoj neželenih učinkov uvedenih zdravil (12, 14).

Telesni pregled in preiskave

Natančen telesni pregled in preiskave opravimo z več nameni. V prvi vrsti želimo izključiti organske vzroke psihoze (glej tabelo 1). Pridobimo podatke, na podlagi katerih bomo izbrali optimalno zdravlilo glede na profil neželenih učinkov. Izhodiščne vrednosti nam bodo kasneje pomagale spremljati morebitne neželene učinke uvedenega zdravila.

Osnovne preiskave, ki jih vsekakor opravimo takoj na začetku obravnave, so (8, 12):

- splošni telesni pregled,
- nevrološki pregled,
- vitalni znaki: telesna temperatura, utrip, arterijski tlak, frekvenca dihanja,
- telesna teža, indeks telesne mase, obseg trebuha,
- EKG,
- krvna slika, elektroliti, testi jetrnega in ledvičnega delovanja, ščitnični hormoni, vrednost prolaktina v plazmi, vrednost krvnega sladkorja in
- toksikološki pregled urina na psihoaktivne substance.

Različne smernice in klinične prakse so glede rutinskega izvajanja nadaljnje diagnostike bolj ali manj velikopotezne. Večina smernic svetuje snemanje elektroencefalograma (EEG) in MRI glave, kar je praksa tudi v Sloveniji (12). Določena patološka odstopanja na MRI in EEG, subakuten potek psihoze (slednji je pri mladostnikih pogost) in neodzivnost na antipsihotično zdravljenje lahko nakazujejo avtoimunske vzroke psihoze (15). V teh primerih opravimo nabor preiskav protiteles proti površinskim strukturam živčnih celic (angl. *anti-neuronal surface antibodies*, ANSA), ki pokriva večino do sedaj znanih protiteles. Protitelesa ANSA so lahko v krvi negativna, zato je v primerih, kjer je verjetnost avtoimunskih vzrokov visoka, treba opraviti tudi lumbarno punkcijo in panel ANSA ponoviti v možgansko-hrbtenjačni tekočini (16).

Ob sumu na presnovne bolezni opravimo še naslednje preiskave: laktat, piruvat, amonijak v serumu, aminokislino v serumu in urinu, organske kisline v urinu, baker v urinu in ceruloplazmin v serumu

Tabela 1. Seznam somatskih stanj, ki lahko sprožijo psihotične simptome (12).

Okužbe	<ul style="list-style-type: none"> • encefalitis, meningitis • sifilis, HIV
Zastrupitve	<ul style="list-style-type: none"> • zdravila: kortikosteroidi, stimulanji, antiholinergiki • psihoaktivne snovi: amfetamini, marihuana, alkohol, kokain • težke kovine: svinec, živo srebro
Poškodbe osrednjega živčnega sistema	<ul style="list-style-type: none"> • možganski tumorji • prirojene malformacije • poškodbe glave
Avtoimunske bolezni	<ul style="list-style-type: none"> • limbični encefalitis • anti-NMDA receptorski encefalitis
Presnovne bolezni	<ul style="list-style-type: none"> • endokrinopatije • Wilsonova bolezen
Nevrodegenerativne bolezni	<ul style="list-style-type: none"> • Huntingtonova horea • boleznj kopičenja maščob
Genetski sindromi	<ul style="list-style-type: none"> • DiGeorgov [22q11] sindrom • Prader-Willijev sindrom
Drugo	<ul style="list-style-type: none"> • delirij • epilepsija

(Wilsonova bolezen), določitev encima aril-sulfataza v levkocitih in sulfatov v urinu (metakromatska levkodistrofija), porfobilinogen (akutna intermitentna porfirija). Genetsko testiranje je indicirano, če opazimo dismorfične ali sindromske značilnosti (8, 12). Psihoza je sicer redek zaplet borelioze, a je v za borelijo endemskih področjih, kot je Slovenija, smiselno preveriti protitelesa proti *Borrelia burgdorferi* (17). V Sloveniji so določena področja obremenjena s svincem in živim srebrom, zastrupitev z obema kovinama se redko kaže tudi s psihozo (18).

Razširjene diagnostike se skupaj z otroškim nevrologom lotimo pri vseh bolnikih z netipično klinično sliko, recimo z naglim in grobim upadom kognitivnih ali motoričnih sposobnosti, žariščnimi nevrološkimi znaki ali delirijem (12).

Diferencialna diagnoza

Diagnostični kriteriji za shizofrenijo po klasifikacijah DSM-4, DSM-5, MKB-10 in MKB-11 so pri otrocih in mladostnikih enaki kot pri odraslih (1, 4, 5). Po DSM-4 morata miniti dva meseca abstinence od psihoaktivnih snovi, preden lahko zaključimo, da psihoza ni posledica uživanja teh (1).

Ob samem začetku bolezni pogosto težko postavimo pravilno diagnozo (12). Razpoložensko motnjo s psihozo neredko sprva prepoznamo in obravnavamo kot shizofrenijo. Diferencialno diagnostični izziv včasih predstavlja razlikovanje psihotične motnje od avtistične, obsesivno kompulzivne, generalizirane anksiozne motnje, socialne anksioznosti ali nekaterih osebnostnih motenj (1, 8). Večina otrok, ki poroča o halucinacijah, ne doseže kriterijev za shizofrenijo. Običajna otroška doživljanja, ki so posledica bujne domišljije in živih fantazij, si lahko napačno razlagamo kot psihotična (12). Travmatske izkušnje pri otrocih in mladostnikih, zlasti spolna zloraba, pogosto povzročijo psihotične simptome (1).

Pri postavljanju diagnoze nam močno pomaga klinično psihološki pregled, s katerim klinični psiholog veliko bolje razloči in opredeli nekatere specifične simptome ter oceni bolnikovo funkcionalnost na zanj pomembnih področjih (1).

Načrt zdravljenja in spremljanja

Načrt za farmakološko in psihosocialno zdravljenje mora temeljiti na najboljših obstoječih dokazih ter upoštevati individualne značilnosti bolnika in družine. S pomočjo psihoedukacije in pogovora o vseh fazah zdravljenja moramo bolnika in družino ustrezno pripraviti na zdravljenje in skušati izbrati zdravilo s strinjanjem z obojimi (11).

Zdravljenje z zdravili

Glavno vlogo pri zdravljenju psihoze imajo antipsihotiki. Večina smernic priporoča zdravljenje z enim antipsihotikom druge generacije (10).

Izbor antipsihotika

Mrežna metaanaliza 12 raziskav, v katerih je skupaj sodelovalo 2.158 bolnikov z diagnozo shizofrenskega spektra, starih 8–19 let (povprečna starost 15,3 leta), je primerjala učinkovitost in varnost osmih različnih antipsihotikov: risperidona, aripiprazola, olanzapina, paliperidona, kvetiapina, ziprazidona, asenapina in molindona. Povprečno zdravljenje je trajalo sedem tednov. Učinkovitost vseh antipsihotikov se je izkazala za zelo podobno. Le učinkovitost ziprazidona je bila v vseh kategorijah (izboljšanje pozitivnih, negativnih simptomov in funkcioniranja) nižja od ostalih antipsihotikov, zato ziprazidon odsvetujejo za zdravljenje shizofrenije pri mlajših od 18 let. Pri AOS veljajo za najbolj učinkovite antipsihotike risperidon, olanzapin in amisulprid, medtem ko je metaanaliza na populaciji, mlajši od 19 let, pokazala največjo učinkovitost olanzapina in kvetiapina. Podatki zaradi majhnih

vzorcev niso povsem zanesljivi, zato potrebujemo še nadaljnje raziskave (19).

Tudi antipsihotiki prve generacije so se izkazali kot učinkoviti pri zdravljenju EOS in VEOS. Zaradi pogostih neželenih učinkov (70 % otrok in mladostnikov s shizofrenijo ima ob haloperidolu izrazito ekstrapiramidno simptomatiko) so danes zdravila prvega izbora iz skupine druge generacije (2). Prav tako so drugi uspešnejši kot prvi tudi pri preprečevanju ponovitve (20).

Učinkovitost antipsihotikov je zelo primerljiva, zato je pri izboru antipsihotika zelo pomemben profil neželenih učinkov. Odrasli bolniki s prvo psihozo so nagnjeni k več neželenim učinkom antipsihotikov kot bolniki po nekaj letih trajanja bolezni, populacija otrok pa je še zlasti občutljiva na njihov pojav (10, 19). Najpogostejši neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih so ekstrapiramidna simptomatika, porast telesne teže, zaspanost in hiperprolaktinemija. Zaradi kratkega trajanja večine raziskav imamo malo podatkov o dolgoročnih neželenih učinkih zdravil, kot je razvoj sladkorne bolezni ali tardivne diskinezije (21).

Raziskave pri mlajših od 19 let so pokazale, da na porast telesne teže izrazito vpliva olanzapin, manj risperidon in kvetiapin, najbolj ugodna pa sta aripiprazol in ziprazidon (19). Zaradi vpliva na telesno težo nekatere smernice odsvetujejo ali prepovedujejo predpisovanje olanzapina kot antipsihotika prvega izbora pri prvi psihozi (10). Risperidon in paliperidon sta znana povzročitelja hiperprolaktinemije v vseh starostnih obdobjih. Olanzapin pri odraslih redko povzroča hiperprolaktinemijo, medtem ko je pri otrocih in mladostnikih to pogostejši neželeni učinek (19). Z mrežno metaanalizo raziskav pri otrocih in mladostnikih so ugotovili, da je aripiprazol najmanj tvegan za porast prolaktina. Najmanj ekstrapiramidne simptomatike v tej populaciji povzročajo olanzapin, kvetiapin in asepapin. Izmed osmih antipsihotikov je samo kvetiapin povzročal porast trigliceridov.

Pogostost zaspanosti, nespečnosti, neželenih učinkov na splošno ter resnih neželenih učinkov pri otrocih in mladostnikih se ni pomembno razlikovala med posameznimi antipsihotiki. Pagsberg in sodelavci so na podlagi mrežne metaanalize zaključili, da kažeta aripiprazol in kvetiapin pri otrocih in mladostnikih najboljšo prenosljivost, vendar sta še vedno povezana s pomembnimi neželenimi učinki (19).

Metaanaliza 55 raziskav na populaciji otrok je pokazala, da od devetih antipsihotikov (haloperidol, risperidon, paliperidon, kvetiapin, olanzapin, ziprazidon, aripiprazol, molindon, pimozyd) noben ne poveča incidence patološkega podaljšanja dobe QTc pri telesno zdravih otrocih in mladostnikih. Od vseh imata risperidon in ziprazidon še največji vpliv na podaljšanje dobe QTc, medtem ko jo aripiprazol nekoliko skrajša (22).

Smernice NICE (National Institute for Care and Health Excellence) za zdravljenje shizofrenije pri otrocih in mladostnikih svetujejo, naj pri izboru antipsihotika upoštevamo veliko verjetnost bistvenega porasta telesne teže pri olanzapinu, o čemer pred morebitno uvedbo olanzapina obvezno govorimo tudi z bolnikom in starši (13).

Tabela 2 prikazuje, kateri antipsihotiki so v Sloveniji registrirani za rabo pri mladoletnih bolnikih. Posebej za zdravljenje shizofrenije v tej populaciji so registrirani haloperidol, sulpirid, paliperidon in aripiprazol. Zaradi posebnosti v postopku registracije zdravil moramo v Sloveniji pogosto predpisovati zdravila izven uradnih, ozkih indikacij za zdravljenje (risperidon je, denimo, registriran le za vedenjske motnje) (23).

Potrebujemo več raziskav, ki bodo spremljale dolgoročno učinkovitost in neželene učinke zdravil pri otrocih in mladostnikih, tudi nekatere za to populacijo specifične kategorije, kot je vpliv na kognitivni razvoj, spolno dozorevanje in kostno gostoto (21).

Tabela 2. Antipsihotiki, registrirani za uporabo pri otrocih in mladostnikih v Sloveniji (23).

Antipsihotik	Starost in indikacije, za katere je registrirano zdravilo v Sloveniji	Največji dnevni odmerek
Aripiprazol	Shizofrenija od 15. leta naprej, bipolarna motnja (manične epizode) od 13. leta naprej.	30 mg Pri bipolarni motnji trajanje zdravljenja največ 12 tednov.
Haloperidol	Shizofrenija, vedenjske motnje s psihotičnimi simptomi, vedenjske motnje brez psihoz in tiki od 3. leta naprej.	Shizofrenija: do 0,15 mg/kg telesne teže/24 ur. Vedenjske motnje, tiki: do 0,075 mg/kg telesne teže/24 ur, pri zelo izraziti psihozi se lahko odmerek poveča.
Paliperidon	Shizofrenija od 15. leta naprej.	Telesna teža < 51 kg: 6 mg Telesna teža ≥ 51 kg: 12 mg
Risperidon	Vedenjske motnje od 5. leta naprej.	Telesna teža ≥ 50 kg: 1,5 mg Telesna teža < 50 kg: 0,75 mg
Sulpirid	Depresivna epizoda, mešana anksiozna in depresivna motnja, somatiformna avtonomna disfunkcija, shizofrenija od 14. leta naprej.	10 mg/kg telesne teže/24 ur v 2-3 deljenih odmerkih.
Ziprazidon	Bipolarna motnja (manične in mešane epizode) od 10. leta naprej.	Telesna teža < 45 kg: 80 mg Telesna teža ≥ 45 kg: 160 mg

Privolitev k zdravljenju

Privolitev otroka in staršev je treba zabeležiti pred uvedbo zdravljenja z zdravili ter ob vseh pomembnih spremembah, kot je uvedba novega zdravila, pojav neželenih učinkov, prehod v vzdrževalno fazo in fazo opuščanja zdravila. Pristanek na zdravljenje je proces in ne enkratni dogodek. Temelji na zaupanju in kakovostnem terapevtskem odnosu. Pogovoriti se moramo tudi o na videz nepomembnih praktičnih plateh jemanja zdravil – denimo, otrok težko pogoltno tableto, najstnika skrbi, kako bo zdravilo vzel pred vrstniki na šolskem izletu ali med poukom, ipd. Bolnika in družino moramo opozoriti na pojav možnih neželenih učinkov. Zagotovilo otroškega in mladostniškega psihiatra, da bo zdravilo ukinit, če ne bo dovolj učinkovito ali če se bodo pojavili nesprijemljivi neželeni učinki, običajno bolnika in starše pomiri (11).

Prilagajanje odmerka, spremljanje učinkovitosti, morebitna menjava antipsihotika

Klinične smernice NICE za zdravljenje shizofrenije pri otrocih in mladostnikih priporočajo zdravljenje s prvim antipsihotikom v optimalnem odmerku štiri do šest tednov, preden se v primeru neučinkovitosti odločimo za menjavo zdravila (13). Večina smernic o zdravljenju prve epizode shizofrenije pri odraslih prav tako svetuje štiritredensko začetno zdravljenje s prvim antipsihotikom. Glede na to, da po navadi pride do opaznega učinka že v prvih dveh tednih zdravljenja, nekatere novejšie smernice za odrasle svetujejo krajše, dvotedensko obdobje, po katerem v primeru popolne odsotnosti odziva zamenjamo antipsihotik (10). Učinkovitost zdravljenja najbolje spremljamo s pomočjo standardiziranih orodij, kot sta Lestvica pozitivnih in negativnih sindromov (angl. *positive and negative syndrome scale*, PANSS) in Kratka psihiatrična ocenjevalna lestvica (angl. *brief psychiatric rating scale*, BPRS) (2).

Antipsihotik zamenjamo tudi v primeru pojava nesprejemljivih neželenih učinkov, ki jih ne uspemo zadovoljivo ublažiti z nižanjem odmerka ali s pomočjo dodatnega zdravljenja (10).

Spremljanje in preprečevanje neželenih učinkov zdravil

Otroci in mladostniki so ob zdravljenju z atipičnimi antipsihotiki izpostavljeni velikemu tveganju za pridobitev telesne teže, na daljši rok pa razvoju presnovnih bolezni ter bolezni srca in žilja. Raziskava, v katero so bili vključeni bolniki, ki so prvič prejeli antipsihotik (N = 272, starost 4–19 let), je ugotovila pomemben porast telesne teže v 12 tednih zdravljenja, bolniki so povprečno pridobili: 4,4 kg ob aripiprazolu, 5,3 kg ob risperidonu, 6,1 kg ob kvetiapinu in 8,5 kg ob olanzapinu. Kontrolna skupina brez antipsihotičnega zdravljenja

je v tem obdobju pridobila 0,2 kg. V isti raziskavi samo aripiprazol ni povzročil pomembnega porasta ravni holesterola ali trigliceridov (12).

Spremljamo tudi pojav ekstrapiramidne simptomatike, lahko si pomagamo s standardiziranimi lestvicami, kot so npr. AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale), SAS (Simpson Angus Scale), ESRS (Extrapyramidal Symptom Rating Scale), BARS (Barnes Akathisia Rating Scale). Če je bolnik v akutni fazi prejemal antiparkinsonike, moramo v primeru nižanja odmerka antipsihotika ponovno oceniti, ali so antiparkinsoniki še potrebni (12).

Možni neželeni učinki vključujejo še zaspanost, ortostatsko hipotenzijo, motnjo spolnega delovanja, hiperprolaktinemijo, povišane vrednosti jetrnih transaminaz, steatohepatitis, spremembe v EKG (tudi podaljšanje dobe QTc) in nenadno smrt

Tabela 3. Označena polja nam povedo, katere preiskave so indicirane med zdravljenjem z atipičnimi antipsihotiki (2, 13, 14, 22). AP – antipsihotik, ITM – indeks telesne mase, HbA_{1c} – glikirani hemoglobin.

	Pred uvedbo AP	Vsak teden prvih 6 tednov	Po 12 tednih	Vsakih 6 mesecev	Stalno, zlasti v fazi uvajanja
Telesna teža in ITM	X	X	X	X	
Telesna višina	X		X	X	
Obseg trebuha	X		X	X	
Srčna frekvenca	X		X	X	
Arterijski krvni tlak	X		X	X	
Glukoza na tešče	X		X	X	
HbA _{1c}	X		X	X	
Lipidogram	X		X	X	
Raven prolaktina	X		X	X	
Ekstrapiramidna simptomatika	X	X	X	X	X
EKG	X				
Preveriti učinkovitost	X	X	X	X	X
Preveriti neželene učinke	X	X	X	X	X
Preveriti upoštevanje pravil zdravljenja	X	X	X	X	X
Zdrav življenjski slog	X	X	X	X	X

(v populaciji otrok je to sicer izjemno redko) (12).

Pri bolnikih, ki jih zdravimo z atipičnimi antipsihotiki, moramo spremljati številne vrednosti (glej tabelo 3).

Vse bolnike moramo spodbujati k zdravemu življenjskemu slogu, vključno z opuščanjem (ali ne pričetjem) kajenja, uravnoteženo prehrano in redno telesno aktivnostjo. Če kljub temu pride do zaskrbljujočega porasta telesne teže ali znakov presnovnega sindroma, zamenjamo antipsihotik ali uvedemo zdravila, ki blažijo presnovne zaplete (npr. metformin) oz. napotimo bolnika k ustreznemu specialistu za uvedbo specifičnega zdravljenja (12).

Uporaba dodatnih zdravil

O rabi posameznih zdravil pri otrocih in mladostnikih obstaja relativno veliko podatkov, o kombinaciji več psihotropnih zdravil pa so podatki bolj skopi, zato moramo imeti za uporabo kombinacije zdravil zelo jasne razloge (1). V klinični praksi je pogosta raba antiparkinsonikov (npr. biperiden) za blaženje ekstrapiramidne simptomatike. Benzodiazepini se pogosto uporabljajo v začetni fazi zdravljenja akutne psihoze za lajšanje anksioznosti, nespečnosti ali ob pojavu akatizije (12). Razen v prehodni fazi, ko uvajamo nov antipsihotik, kombinacija dveh ali več antipsihotikov ni smiselna, saj ni dokazov o učinkovitosti veččimernega antipsihotičnega zdravljenja (1). V primeru hiperprolaktinemije lahko nizek odmerek aripiprazola, ki ga dodamo osnovnemu antipsihotiku, zniža raven prolaktina (24). Pri agresiji ali nihanju razpoloženja v klinični praksi včasih dodamo stabilizatorje razpoloženja, pri depresivnih simptomih, ki jih pogosto težko ločimo od negativnih, pa antidepressiv (12).

Na zdravljenje neodzivna shizofrenija in klozapin

O na zdravljenje neodzivni shizofreniji govorimo po neuspešnem zdravljenju z dvema

različnima antipsihotikoma v dovolj velikem odmerku in dovolj časa (12). Pri odrasli populaciji naj bi bil eden od preizkušanih antipsihotikov risperidon, olanzapin ali amisulprid. Preden uvedemo klozapin, ki je splošno priporočen za zdravljenje neodzivne shizofrenije, je treba ponovno oceniti diagnostični proces, ponovno izključiti zlorabo psihoaktivnih snovi ter se prepričati o upoštevanju pravil zdravljenja (10). Na tej točki je smiselno preveriti raven antipsihotika v plazmi, saj so raziskave pokazale, da ima 35 % odraslih bolnikov z neodzivno shizofrenijo subterapevtske plazemske ravni antipsihotika, bodisi zaradi slabega upoštevanja pravil zdravljenja ali farmakokinetičnih dejavnikov (genetsko pogojena hitra presnova, sproženje encimov s strani drugih zdravil ali kajenja) (25). V Sloveniji so te preiskave možne na Inštitutu za sodno medicino Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani.

Klozapinu je bila dokazana večja učinkovitost od drugih antipsihotikov, vendar je zaradi možnih resnih neželenih učinkov rezerviran za bolnike, ki niso odgovorili na zdravljenje z antipsihotiki prvega izbora. Pomembno je sistematično spremljanje neželenih učinkov, s poudarkom na kontroli krvne slike zaradi tveganja za agranulocitozo (12). Klozapinu lahko za ojačanje učinka dodamo dodatni antipsihotik ali lamotrigin. Če bolnik ne odgovori na te kombinacije, je v literaturi zelo malo podatkov o nadaljnjih farmakoterapevtskih možnostih (10).

Psihosocialno zdravljenje

Z različnimi psihosocialnimi pristopi dosežemo različne cilje, v ospredju je izboljšanje delovanja in kakovosti življenja ter preprečevanje ponovitve bolezni. Potreben je timski pristop – sestava tima je odvisna od potreb posameznega bolnika in njegove družine. Tim poleg otroškega in mladostniškega psihiatra običajno vključuje kliničnega psihologa, specialnega pedagoga in učitelje bolnišnične šole, socialnega delavca, delovnega terapevta in družinskega

terapevta. Ožji strokovni tim poskrbi tudi za vzpostavitev širše mreže pomoči, ki bo bolniku na voljo po zaključku bolnišničnega zdravljenja. Pedagoški delavci so v stiku z bolnikovo šolo, včasih je zaradi bolezni potrebno tudi prešolanje. Socialni delavec je v stiku s pristojnim Centrom za socialno delo, v kolikor je potrebno, spodbudi nudeenje pomoči družini ali iskanje namestitve za otroka oz. mladostnika izven družine (12).

S kakovostnim psihoizobraževanjem bolnika in družine izboljšamo razumevanje bolezni, sodelovanje pri zdravljenju in pomagamo razviti strategije, s katerimi svojci prepoznajo bolnikove simptome in se ustrezno odzovejo nanje (1, 12). Osrednji cilji vedenjsko-kognitivne terapije so obvladovanje (rezidualnih) pozitivnih simptomov, tesnobe, uravnavanje notranjega dialoga in čustev, krepitev uvida (1, 2). Z učenjem socialnih veščin želimo omiliti negativne simptome. Kognitivni treningi izboljšajo kognitivno in splošno delovanje bolnika. Ukrepi, s katerimi naslovimo pridružene bolezni, kot je zloraba psihoaktivnih snovi, zmanjšajo možnost ponovitve in izboljšajo funkcioniranje (12). Vključiti moramo vso razpoložljivo podporo za doseganje ponovne integracije. Bolnika spodbujamo k vrnitvi v šolo, saj je to manjši stres v primerjavi z morebitnim kasnejšim pomanjkanjem izobrazbe, poklica ali brezposelnostjo. Pomembna naloga otroškega in mladostniškega psihiatra je, da s pomočjo celotnega tima usmerja izobraževalni proces (1). Sicer redke raziskave psihosocialnih pristopov pri EOS so potrdile, da imajo bolniki eno leto po njihovem izvajanju manj ponovnih sprejemov v bolnišnico in boljše kognitivno delovanje kot bolniki, ki psihosocialnih ukrepov niso deležni (12).

Smernice za zdravljenje shizofrenije pri otrocih in mladostnikih NICE svetujejo vsaj deset srečanj z bolnikovo družino v 3–12 mesecih po izbruhu bolezni, na srečanjih je zaželena tudi prisotnost bolnika. Bolniku po smernicah NICE pripada vsaj 16

individualnih obravnav v okviru vedenjsko-kognitivne terapije (13).

Dolžina zdravljenja in spremljanja po prvi epizodi

Redno jemanje antipsihotikov je ključno za preprečevanje ponovnega izbruha psihoze. Mnoge raziskave pri mladih odraslih ugotavljajo, da je že zgodaj v poteku bolezni smiselna uvedba injekcij z dolgodelujočim atipičnim antipsihotikom s podaljšanim sproščanjem, saj se z njihovo pomočjo bistveno izboljša sodelovanje pri zdravljenju, zmanjša število ponovitev bolezni in izboljša dolgoročna prognoza. Pri otrocih in mladostnikih je teh raziskav še zelo malo (6, 20).

Približno 20% ljudi z diagnozo shizofrenije po prvi epizodi nikoli ne doživi ponovitve bolezni. Zato je zelo pomembno vprašanje, kako dolgo po prvi epizodi je potrebno vzdrževalno zdravljenje z antipsihotikom. Večina smernic pri odraslih svetuje eno- do dvoletno redno jemanje antipsihotika od dosega remisije dalje, nekatere smernice pa do petletno (10).

Smernice NICE za zdravljenje shizofrenije pri otrocih in mladostnikih svetujejo, naj opozorimo bolnika in starše, da je tveganje za ponovitev veliko, če jemanje antipsihotika opusti prej kot v enem do dveh letih po prvi epizodi. Predlagajo, naj enkrat letno pretehtamo koristi in neželene učinke jemanja antipsihotika, po opustitvi zdravila pa bolnika natančno spremljamo še vsaj dve leti, pri čemer smo zlasti pozorni na simptome ponovne psihoze (13).

Smernice AACAP (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry) za zdravljenje shizofrenije pri otrocih in mladostnikih ne opredelijo, koliko časa po prvi epizodi je smiselno vzdrževalno zdravljenje z antipsihotikom, opozarjajo pa, da je opustitev antipsihotika možna le pri majhnem številu otrok in mladostnikov s shizofrenijo. Zato v primeru opustitve antipsihotika svetujejo dolgotrajno redno psihiatrično spremljanje (12).

Dolgoročno boljšo prognozo in manj možnosti za ponovitev po prvi epizodi imajo bolniki z akutnim nastopom simptomov, dobrim funkcioniranjem pred boleznijo, visokim inteligenčnim količnikom (angl. *intelligence quotient*, IQ), pretežno pozitivnimi simptomi in hitrim odzivom na antipsihotično zdravljenje. Tudi pri teh bolnikih je po dosegu remisije potrebno vsaj enoletno zdravljenje z antipsihotikom (2). Idealno je, če nadaljujemo z antipsihotikom, ki je bil uspešen v akutni fazi, in sicer z najnižjim odmerkom, ki je učinkoval v akutni fazi (10). Odmerek znižamo v primeru neželenih učinkov, ob čemer moramo biti zelo pozorni na morebitno poslabšanje simptomov shizofrenije (2). Redno psihiatrično spremljanje je smiselno vsaj pet let po prvi epizodi (10).

Opuščanje antipsihotika

Opuščanje antipsihotika po vsaj enem do dveh letih brez simptomov mora biti počasno in nadzorovano. Svetuje se nižanje odmerka za eno četrtno začetnega odmerka na mesec. Obiski pri otroškem in mladostniškem psihiatru morajo biti v tem obdobju pogostejši, v opazovanje morebitnega poslabšanja simptomov shizofrenije pa vključeni tudi starši. V primeru poslabšanja je treba nemudoma dvigniti odmerek antipsihotika. Bolnikom, pri katerih psihotični simptomi vztrajajo in niso dosegli polne remisije bolezni, antipsihotika ne ukinjamo (2).

Obravnavna skupine z visokim tveganjem za psihozo

Pri raziskovanju UHR oz. CHR-P se srečujemo z različnimi definicijami UHR in CHR-P, veliko heterogenostjo skupin bolnikov in različno opredelitvijo konverzije (od okrepitev simptomov do izpolnitve kriterijev za diagnozo shizofrenije). Raziskovanje otežujejo tudi številne dodatne diagnoze pri teh bolnikih (47 % depresivna epizoda, 13 % generalizirana anksiozna motnja, 13 % socialna fobija, 9 % obsesivno-kompulzi-

vna motnja itd.) (1, 26). Pravo epizodo psihoze naj bi doživelo 7,4–64 % posameznikov iz UHR- in CHR-skupin, večina v prvih dveh letih (1, 27). Pri tem novejša raziskava ugotavljajo bistveno nižje stopnje konverzije kot starejše, kar vzbuja številne kritike, da imajo UHR- oz. CHR-kriteriji previsoko lažno pozitivno stopnjo, kar posledično vodi v nepotrebno zdravljenje, strah in stigmatizacijo (26, 27). Psihotični in njim podobni simptomi so tudi v splošni populaciji zelo pogosti. Kar 43 % od 1.020 ameriških dodiplomskih študentov je na vprašalniku o prodromu psihoze doseglo vrednost za psihosocialne ukrepe (1).

Za zdaj so za odločitve o obravnavi teh bolnikov potrebne nadaljnje raziskave. Trenutno velja, da jih spremljamo, izvajamo psihoizobraževanje in vedenjsko-kognitivno terapijo. Antipsihotikov se v tej fazi morebitne bolezni ne poslužujemo. Določene raziskave so pokazale pozitiven učinek ω -3 maščobnih kislin pri teh bolnikih kot tudi pri bolnikih s shizofrenijo. Pri prvih se je zmanjšala stopnja konverzij v psihozo in izboljšalo splošno funkcioniranje (12).

ZAKLJUČEK

Obravnavna otrok in mladostnikov s shizofrenijo zahteva timski pristop, natančno diagnostiko, skrbno načrtovanje zdravljenja ter redno spremljanje tako učinkovitosti zdravljenja, psihosocialnega funkcioniranja kot tudi morebitnih neželenih učinkov. V obravnavo morajo biti vključeni starši, skrbniki oz. drugi pomembni bližnji. Dolgoročno sta pomembna prognostična dejavnika čas nezdravljene psihoze ter število ponovitev. Prva psihoza pri otrocih in mladostnikih je v povprečju neprepoznana in nezdravljena bistveno dlje kot pri odraslih, kar je pomemben podatek zlasti za zdravnike na primarni ravni. Novejša raziskava ugotavljajo bistveno nižje stopnje konverzije v psihozo iz UHR-/CHR-skupin, kot so ugotavljale starejše raziskave, kar vzbuja številne kritike o konceptu UHR in CHR.

LITERATURA

1. Chan V. Schizophrenia and psychosis: diagnosis, current research trends, and model treatment approaches with implications for transitional age youth. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2017; 26 (2): 341–66.
2. Masi G, Liboni F. Management of schizophrenia in children and adolescents: focus on pharmacotherapy. *Drugs*. 2011; 71 (2): 179–208.
3. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Prim* [internet]. 2015 [citirano 2018 Dec 28]. Dosegljivo na: <https://www.nature.com/articles/nrdp201567>
4. WHO. ICD-10 Version: 2016 [internet]. WHO; 2016 [citirano 2018 Dec 28]. Dosegljivo na: <https://icd.who.int/browse10/2016/en>
5. Gaebel W. Status of psychotic disorders in ICD-11. *Schizophr Bull*. 2012; 38 (5): 895–8.
6. Heres S, Lambert M, Vauth R. Treatment of early episode in patients with schizophrenia: the role of long acting antipsychotics. *Eur Psychiatry*. 2014; 29 (Suppl 2): 1409–13.
7. Asarnow RF, Forsyth JK. Genetics of childhood-onset schizophrenia. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2013; 22 (4): 675–87.
8. Gregorič Kumperščak H. Shizofrenija z zgodnjim začetkom. *Zdrav Vestn*. 2013; 82 (6): 402–9.
9. Stentebjerg-Olesen M, Pagsberg AK, Fink-Jensen A, et al. Clinical characteristics and predictors of outcome of schizophrenia-spectrum psychosis in children and adolescents: a systematic review. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016; 26 (5): 410–27.
10. Keating D, McWilliams S, Schneider I, et al. Pharmacological guidelines for schizophrenia: a systematic review and comparison of recommendations for the first episode. *BMJ Open* [internet]. 2017 [citirano 2018 Dec 28]; 7: e013881. Dosegljivo na: <https://bmjopen.bmj.com/content/7/1/e013881.long>
11. Walkup J. Practice parameter on the use of psychotropic medication in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009; 48 (9): 961–73.
12. McClellan J, Stock S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013; 52 (9): 976–90.
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management [internet]. NICE; 2013 [citirano 2018 Dec 28]. Dosegljivo na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg155>
14. Findling RL, Drury SS, Jensen PS, et al. Practice parameter for the use of atypical antipsychotic medications in children and adolescents. *Acad Psychiatry* [internet]. 2012 [citirano 2018 Dec 28]. Dosegljivo na: https://www.aacap.org/App_Themes/AACAP/docs/practice_parameters/Atypical_Antipsychotic_Medications_Web.pdf
15. Lee SK, Lee ST. The laboratory diagnosis of autoimmune encephalitis. *J Epilepsy Res*. 2016; 6 (2): 45–50.
16. Rojc B. Avtoimuni encefalitis, povzročeni s protitelesi proti membranskim in sinaptičnim antigenom. *Zdr Vestn*. 2017; 86: 75–85.
17. Kogoj A, Dordević L. Psihiatrične manifestacije pri lymfski boreliozii. *Med Razgl*. 1996; 35 (5): 257–64.
18. Jamšek M, Šarc L. Diagnostika in zdravljenje zastrupitev s kovinami. *Med Razgl*. 2009; 48: 101–13.
19. Pagsberg AK, Tarp S, Glinborg D, et al. Acute antipsychotic treatment of children and adolescents with schizophrenia-spectrum disorders: a systematic review and network meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017; 56 (3): 191–202.
20. Stevens GL, Dawson G, Zummo J. Clinical benefits and impact of early use of long-acting injectable antipsychotics for schizophrenia. *Early Interv Psychiatry*. 2016; 10 (5): 365–77.
21. Schimmelmann BG, Schmidt SJ, Carbon M, et al. Treatment of adolescents with early-onset schizophrenia spectrum disorders: in search of a rational, evidence-informed approach. *Curr Opin Psychiatry*. 2013; 26 (2): 219–30.
22. Jensen KG, Juul K, Fink-Jensen A, et al. Corrected QT changes during antipsychotic treatment of children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015; 54 (1): 25–36.
23. Tršinar M, Drobnič Radobuljac M. Predpisovanje psihotropnih zdravil v otroški in mladostniški psihiatriji. *Med Razgl*. 2018; 57 (2): 253–61.
24. Sá Esteves P, Mota D, Cerejeira J, et al. Low doses of adjunctive aripiprazole as treatment for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a literature review. Abstracts of the 23rd European Congress of Psychiatry; 2015 Mar 28–31; Vienna, Austria. Issy-les-Moulineaux (France): Elsevier Masson SAS; c2015. p. 393–9.

25. McCutcheon R, Beck K, D'Ambrosio E, et al. Antipsychotic plasma levels in the assessment of poor treatment response in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2018; 137 (1): 39–46.
26. van Os J, Guloksuz S. A critique of the »ultra-high risk« and »transition« paradigm. *World Psychiatry.* 2017; 16 (2): 200–6.
27. Simon AE, Velthorst E, Nieman DH, et al. Ultra high-risk state for psychosis and non-transition: a systematic review. *Schizophr Res.* 2011; 132 (1): 8–17.

Prispelo 26. 1. 2019

Dominik Kočevar¹, Nataša Ihan Hren²

Starostno spreminjanje mehkih in trdih tkiv obraza odraslih

Aging-Related Changes of Soft and Hard Facial Tissues in Adults

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: obraz, odrasli, starostniki, obrazni parametri, izguba zob

Človeški obraz je v psihosocialnem smislu najpomembnejši del človeškega telesa. Največji vpliv na videz obraza odraslega človeka imajo spol, etnična pripadnost in starostne spremembe. Dejavniki, ki vplivajo na staranje obraza oz. povzročajo starostne spremembe, so notranji ali zunanji, pri čemer je eden pomembnejših tudi izguba zob. Staranje predstavlja prehod iz stanja, v katerem na obrazu vladajo optimalna razmerja med kostno zgradbo in prostornino ter površino mehko tkivne ovojnice, v stanje, v katerem neravnovesje privede do značilnega videza starega obraza. Neravnovesje je posledica starostnih sprememb tako na ravni okostja obraza kot tudi na ravni mehkih tkiv obraza. Topografske spremembe starajočega se obraza najpogosteje opisujemo v sklopu obraznih tretjin: zgornje, srednje in spodnje. Pri tem so pogosto najprej opazne gube, s katerimi pa se v raziskavah na oddelku nismo ukvarjali. Raziskovalno delo smo usmerili v spreminjanje obraznih razmerij ter obraza kot tridimenzionalne celote, saj gre za slabše raziskano področje. Poznavanje značilnosti starajočega se obraza in njegovo spreminjanje z izgubo zob nam lahko pomagata pravilno izbrati stomatološko in kirurško terapijo.

ABSTRACT

KEY WORDS: face, adults, elderly, facial parameters, tooth loss

Psychosociologically, the human face is the most important part of the human body. Facial appearance is most prominently influenced by sex, ethnicity, and aging. Aging is a multifactorial process and may be interpreted as an interaction between intrinsic and extrinsic factors. Aging of the face represents a transition from youth, where there is an optimal relationship between bone morphology, volume and surface area of the soft tissue envelope, to the imbalances between these components that lead to the stigmata of the aged face. Causes for these imbalances can be found in the changes of the facial skeleton and soft tissues of the face. Apart from aging, tooth loss is a factor that greatly influences face appearance. Topographical changes of the aging face are most commonly described in the context of facial thirds: upper, middle and lower. Usually, the first noticeable changes

¹ Dominik Kočevar, dr. dent. med., Klinični oddelek za maksilofacialno in oralno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; dominik.kocevar@gmail.com

² Prof. dr. Nataša Ihan Hren, dr. med., dr. dent. med., Katedra za maksilofacialno in oralno kirurgijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Hrvatski trg 6, 1000 Ljubljana; Klinični oddelek za maksilofacialno in oralno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

are skin wrinkles, which is also the most researched area with regard to facial changes. Our research was, however, focused upon changes of the facial parameters and face as a whole three-dimensional unit. Understanding facial characteristics of the aging face and its changes with tooth loss can be of great benefit when deciding on what is treatable by dental procedures and what by surgery.

UVOD

Obraz je najbolj izpostavljen del človeškega telesa. S funkcijskega stališča je pomemben zaradi mimike, ki je izraz čustev, in zaradi življenjsko pomembnih funkcij, ki se odvijajo v povezavi z njim (sluh, vid, voh, dihanje, požiranje). Obraz z ustno votlino predstavlja križišče dihanja in požiranja, poleg tega ustna votlina predstavlja resonančni prostor govoru, jezik pa je tudi okušalni organ. V psihosocialnem smislu je obraz najpomembnejši del telesa. Predstavlja izhodišče za medsebojno prepoznavo, vzpostavitev prvega vtisa o človeku in pomembno določa privlačnost med ljudmi. Današnja družba z vedno močnejše izraženimi zahtevami po lepem postavlja ideal popolnosti. Ohranitev skladnega, harmoničnega in privlačnega obraza kljub staranju je v zadnjih desetletjih postala želja vse večjega števila ljudi. Zaradi tega sta estetska kirurgija in dermatologija razvili številne postopke pomlajevanja. Na eni strani gre za nekirurške metode, kot so laser, polnila in derivati toksina botulina, ki so usmerjeni v glajenje gub in izboljševanje tonusa mehko tkivnega obraznega pokrova, na drugi strani pa za kirurške metode, ki tradicionalno z zmanjševanjem površine kože in zategovanjem mimičnih obraznih mišic skrbijo za mehko tkivne spremembe starajočega se obraza. Tako ene kot druge v osnovi niso usmerjene v korekcije starostnih sprememb obraznih kosti in obraznih razmerij. Tudi pomen ohranjanja zob, ki zagotavlja manj kostnih sprememb čeljustnic, je na tem področju pogosto premalo poudarjen.

V nadaljevanju bomo podali pregled vplivov na videz obraza posameznika in pre-

gled sprememb obraza, ki jih povzroči staranje. V okviru sprememb bomo razložili starostne spremembe mehkih in trdih tkiv obraza. Podrobneje bomo predstavili tudi do zdaj objavljeno literaturo na temo sprememb obraznih parametrov ob staranju in njihovega vpliva na videz starostnikov. Ob tem bomo predstavili tudi rezultate svojih raziskav.

ZNAČILNOSTI OBRAZA

Skozi zgodovino je bilo večkrat predpostavljeno, da je za obrazno estetiko pomembna predvsem simetrija. V resnici je ideal popolne simetričnosti struktur nedosegljiv. Stopnja asimetrije med obema stranema obraza je odvisna predvsem od stopnje kostne razvitosti, razporeditve maščevja in mišične aktivnosti na posamezni strani, k asimetriji pa pripomorejo tudi patološka stanja, kot so pareza obraznega živca in stanja po poškodbah (1). V splošnem naj bi pri obrazu mladostnika veljalo, da je estetsko, če je navpična linija skozi zunanjo očesna kota enaka širini vratu, navpična linija skozi notranjo očesna kota pa enaka širini nosu, da so usklajene obrazne tretjine in je obrazni profil skladen (1, 2). Obraz običajno razdelimo na tretjine (slika 1). Zgornja tretjina vključuje čelo in obrvi, njeno zgornjo in spodnjo mejo pa predstavljata meja lasišča in glabela. Srednja tretjina vključuje oči, nos in lice ter meji na glabelo zgoraj in narastišče nosne kolumele (lat. *subnasale*) spodaj. Spodnjo tretjino omejujeta nosna kolumela in najbolj spodnja točka brade (lat. *menton*). S pomočjo linije ustne reže (lat. *stomion*) jo lahko še dodatno raz-



Slika 1. Fotografija starostnika od spredaj (angl. *enface*) s prikazom obraznih tretjin, ki jih sestavljajo: Tr – lasišče (lat. *trichion*), Zg. – zgornja, G – glabela, Sr. – srednja, Sn – predel pod nosom (lat. *subnasale*), St – usta (lat. *stomion*), Sp. – spodnja, Me – brada (lat. *menton*), (Prirejeno po: Značilnosti obraza starostnikov) (4).



Slika 2. Primer tridimenzionalnih posnetkov obraza. Levo zgoraj – mlada ženska; desno zgoraj – obozljena starostnica; levo spodaj – mlad moški; desno spodaj – obozljen starostnik (Prirejeno po: Obrazne razlike med spoloma pri mladih odraslih) (5).

delimo na področje zgornje ustnice ter področje spodnje ustnice in brade (1, 3).

Spol kot dejavnik videza obraza

Spol je poleg etnične pripadnosti in starostnih sprememb dejavnik, ki najbolj vpliva na videz obraza človeka. Naravni pojav, za katerega so značilne telesne in vedenjske razlike med spoloma, se imenuje spolni dimorfizem.

V splošnem je značilno, da imajo ženske bolj izstopajoče poteze v zgornjem delu obraza, medtem ko so prehodi v nižje dele obraza bolj nežni. Moški imajo za razliko bolj kvadraten obraz z ostrejšimi linijami in močnejšimi čeljustnicami, s tem pa večjo usklajenostjo med obraznimi tretjinami. Dve glavni značilnosti ženskega obraza sta poudarjena zgornja obrazna tretjina in izrazitost ličnic ter posledično lic.

Tri značilnosti, ki prevladujejo na moškem obrazu, so nos, ki je širši in dalj-

ši, izrazitejši lični jagodici in izrazita spodnja čeljust s poudarjeno brado in linijo spodnje čeljusti. Brada je tako pri moških v liniji ali pred linijo spodnje ustnice, medtem ko je pri ženskah za linijo spodnje ustnice. Usta moških so večja, ustnične rdečine pa ožje. S staranjem se še stanjšajo. Obrvi so za razliko od ženskih bolj ravne in se nahajajo malo nižje. Oči so pri ženskah videti bolj okrogle in s tem malo večje. Večkrat so pri moških prisotne prečne kožne gube čela. Kostni in mišični so pri moških bolj robustni. S staranjem pri obeh spolih mehka tkiva lica rotirajo od zgoraj navzdol in iz lateralnih delov proti medialnim (4).

Skomina in sodelavci so z raziskavo na slovenski populaciji mladih odraslih in starostnikov potrdili, da se že pri mladih odraslih moški in ženski obraz značilno razlikujeta v večini obraznih parametrov. Mlade ženske imajo manjši obraz od mladih moških, prav tako pa je ta tako ožji kot

krajši. Imajo tudi krajšo zgornjo ustnico in krajši nos. Pri primerjavi starostnic s starostniki so razlike obraznih parametrov še večje kot pri primerjavi mladih odraslih (5). V raziskavi kavkaške populacije so ugotovili, da staranje privede do podobnih sprememb obraznih parametrov pri obeh spolih. Obraz postane bolj okrogel, zmanjša se njegova izbočenost, poveča se vidnost obraznih gub in žlebov, najbolj izrazito v periorbitalni regiji in spodnjem delu obraza. Moški obraz naj bi bil podvržen večjim starostnim spremembam, splošen spolni dimorfizem pa s staranjem narašča, kar se ujema z rezultati Skomine in sodelavcev (5, 6).

Etnična pripadnost kot dejavnik videza obraza

Znano je, da je videz obraza etnično pogojen. Za kavkaško raso je v splošnem značilen normalen odnos med čeljustnicama (ortognatski profil) z rahlo tendenco k retrognatizmu. Za ličnici ni značilna opazna izbočenost kot npr. pri afroameriških populacijah. Nosna odprtina (lat. *apertura priformis*) je ozka, zato je tudi sam nos manjši (7). Tudi znotraj kavkaške rase, kamor spadajo Slovenci, obstajajo razlike med obrazi mladih glede na etnično pripadnost. Tako se obraz mladega Slovenca potrjeno značilno razlikuje od obraza povprečnega mladega Valižana. Pri Slovencih je značilna večja nagnjenost k razredu III kostnega odnosa med zgornjo in spodnjo čeljustnico (8). Rossi in sodelavci so ugotovili, da so moški iz kavkazijske rasne skupine podvrženi bolj zgodnjim in obsežnejšim starostnim spremembam obraza v primerjavi z Azijci, Latinskoameričani in Afroameričani (9).

Starostne značilnosti videza obraza

Proces staranja obraznih struktur lahko v grobem razdelimo na notranje in zunanje staranje.

Notranje staranje

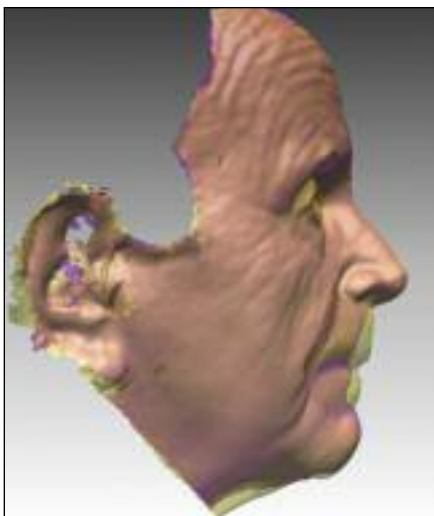
Notranje staranje je fiziološki proces. Povezano je s hormonskimi in biokemijskimi spremembami, ki so pod vplivom genetske zasnove posameznika. Dogaja se neodvisno od drugih (zunanjih) dejavnikov in ima največji vpliv. Tega vidika staranja ne moremo spreminjati (10). Vključuje upad proizvodnje kolagena, zato je koža manj čvrsta. Zmanjša se tudi proizvodnja elastina, kar kožo naredi manj elastično. Počasnejše je pregrajevanje (angl. *turnover*) keratinocitov kože, zato koža izgubi sposobnost zadrževanja vode. Pride do atrofije maščevja oz. programirane celične smrti maščobnih celic in atrofije mišic ter do pojava gub zaradi njihovega stalnega krčenja (11). Slabiti začnejo vezi in mreže vezi, predvsem zaradi poslabšanja interfascikularne lubrikacije, kar privede do povešenja maščobnega tkiva (12). Starostno pa pride tudi do kostne resorpcije in remodelacije (13).

Nekateri ljudje se ne glede na zunanje vplive starajo bolje, torej z manjšimi spremembami kot drugi. Zanje so v mladosti značilne predvsem močnejše obrazne kosti, ki se v procesu staranja kasneje resorbirajo do mere, ko mehka tkiva izgubijo potrebno oporo. Sem spadajo izrazitejši supraorbitalni del, ličnica, zgornja čeljustnica in linija spodnje čeljustnice (14). Staranje moškega in ženskega obraza sledi enakim zakonitostim, vseeno pa obstajajo razlike med spoloma zaradi vpliva zaščite obraznih dlak pri moških, večje količine mehkih tkiv na moškem obrazu, večje starostne resorpcije kosti pri ženskah in drugačnih hormonskih vplivov pri ženskah v primerjavi z moškimi (15).

Zunanje staranje

Zunanje staranje je povzročeno z dejavniki, ki dodatno okrepijo fiziološke procese notranjega staranja. V splošnem je mogoče na te dejavnike precej dobro vplivati (10). Med vplivi okolja je izpostavljenost sončnim žarkom, predvsem ultravijoličnemu

sevanju, najpomembnejša. Tobak ima takoj za ultravijoličnim sevanjem najmočnejši vpliv na makroskopsko staranje kože (16). Veter in suh zrak kožo dehidrirata in vplivata na nastanek gub. Alkohol pospeši proces staranja prek tvorbe citotoksičnih snovi. Negativno naj bi na staranje vplival tudi nizek indeks telesne mase (ITM) (17). Ortodontska terapija v odraslosti, ki lahko s spremembo položaja in nagiba zob vpliva na podporo mehkih tkiv v perioralnem predelu in s tem spremeni videz obraza, spada med iatrogene vplive na staranje (18). Med slednje prav tako uvrščamo zdravljene in nezdravljene dentofacialne nepravilnosti, ki spremenijo proces staranja posameznika. Plastične operacije obraza, uporaba polnil in inaktivacija žvečnih mišic s toksinom botulinom prav tako vplivajo na proces staranja (19). Oskrba čeljustnic z zobnimi nadomestki lahko izboljša spremenjen videz obraza po izgubi zob, vpliva pa tudi na resorpcijo kostnega tkiva čeljustnic



Slika 3. Vpliv totalne zobne proteze na videz obraza starostnika v profilu – gre za primerjavo dveh tridimenzionalnih posnetkov obraza istega starostnika, pri čemer je rožnata barva maske posnetek brez proteze, rumena barva maske pa posnetek z zgornjo in spodnjo protezo v ustih (Prirejeno po: Značilnosti obraza starostnikov) (4).

(slika 3) (20). Nošenje totalnih ali delnih protez poveča hitrost resorpcije alveolarnih grebenov čeljustnic, po drugi strani pa zobni vsadki kot nosilci nadomestkov v primerjavi z nošnjo totalne zobne proteze zmanjšajo resorpcijo čeljustne kosti kar do 20-krat (21).

Zelo pomemben dejavnik zunanega staranja je izguba zob. Ta je največkrat posledica poškodbe ali bolezni zobnih in obzobnih tkiv (22). Pregrajevanje kosti je povezano s funkcionalno potrebo posameznega telesnega dela. Če dražljaj, v našem primeru zob s parodontalnim ligamentom, izgine, pride do pregrajevanja kosti v smeri resorpcije in atrofije čeljustnic. Z izgubo zob se tako začne nepovratna resorpcija zobnih odrastkov in kostnine čeljustnic predvsem v navpični smeri, v zgornji čeljustnici pa tudi lični smeri. Ta proces je znan kot atrofija čeljustnic (21). Izguba podpornih trdih tkiv (čeljustnic in zob) obraza močno vpliva na postavitve mehkih tkiv. To vodi v nastanek gub in kompenzatorne mehkanizme mimičnih mišic (23). Pri osebah z ohranjenim zobovjem obrazna višina ostane dokaj nespremenjena, medtem ko se z izgubo zob ta zmanjša (24). Med dejavnike, ki imajo ugoden vpliv na staranje, spadajo kakovostna prehrana, nizek nivo stresa, odsotnost depresije, visok socialni status in odsotnost sistemskih bolezni. Natančnost, količina in primerjalna vrednost podatkov o moči vpliva teh dejavnikov niso znane (11).

Starostne spremembe obraznih tkiv

Staranje predstavlja prehod iz stanja, v katerem na obrazu vladajo optimalna razmerja med kostno morfološko in prostornino ter površino mehko tkivne ovojnice, v stanje, v katerem neravnovesje privede do značilnega videza starega obraza. Gre za rezultat sočasnih sprememb, ki se dogajajo v obraznem okostju in okolnih mehkih tkivih. Spremembe se začnejo pri razli-

čnih starostih in se odvijajo različno hitro ter drugače pri ljudeh različnih etničnih skupin (25). Prav zato je težko natančno določiti, spremembe katerih struktur odločilno in v največji meri vplivajo na značilnosti starajočega se obraza (26). Pomembno je tudi dejstvo, da je prispevek posameznih sprememb zaradi razlik v anatomiji v različnih delih obraza različen. Obraz mladostnika je značilno na videz visoko poln, obraz starostnika pa je videti izčrpan, pogreznjen in mlahav. Starostne spremembe se zgodijo na vseh plasteh obraza, in sicer najprej z okostjem (27).

Starostne spremembe okostja

Starostne spremembe obraznih kosti so dobro znane in v veliki meri vplivajo na spremembe videza starajočega se obraza. Ob rojstvu je obrazno okostje še nedokončno razvito, hrustančne strukture so mehke in prožne. Končna razvojna oblika obraznega okostja in hrustanca je dosežena v zgodnji odrasli dobi (27). Med odraščanjem se celoten obraz podaljša, poglobi v profilni ravnini in razširi. Specifične spremembe so: povečana protruzija glabele, povečanje supraorbitalnih grebenov, lateralna razširitev orbit, poglobitev in lateralno povečanje ličnic, povečanje nosu v vseh smereh in povečanje spodnje obrazne tretjine (24). Dolgo je bila splošno sprejeta teorija Enlowa o stalni rasti obraza, tudi v odraslosti. Kasneje je bilo potrjeno, da širjenje in daljšanje kostne osnove med odraslostjo sicer res poteka, kar potrjujejo tudi antropometrične meritve, vendar pa v specifičnih predelih prihaja tudi do obsežne kostne resorpcije. Poleg tega naj bi staranje privedlo do rotacije obraznih kosti v smeri urinega kazalca v odnosu do kostne možganske baze (gleđano z desnega profila) – Lambrosova teorija (28).

Starostne spremembe se začnejo ob koncu 30. let in so po navadi opisane kot sindrom starajočega se obraza (1). Novejša prospektivna raziskava z metodo CT je

ugotovila močnejše spremembe okostja pri 40. in 50. v primerjavi s 30. in 70. leti življenja (29). Razlike v kostni resorpciji med moškimi in ženskami so prisotne, a so statistično neznačilne (23). Resorpcija je najizrazitejša v zgornji in spodnji čeljustnici (24). V nasprotju z ustaljenimi dogmami pride do izgube ličnega dela kostnine čeljustnic ne glede na stanje ozobljenosti. Sama izguba zob pa je odločilna za resorpcijo čeljustnic v navpični smeri (30).

V periorbitalni regiji se začnejo zgodaj izražati resorptivne spremembe spodnjestranskega očničnega roba, medtem ko je zgornje-srednji del podvržen resorpciji šele v višji starosti. Od spola neodvisna resorpcija orbitalnega roba, ki neposredno pomeni tudi razširitev očnične odprtine, pomembno zmanjša podporo orbitalni vsebini, kar spremeni mehko tkivna razmerja (31). Pri obeh spolih se zmanjša kot, ki ga opisuje nosni koren (oz. glabelarni kot), kar povzroči upad medialnega dela obrvi in posredno povzroči nastanek glabelarnih gubic (25). V predelu srednje tretjine obraza je za oba spola značilen pomik zgornje čeljustnice navzad in zmanjšanje maksimalnega kota za približno 10° med 30. in 60. letom (32). S tem je povezana izguba projekcije zgornje čeljustnice in premik baze retinirajočih vezi in tako izguba podpore mehkih tkiv pod spodnjim robom orbite (23). Slednje botruje nastanku t.i. *tear-trough deformity*, malarnega hribčka in prominentnega nazolabialnega žleba (25). Ličnica je podvržena najmanjšim spremembam v tej regiji (23). Poglobitev nazolabialnega žleba prav tako sledi kostni resorpciji v globini (31). Shaw in Khan ter sodelavci so ugotovili, da se apertura nosne votline s staranjem poveča, in sicer najbolj na račun resorpcije maksile, pride pa tudi do zmanjšanja piriformnega kota (25, 32, 33). Vse to vpliva na posterioren premik alarne baze in poglobljanje nazolabialnega žleba. Zaradi enakega vzroka upade tudi sprednja nosna spina, kar se kaže v retrakciji kolumele in rotaciji konice nosu ter navidez-

nemu podaljševanju tega (23). Resorpcija spodnje čeljustnice ne vpliva na njeno širino v zadnjem delu, se pa pri obeh spolih močno poveča kot spodnje čeljustnice (izgublja se značilen oster izgled spodnjega roba obraza) (25). Višina navpične veje spodnje čeljustnice in dolžina ter širina njenega telesa se močno zmanjšajo (34). Značilni predeli resorpcije so še nad brado in na spodnjem robu mandibule v predelu premolarjev (angl. *pre-jowl area*) (31). To vpliva na podporo mehkih tkiv v spodnji obrazni trejini in pripomore k nastanku gub tega predela. Najbolj opazno je povešanje predmaseterične maščobne blazinice (angl. *jowl*). Resorpcija spodnje čeljustnice posredno vpliva tudi na starajoč izgled vratu, saj pripomore k povešenosti platizme in mehkih tkiv vratu.

Starostne spremembe mehkih tkiv

Kompleksnost mehkih tkiv na obrazu je večja kot v preostalih delih telesa. Razlog leži v aktivnih gibih mehkih tkiv, ki se na obrazu dogajajo nad in okoli kostnih votlin, očesne in predvsem ustne. Obrazne mišice, ki to omogočajo, so ujete med različne sloje mehkih tkiv (35). V splošnem so mehka tkiva na obrazu organizirana v pet različnih slojev, ki potekajo neprekinjeno z vratu na skalp. Od zunaj navznoter si sledijo koža, podkožje, mišično-aponevrotični sloj, subaponevrotični sloj in globoka fascija ali pokostnica (lat. *periost*). Prvim trem slojem pravimo tudi zunanji sloj strukturne povrhnje fascije (27). Vsi sloji so med seboj povezani in na specifičnih delih obraza pritrjeni na obrazno okostje. To omogočajo pravokotno na sloje potekajoče retinirajoče vezi, ki se pritrjujejo na globoko fascijo (35). Opisanih pet slojev je groba razporeditev mehkih tkiv, ki je najbolj jasno vidna v predelu skalpa in čela. V nekaterih regijah lahko razporeditev variira (36). Najznačilnejša oblika je prisotna v predelu očesne, nosne in ustne votline. Na teh delih so mehka tkiva spremenjena, saj nimajo zadostne podpore

globokega fascialnega sloja, kosti pa podpirajo ta tkiva le na robovih votlin. Prisotni so le povrhnji trije sloji, mišični sloj je organiziran v obliko sfinktrov. Retinirajoče vezi, ki so v drugih delih ena izmed najpomembnejših struktur, so zgoščeno prisotne le v predelih zunanjih robov votlin (27). Omenjeno predstavlja bistveno razliko v stabilnosti fiksiranih regij nad kostmi od visokomobilnih regij mehkoaktivnih pokrovov nad kostnimi votlinami (31).

Koža s staranjem postane tanjša, sploščena, manj elastična in arhitekturno manj urejena, pride pa tudi do atrofije zunajceličnega matriksa. Staranje kože lahko razdelimo na kronološko in fotoinducirano. Pomemben učinek na staranje imajo tudi sila teže in mimične mišice, ki s svojim specifičnim in ponavljajočim delovanjem povzročijo popušcanje kolagenskih vlaken in tanjšanje kože (37). Ker je anteriorno pritrnitev kože na mimične mišice direktna in močna, nastanejo starostne kožne gube tu hitreje in pogosteje kot v lateralnem delu obraza. V globini kože sledi podkožje. Delimo ga na podkožno maščevje, značilno urejeno v maščobne blazinice in kožne vezi (angl. *fibrous retinacular cutis*), ki so končni del retinirajočih obraznih vezi. Pri mladih so meje med maščobnimi blazinicami prostemu očesu zabrisane. Vsaka blazinica daje prostornino in stabilnost ter tako pripomore h generalno zaobljenemu videzu obraza. S staranjem se oblikujejo številne vdolbine in izbokline, ki meje jasno nakazujejo. To se zgodi, ker se zaradi kostne resorpcije spreminjajo mesta narastišč vezi, s tem pa njihova lokacija in potek, kar privede do nefizioloških obremenitev. S staranjem se utrudijo tudi mreže vezi, ki držijo maščevje v svojih predelkih v povrhnji fasciji, prav tako pa se tudi ukrivijo pod vplivom napenjanja mišic in delovanju sile teže, kar povzroča na zunaj opazno povešanje maščobnih blazinic (npr. izražanje predmaseterične maščobne blazinice; angl. *jowl*) (26). Mišični sloj s starostjo atrofira,

pri čemer naj bi bile mimične mišice prizadete v manjši meri (predvsem zaradi njihovega stalnega delovanja pri mimiki obraza) kot pa žvečne mišice. S staranjem se mišice podaljšajo, poveča se njihov tonus in zmanjša amplituda gibov. Klinični učinek sprememb je otrditev mišic z manjšim razponom delovanja in trajnim krčem, kar povzroči prestavljanje maščobnih blazinic, poudarjanje kožnih gub in preobrazbo dinamičnih kožnih linij v statične (38). Mišičnemu sloju sledi subaponevrotični. Gre za zelo kompleksno plast, ki vsebuje mehkoktivne prostore, retinirajoče vezi, globoko plast intrinzičnih mišic (v svojem poteku iz kostnih narastišč superficialne pripoje prečkajo to plast) in veje obraznega živca (31). S staranjem prihaja do sprememb v sestavi maščevja, povečanja mehkoktivnih prostorov in slabljenja sistema obraznih fibroznih vezi, kar se odraža kot povečano bočenje mehkih tkiv nad področji mehkoktivnih prostorov (35). Najgloblja mehkoktivna plast je globoka fascija. V primeru, da se nahaja neposredno na kosti, je sestavljena le iz periosta. V delih obraza, kjer kosti prekrivajo žvečne mišice, temporalis in maseter (predvsem lateralni del), pa jo gradi fascialna ovojnica teh mišic. V predelih kostnih votlin jo zamenja premična sluznica, ki sestavlja omenjene votline (očesna veznica, ustna sluznica) (31). Ta plast spreminja svojo lokacijo v prostoru v odvisnosti od resorpcije ali apozicije kosti. S tem se spreminja baza retinirajočih ligamentov, kar je eden od glavnih vzrokov za nastanek nefizioloških obremenitev, hitrejše slabitve funkcije in zato povešanje mehkih tkiv obraza.

ZNAČILNOSTI VIDEZA STARAJOČEGA SE OBRAZA

Zgornja tretjina obraza

V zgornji obrazni tretjini obraz mladostnika zaznamujejo dobro definiran supratarzalni žlebič, odsotnost prevelike količine kože vek, gubic, nabiranja maščob in periorbitalnih žlebičev. S staranjem se zgodijo šte-

vilne spremembe. Večina teh postane močnejše opaznih v četrtem in petem desetletju (39). Zaradi pomika lasišča navzgor ter obrvi navzdol pride do navideznega podaljšanja zgornje obrazne tretjine. Na čelu se kot posledica delovanja čelne mišice (lat. *m. frontalis*) pojavijo vodoravne glabelarne gubice, krčenje *m. corrugator supercilii* pa povzroči pojav vertikalnih glabelarnih gubic. Že pri 30. letih postane opazen padec obrvi pod supraorbitalni rob in s tem nabiranje kože nad zgornjo veko (40). To je posledica delovanja lateralnih vlaken krožne očesne mišice (lat. *m. orbicularis oculi*) in *m. corrugator supercilii*. Delni razlog nosi tudi pomanjkanje vektorja, ki bi bil usmerjen navzgor, saj čelna mišica v tem delu ni dovolj močna. Povesi se tudi retroorbikularna maščobna blazinica (angl. *roof*), kar je delno posledica kostne resorpcije, delno pa popuščanja orbikularnih ligamentov in delovanja krožne zapiralke očesa in čelne mišice. Opazne postanejo tudi prečne nazalne kožne linije zaradi delovanja *m. procerusa* (39).

Srednja tretjina obraza

Srednjo obrazno tretjino lahko razdelimo na predel lica in predel nosu. Predel lica je trikotne oblike in omejen zgoraj s pretarzalnim delom spodnje veke, medialno s stransko steno nosu in nazolabialnim sulkusom, lateralno pa s predelom, kjer lični mostiček prehaja v telo ličnice. Meji na tri anatomske votline, kar je poleg omejene kostne podpore razlog za strukturno šibkost mehkih tkiv v tem področju. Dodatno na izraženost procesa staranja na licu vplivajo še močno spremenjena sestava in arhitektura mehkih tkiv v predelu votlin, posteriorna inklinacija okostja v primerjavi s prominentno izraženostjo spodnjega orbitalnega roba in močna retruzija, ki je rezultat resorpcije zgornje čeljustnice s staranjem (ta poteka močnejše medialno in inferiorno) (31).

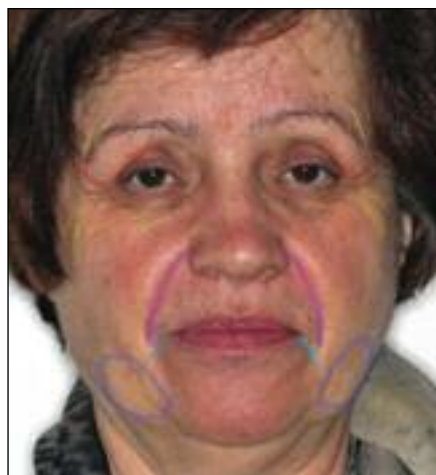
Gladka in rahlo izbočena (kerubična) mehkoktivna površina srednje obrazne tretjine je značilna posebnost obraza mladost-

nika, daje mu svežino. S staranjem pride do izravnave ali celo nastanka vdolbin v mehkih tkivih. Zaradi oblikovanja vidnih kožnih sulkusov – nazojugularnega, palpebromalnega in srednjeličnega – pride do očitne razdelitve tega predela, ki daje obrazu značilen utrujen izgled (slika 4).

S staranjem pride tudi do navideznega nižanja meje med licem in spodnjo veko. Karakteristično je pri mladih opazen le infratarzalni žleb, zato je za mlade značilna t. i. visoka meja med licem in spodnjo veko. S staranjem se poleg infratarzalnega izrazi še en žleb, postavljen bolj spodaj. Na medialni strani ga formira nazojugularni žleb, na lateralni strani pa palpebromalarni žleb. Ker postane vse bolj izrazit, ga napačno interpretiramo kot infratarzalni žleb in postane »nova« meja med spodnjo veko in licem. To je temelj za napačno izrazoslovje glede obraza starostnika, ki opisuje karakteristiko nižanja meje med licem in spodnjo veko s staranjem (31). Pri 60. letih se izraziteje pojavi povešanje lateralnega kantalnega kompleksa (1). Ena od bolj značilnih starostnih sprememb je oblikovanje nazo-

labialnega sulkusa, ki je posledica sprememb maščobnih blazinic, kostne resorpcije in trakcije spodaj ležečih mišic facialne ekspresije. K temu pripomorejo tudi spremembe orbitalnega roba, vezi, krožne očesne mišice in superficialnega mišično-aponevrotičnega sistema (26). Pri 60. letih postane vse bolj opazna medialna maščobna blazinica pod veko, ki se prevesi preko orbitalnega roba (prvotno prekrita z mehкими tkivi lica). To da videz podaljšanja in povečanja spodnje veke (31). Pride tudi do oblikovanja malarnega hribčka, ki je posledica retruzije zgornje čeljustnice, upešanja lične in orbikularne vezi in s tem upada mehkih tkiv, sprememb orbitalnega roba in maščobnih blazinic tega predela (26). Camp in sodelavci so raziskovali zgoraj opisane spremembe periorbitalne regije s staranjem pri ženskah in jih kvantificirali (41).

Za spremembe nosu je značilno, da kosti, hrustanec, mišice in ostala mehka tkiva nosu postanejo tanki in šibki. Značilno je, da se zgornji in spodnji lateralni nosni hrustanci razmaknejo zaradi šibenja vezi. Opazne spremembe pri starejših (predvsem pri 60.



Slika 4. Levo je prikazana razdelitev področij lica pri obrazu starostnika: segment spodnje veke – vijolično, malarni segment – modro, nazolabialni segment – rumeno. Desno so prikazane značilne topografske starostne spremembe obraza pri starostnici: rdeče – povešanje tkiv v predelu obrvi, rumeno – gubice, vijolično – nazolabialni žleb, svetlo modro – labiomentalni žleb, modro – povešanje predmaseterične maščobne blazinice (angl. *jowl*).

letih in kasneje) so povešanje konice nosu, podaljševanje nosu, zmanjšanje nazolabialnega kota in zoženje nosnic. Povešanje je primarno povzročeno zaradi intrinzičnega slabljenja spodnjih lateralnih hrustancev in ostalih podpornih mehanizmov. Značilno je tudi bolj vidno okostje in hrustančevina nosu zaradi tanjšanja kože (1). Sforca in sodelavci so ugotovili, da starost statistično značilno vpliva na podaljšanje nosu in širjenje njegove zunanje površine, zmanjša pa se nazolabialni kot (42). V kitajski raziskavi so preiskovali, kaj so najznačilnejši kazalniki staranja obraza in jih poskušali kvantificirati. Ugotovili so, da se največ sprememb zgodi v predelu ust, nosu in oči. Usta in nos se razširijo, razdalja med nosom in usti (lahko bi jo enačili z dolžino zgornje ustnice), se poveča in koticiki očes upadejo (43). Do enakih ugotovitev smo prišli tudi v svoji raziskavi o značilnostih obraza slovenskih starostnikov (44).

Spodnja tretjina obraza

V spodnji obrazni tretjini z naraščajočo povešenostjo kože, resorpcijo čeljustnic in tanjšanjem subkutanega sloja maščevja prihaja do značilnega pojava odvečne kože in mehkih tkiv v spodnji obrazni tretjini, kar zabriše mladosten videz ostrih linij spodnje čeljustnice (45). Povešanje brade in oblikovanje predmaseterične maščobne blazinice zabrišeta mladosten videz ostrih linij spodnje čeljustnice, ki pri mladih značilno delijo obraz od vratu. Manjše gubice okoli ust se začnejo pojavljati že pri 40. letih, večje spremembe, opisane v nadaljevanju, pa v 60. letih (1). Starostno pride do podaljšanja zgornje in spodnje ustnice in posledično razkritja spodnjih zob pri nasmehu (46). Iblher in sodelavci so preiskovali spremembe predela ob ustih pri staranju. Ugotovili so, da je glavni proces staranja ustnic prerazporeditev strukture tkiv tako, da zgornja ustnica značilno pridobi dolžino in se obenem zato stanjša. Celotna prostornina mehkih tkiv se ne spreminja (47).

V dveh drugih raziskavah so poleg naštetega ugotovili še tanjšanje ustničnih rdečin s starostjo in širjenje predela ob ustih (48, 49). S staranjem se ustna kota povesita in oblikuje se kožni žleb, ki poteka od ustnega kota proti spodnjemu robu spodnje čeljustnice – labiomandibularni žleb (50). Ena od značilnejših sprememb je premik predmaseterične maščobne blazinice pod spodnji rob spodnje čeljustnice (angl. *formation of jowl*). Razlog je razteg spodnjega dela predmasetrnega prostora in premik mehkih tkiv pod telo spodnje čeljustnice (35). Na vratu se pojavi izguba cervikomentalnega kota ($< 90^\circ$) oz. prevelika polnost submentalne regije – podbradek in upad tkiv brade.

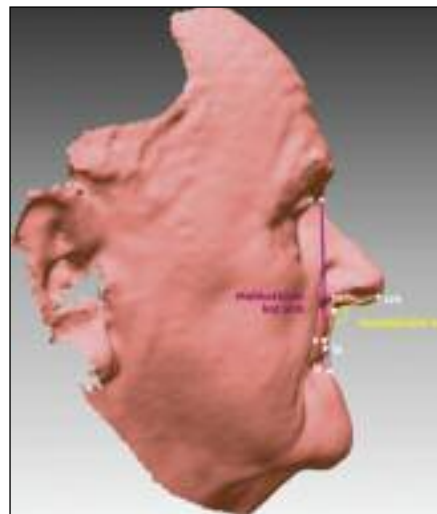
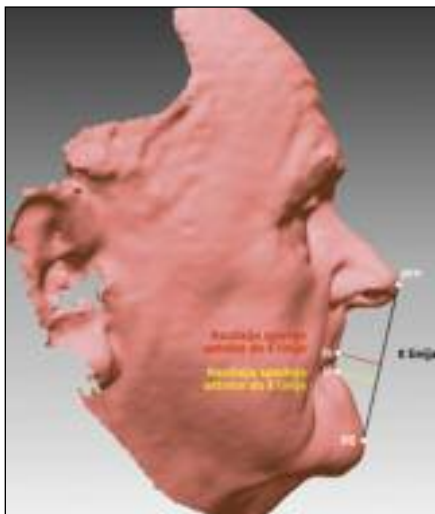
NAŠE UGOTOVITVE O SPREMENBAH OBRAZNIH RAZMERIJ PRI STARANJU

Pri starajočem se obrazu so pogosto najprej opazne gube, s katerimi pa se v raziskavah nismo ukvarjali. Svoje raziskovalno delo smo usmerili v spreminjanje obraznih razmerij in obraza kot tridimenzionalne celote. Pri pregledu nismo našli člankov, ki bi se osredotočali na obraz kot celoto, našli pa smo nekaj takih, ki opisujejo posamezne dele obraza. Spremembe nekaterih obraznih parametrov še niso opisane ali pa so opisane le npr. kostne spremembe, ki na določene obrazne parametre neposredno ali posredno vplivajo. Tako v nobeni od dosežanih raziskav niso ugotavljali starostnih sprememb obrazne višine, obrazne širine, obraznega profila in obraznih razmerij.

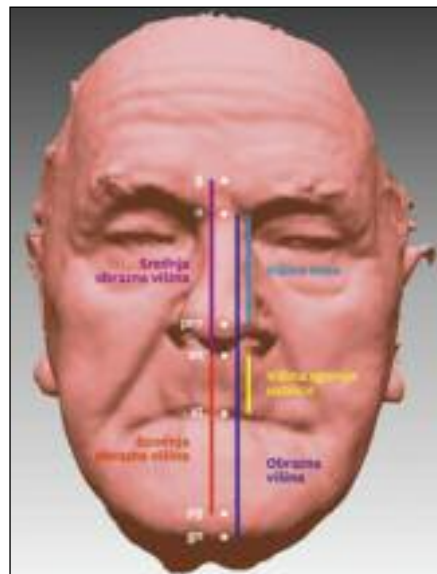
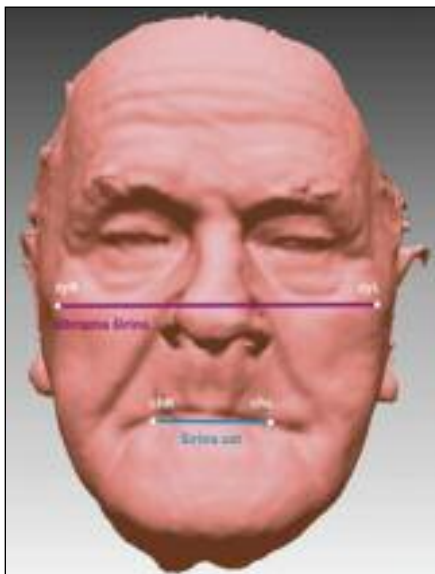
Izsledki naših raziskav so bili predstavljeni v študentski Prešernovi raziskovalni nalogi na temo Značilnosti obraza starostnikov in na strokovnem seminarju – XVIII Čelešnikovi dnevi: Obrazne razlike med spoloma pri mladih odraslih in Razlike med mladim in starim slovenskim obrazom (5, 44, 51). V raziskavi o značilnostih obraza starostnikov, ki je bila najobširnejša, smo na tridimenzionalnih posnetkih obrazne površine opisali obrazne širine (dva parametra),

višine (sedem parametrov), globine (dva parametra), kote (štiri parametre) in razmerja

(tri parametre). Nekateri od teh so predstavljeni na slikah 5 in 6.



Slika 5. Levo prikaz obraznih globin na tridimenzionalnem posnetku obraza – Razdalja zgornje ustnice do estetske (E) linije in razdalja spodnje ustnice do E-linije (prn – pronasale, pg – pogonion, ls – labiale superior, li – labiale inferior). Desno so prikazani koti na tridimenzionalnem posnetku obraza – mehkotivni kot ANB in nazolabialni kot (n – nasion, cm – columella, sn – subnasale, a – subspinale, b – sublabiale) (Prirejeno po: Značilnosti obraza starostnikov) (4).



Slika 6. Levo so prikazane obrazne širine na tridimenzionalnem posnetku obraza – obrazna širina in širina ust (zyR in zyL – zygoma desno in levo, chR in chL – chelion desno in levo). Desno so prikazane obrazne višine na tridimenzionalnem posnetku obraza – srednja obrazna višina, spodnja obrazna višina, višina nosu, višina zgornje ustnice, obrazna višina (g – glabella, n – nasion, prn – pronasale, sn, subnasale, st – stomion, pg – pogonion, gn – gnathion). (Prirejeno po: Značilnosti obraza starostnikov) (4).

Najpomembnejše ugotovitve so, da se s staranjem obrazna višina in širina povečata, kar vpliva na nespremenljivost obraznega razmerja. Nos se podaljša, kar je bolj značilno za moške. Podaljša se zgornja ustnica in stanjšata se obe ustnični rdečini. Obrazni profil, ki ga opisuje oddaljenost zgornje in spodnje ustnice od estetske linije, se s staranjem ne spreminja. S staranjem je povezana tudi izguba zob. To je razlog, da so vzorci staranja pri brezobnih oz. delno ozobljenih starajočih drugačni kot pri ozobljenih oz. popolnoma ozobljenih. Ugotovili smo, da je odsotnost zob zelo pomemben dejavnik videza obraza, saj ne vpliva le na predel ust, temveč tudi na druge obrazne predele, prav tako pa slabša starostne spremembe. S popolno izgubo zob se pri obeh spolih zmanjša obrazna višina, predvsem na račun zmanjšanja spodnje obrazne višine, zožijo se usta in stanjša se zgornja ustnična rdečina. Razdalji med zgornjo in spodnjo ustnico ter estetsko linijo se močno povečata. Mehkotkivni kot ANB, ki opiše razmerje med zgornjo in spodnjo čeljustnico v profilu, se zmanjša in nazolabialni kot se močno poveča. Pri ženskah se dodatno podaljša zgornja ustnica in stanjša spodnja ustnična rdečina (44).

ZAKLJUČEK

Na videz obraza odraslega človeka najpomembneje vplivajo spol, etnična pripadnost in staranje. Staranje privede do številnih topografskih sprememb obraza, ki jih opišejo spremembe obraznih parametrov. Pri tem igra ključno vlogo tudi ozobljenost posameznika, ki je močno povezana s procesom staranja. Tako izguba zob privede do bolj izrazitega videza starajočega se obraza posameznika. V članku je poleg mehkotkivnih sprememb poudarek na spremembah obraznih kosti (posledično obraznih razmerij) in na pomenu ohranitve zob kot pomembnem dejavniku tudi za videz celega obraza in ne zgolj za zobno grizno funkcijo. Sodobne nekirurške in kirurške metode pomlajevanja pogosto ne upoštevajo teh dejavnikov v zadostni meri, delna ali totalna odsotnost zob pa predstavlja dodatno oteževalno okoliščino pri poizkusih pomlajevanja obraza. Rešitve v obliki bodisi protez bodisi impantatov in fiksno protetičnih nadgradenj na njih ali preostalih zobeh, ki namesto manjkajočih zob podprejo mehka tkiva obraza, so sicer na voljo. S stališča vpliva zob na videz obraza pa zobozdravniška oskrba, ki temelji na ohranjanju zob, še vedno predstavlja najučinkovitejši in najenostavnejši način ohranjanja mladostnega videza.

LITERATURA

1. Friedman O. Changes associated with the aging face. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2005; 13 (3): 371-80.
2. Farkas LG, Kolar JC. Anthropometrics and art in the aesthetics of women's faces. *Clin Plast Surg.* 1987; 14 (4): 599-616.
3. Graber TM. *Orthodontics; principles and practice.* Philadelphia: Saunders; 1972. p. 37-66.
4. de Maio M. Ethnic and gender considerations in the use of facial injectables: male patients. *Plast Reconstr Surg.* 2015;136 (5 Suppl): 40S-35.
5. Skomina Z, Ihan Hren N. Obrazne razlike med spoloma pri mladih odraslih. Proceedings of XVIII Čelešnikovi dnevi in 20. strokovni seminar ZMOKS; 2018 Nov 24; Brdo pri Kranju, Slovenia. c2018. p. 96.
6. Mydlová M, Dupej J, Koudelová J, et al. Sexual dimorphism of facial appearance in ageing human adults: a cross-sectional study. *Forensic Sci Int.* 2015; 257: 519.e1-9.
7. Farkas LG, Katic MJ, Forrest CR, et al. International anthropometric study of facial morphology in various ethnic groups/races. *Journal Craniofac Surg.* 2005; 16 (4): 615-46.
8. Bozic M, Kau CH, Richmond S, et al. Facial morphology of Slovenian and Welsh white populations using 3-dimensional imaging. *Angle Orthod.* 2009; 79 (4): 640-5.
9. Rossi AM, Eviatar J, Green JB, et al. Signs of facial aging in men in a diverse, multinational study: timing and preventive behaviors. *Dermatol Surg.* 2017; 43 (Suppl 2): S210-20.
10. Lapière CM. The ageing dermis: the main cause for the appearance of 'old' skin. *Br J Dermatol.* 1990; 122 (Suppl 35): 5-11.
11. Sveikata K, Balciuniene I, Tutkuvienė J. Factors influencing face aging. Literature review. *Stomatologija.* 2011; 13 (4): 113-6.
12. Thornton GM, Lemmex DB, Ono Y, et al. Aging affects mechanical properties and lubricin/PRG4 gene expression in normal ligaments. *J Biomech.* 2015; 48 (12): 3306-11.
13. Richard MJ, Morris C, Deen BF, et al. Analysis of the anatomic changes of the aging facial skeleton using computer-assisted tomography. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2009; 25 (5): 382-6.
14. Le Louarn C, Buthiau D, Buis J. Structural aging: the facial recurve concept. *Aesthetic Plast Surg.* 2007; 31 (3): 213-8.
15. Leong PL. Aging changes in the male face. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2008; 16 (3): 277-9.
16. Kennedy C, Bastiaens MT, Bajdik CD, et al. Effect of smoking and sun on the aging skin. *J Invest Dermatol.* 2003; 120 (4): 548-54.
17. Rexbye H, Petersen I, Johansens M, et al. Influence of environmental factors on facial ageing. *Age Ageing.* 2006; 35 (2): 110-5.
18. Bravo LA. Soft tissue facial profile changes after orthodontic treatment with four premolars extracted. *Angle Orthod.* 1994; 64 (1): 31-42.
19. Sovinski SRP, Genaro KF, Migliorucci RR, et al. Avaliação estética da face em indivíduos com deformidades dentofaciais. *Rev. CEFAC.* 2016; 18 (6): 1348-58.
20. Costa CB, De Melo Castilho JC, Medici Filho E, et al. Divine Proportion in edentulous subjects: assessment before and after complete dentures. *Rev. Odonto Ciéncia.* 2: 2012; 27 (4): 300-3.
21. Truhlar RS, Casino AJ, Cancro JJ. Treatment planning of the elderly implant patient. *Dent Clin North Am.* 1997; 41 (4): 847-61.
22. Huttner EA, Machado DC, de Oliveira RB, et al. Effects of human aging on periodontal tissues. *Spec Care Dentist.* 2009; 29 (4): 149-55.
23. Mendelson B, Wong CH. Changes in the facial skeleton with aging: implications and clinical applications in facial rejuvenation. *Aesthetic Plast Surg.* 2012; 36 (4): 753-60.
24. Bartlett SP, Grossman R, Whitaker LA. Age-related changes of the craniofacial skeleton: an anthropometric and histologic analysis. *Plast Reconstr Surg.* 1992; 90 (4): 592-600.
25. Kahn DM, Shaw RB. Overview of current thoughts on facial volume and aging. *Facial Plast Surg.* 2010; 26 (5): 350-5.
26. Cotofana S, Fratila AA, Schenck TL, et al. The anatomy of the aging face: a review. *Facial Plast Surg.* 2016; 32 (3): 253-60.
27. Warren J. *Aesthetic surgery.* In: Warren J. *Plastic surgery.* 3rd ed. Vol. 2. Edinburgh: Saunders; 2012. p. 24-36.

28. Pessa JE. An algorithm of facial aging: verification of Lambros's theory by three-dimensional stereolithography, with reference to the pathogenesis of midfacial aging, scleral show, and the lateral suborbital trough deformity. *Plast Reconstr Surg.* 2000; 106 (2): 479-88.
29. Doumit GD, Papay F, Orra S, et al. Abstract P59: aging of the craniofacial skeleton. *Plast Reconstr Surg.* 2015; 135 (4): 1239.
30. Bolin A. Proximal alveolar bone loss in a longitudinal radiographic investigation. *Swed Dent J Suppl.* 1986; 35: 1-108.
31. Mendelson B, Wong CH. Anatomy of aging face. In: Warren J, Neligan, PC, eds. *Plastic surgery.* 3rd ed. Elsevier; 2013. p. 79-92.
32. Kahn DM, Shaw RB Jr. Aging of the bony orbit: a three-dimensional computed tomographic study. *Aesthet Surg J.* 2008; 28 (3): 258-64.
33. Shaw RB Jr, Kahn DM. Aging of the midface bony elements: a three-dimensional computed tomographic study. *Plast Reconstr Surg.* 2007; 119 (2): 675-81.
34. Shaw RB Jr, Katzell EB, Koltz PF, et al. Aging of the mandible and its aesthetic implications. *Plast Reconstr Surg.* 2010; 125 (1): 332-42.
35. Wong CH, Mendelson B. Newer understanding of specific anatomic targets in the aging face as applied to injectables: aging changes in the craniofacial skeleton and facial ligaments. *Plast Reconstr Surg.* 2015; 136 (5 Suppl): 445-85.
36. Cotofana S, Schenck TL, Trevidic P, et al. Midface: clinical anatomy and regional approaches with injectable fillers. *Plast Reconstr Surg.* 2015; 136 (5 Suppl): 219S-34S.
37. Chung JH, Seo JY, Choi HR, et al. Modulation of skin collagen metabolism in aged and photoaged human skin in vivo. *J Invest Dermatol.* 2001; 117 (5): 1218-24.
38. Pessa JE, Zadoo VP, Yuan C, et al. Concertina effect and facial aging: nonlinear aspects of youthfulness and skeletal remodeling, and why, perhaps, infants have jowls. *Plast Reconstr Surg.* 1999; 103 (2): 635-44.
39. Millay DJ, Larrabee WF Jr. Ptosis and blepharoplasty surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989; 115 (2): 198-201.
40. Ellis DA, Masri H. The effect of facial animation on the aging upper half of the face. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989; 115 (6): 710-3.
41. Camp MC, Wong WW, Filip Z, et al. A quantitative analysis of periorbital aging with three-dimensional surface imaging. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011; 64 (2): 148-54.
42. Sforza C, Grandi G, De Menezes M, et al. Age- and sex-related changes in the normal human external nose. *Forensic Sci Int.* 2011; 204 (1-3): 205.e1-9.
43. Chen W, Qian W, Wu G, et al. Three-dimensional human facial morphologies as robust aging markers. *Cell Res.* 2015; 25 (5): 574-87.
44. Kočevar D, Ihan Hren N. *Značilnosti obraza starostnikov [raziskovalna naloga].* Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2018.
45. Coleman SR, Grover R. The anatomy of the aging face: volume loss and changes in 3-dimensional topography. *Aesthet Surg J.* 2006; 26 (15): 54-9.
46. Raschke GF, Rieger UM, Bader RD, et al. Perioral aging – an anthropometric appraisal. *J Craniomaxillofac Surg.* 2014; 42 (5): e312-7.
47. Iblher N, Stark GB, Penna V. The aging perioral region – do we really know what is happening? *J Nutr Health Aging.* 2012; 16 (6): 581-5.
48. Sforza C, Grandi G, Binelli M, et al. Age- and sex-related changes in three-dimensional lip morphology. *Forensic Sci Int.* 2010; 200 (1-3): 182.e1-7.
49. De Menezes M, Rosati R, Baga I, et al. Three-dimensional analysis of labial morphology: effect of sex and age. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 40 (8): 856-61.
50. Pessa JE, Garza PA, Love VM, et al. The anatomy of the labiomandibular fold. *Plast Reconstr Surg.* 1998; 101 (2): 482-6.
51. Kočevar D, Ihan Hren N. Razlike med mladim in starim slovenskim obrazom. *Proceedings of XVIII Čelešnikovi dnevi in 20. strokovni seminar ZMOKS; 2018 Nov 24; Brdo pri Kranju, Slovenia.* c2018. p. 104.

Robert Erat¹, Janez Benedik²

Laringospazem v anesteziji

Laryngospasm in Anaesthesia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: algoritem, anestezija, dihalna pot, laringospazem, rocuronij, sukcinilholin, Larsonov manever

Laringospazem je nenadzorovan vztrajajoč krč notranjih mišic grla. Deluje kot varovalni mehanizem dihalne poti, ki preprečuje vstop tujkov v dihalno pot. Je posledica draženja sluznice zgornjih dihalnih poti prek senzoričnih receptorjev in se kaže kot delna ali popolna zapora dihalne poti. Krč v večini primerov spontano popusti, včasih pa vztraja kljub prenehanju dražljaja. To lahko vodi do slabšanja klinične slike s prenehanjem dihanja, bradikardijo ali celo zastojem srca. Laringospazem je zelo urgentno stanje, ki ga moramo hitro prepoznati in ukrepati v skladu s priporočenim algoritmom. Vzroki za laringospazem so številni in so odvisni od anestezijske tehnike, operativnega posega in pacienta samega. S pravilnimi tehnikami in izkušnjami lahko stanje učinkovito preprečujemo. Zdravljenje začnemo s številnimi splošnimi ukrepi, ki jih ob neuspehu stopnjujemo do poglobitve anestezije in sprostitve pacienta z zdravili. Terapijo lahko apliciramo iv. ali im. v primeru, da nimamo vzpostavljenega iv.-dostopa. Če je potrebno, poskusimo z oro-trahealno intubacijo, kot zadnji ukrep pa nam ostane konikotomija oz. kardiopulmonalno oživljanje v primeru popolnega neuspeha razrešitve laringospazma.

ABSTRACT

KEY WORDS: algorithm, anaesthesia, airway, laryngospasm, rocuronium, succinylcholine, Larson's maneuver

Laryngospasm is an involuntary, uncontrolled and persistent spasm of the intrinsic laryngeal muscles. Basically, it is the airway's safety mechanism to prevent the entrance of unwanted foreign matter deeper down the airway. Laryngospasm occurs as a reflex after foreign matter or the airway's secretions irritate the mechanic, thermic or chemic receptors in the airway's mucous membrane, and is presented as a partial or complete obstruction of the airway. In most cases, it ceases spontaneously, but in rare occasions the reflex is exaggerated and persists even after the initial stimuli cease. This can lead to insufficient ventilation, desaturation of arterial blood with oxygen, bradycardia, and cardiac arrest. It is very important that we immediately recognize this urgent state and act in accordance with the recommended algorithm even before the patient's condition worsens. Causes for laryngospasm are numerous and depend on the anaesthesia technique, type of surgery

¹ Robert Erat, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; robert.erat@kclj.si

² Asist. dr. Janez Benedik, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

and the patient himself. With correct techniques and sufficient experience, we can efficiently prevent laryngospasm. To treat the state, we start with general procedures, which can be intensified with deepening anaesthesia and medical sedation of the patient if needed. Medications can be applied intravenously or intramuscularly. If the patient's condition demands so, we can try orotracheal intubation and, as a last resort, coniotomy. In case neither of our procedures reverses the laryngospasm and the patient goes into cardiorespiratory arrest, cardiorespiratory resuscitation is indicated.

UVOD

Laringospazem v anesteziji je v splošni populaciji redko stanje, pojavnost pa se zelo poveča v pediatrični populaciji in pri posegih na dihalnih poteh ali v njihovi bližini. V osnovi je laringospazem varovalni mehanizem dihalne poti, vendar lahko, posebej pri pediatričnih bolnikih, hitro vodi do zastoja dihanja in posledično do zastoja srca. Zaradi tega je potrebno hitro ukrepanje za razrešitev ogrožajočega stanja. V nadaljevanju bomo opredelili, kaj je laringospazem, kako nastane, klasificirali bomo vzroke, ki pogosteje vodijo do omenjenega stanja, ter predstavili ukrepe za preprečevanje in zdravljenje. V ta namen bomo predstavili tudi splošen algoritem ukrepanja, ki bo zdravstvenim delavcem pomagal v vsakdanji praksi v primeru, da se srečajo s tem urgentnim stanjem, ter pomagal preprečevati hujše zaplete, ki sledijo nepravilnemu in prepočasnemu ukrepanju.

OPREDELITEV

Laringospazem je nehoten, nenadzorovan vztrajajoč krč notranjih mišic grla. V osnovi deluje kot refleks, ki preprečuje aspiracijo tujih snovi in s tem ščiti integriteto dihalne poti (1). Je posledica draženja sluznice zgornjih dihalnih poti preko mehaničnih, toplotnih ali kemičnih receptorjev in se kaže kot delna ali popolna zavora dihalne poti. V večini primerov krč popusti spontano, v nekaterih primerih pa je refleks prekomerno izražen in vztraja kljub prenehanju dražljajev. To lahko hitro vodi do neustrezne ventilacije, zmanjšanja zasiče-

nosti arterijske krvi s kisikom, bradikardije in posledično do zastoja srca, zaradi česar je stanje uvrščeno med zelo urgentna stanja in ga je treba hitro razrešiti (2).

POGOSTOST

Laringospazem v anesteziji se pojavlja v nekaj manj kot 1 % primerov. Pojavnost pri pediatričnih bolnikih je približno dvakrat večja in trikrat večja pri dojenčkih, starih do treh mesecev (3). Pri otrocih s povečano reaktivnostjo v dihalni poti ali z astmo naraste tudi do 10 %, pri nekaterih kirurških posegih v otorinolaringološkem področju pa tudi do 25 % (4).

ANATOMIJA IN MEHANIZEM LARINGOSPAZMA

Grlo je področje, ki sega od četrtega ali petega do sedmega vratnega vretenca. Delimo ga na več regij: supraglotično področje zajema področje od prostega roba poklopca do glasilk, glotični prostor je regija neposredno okoli glasilk, subglotično področje pa se razprostira od glasilk do prvega hrustanca sapnika. Poenostavljen prikaz anatomije grla prikazuje slika 1. Poleg oblikovanja glasu je grlo tudi del dihalne poti in deluje kot zaščitna zapiralka. Celotno področje oživčujejo vagalni živec in njegove veje. Aferentni del refleksnega loka laringospazma se začne z vzdraženjem kemo-, mehano- ali termoreceptorjev v sluznici grla. Iz supraglotičnega področja se dražljaji prenesejo preko senzorne (notranje) veje zgornjega laringealnega živca, iz subglotičnega področja pa preko povratnega larin-

gealnega živca. Eferentni krak refleksa laringospazma se konča s krčenjem notranjih mišic grla. Vse mišice oživčuje povratni laringealni živec z izjemo krikotiroidne mišice, ki jo oživčuje motorična (zunanja) veja zgornjega laringealnega živca. Za krč so pomembne predvsem krikotiroidna (tenzor glasilk), lateralna krikoaritenoidna in tiroaritenoidna mišica (adduktorja glotičnega področja) (5). Krč notranjih mišic običajno spremljajo tudi apneja, bronhokonstrikcija in bradikardija kot posledica aktivacije vagalnega živca (6). Hiperkapnija in hipoksija, ki se posledično razvijeta, povzročita zavoro signalov s strani osrednjega živčnega sistema (OŽS), zaradi česar se laringospazem večinoma razreši spontano (7). Kljub temu je pomembno, da ne čakamo in poskusimo stanje čim prej razrešiti.

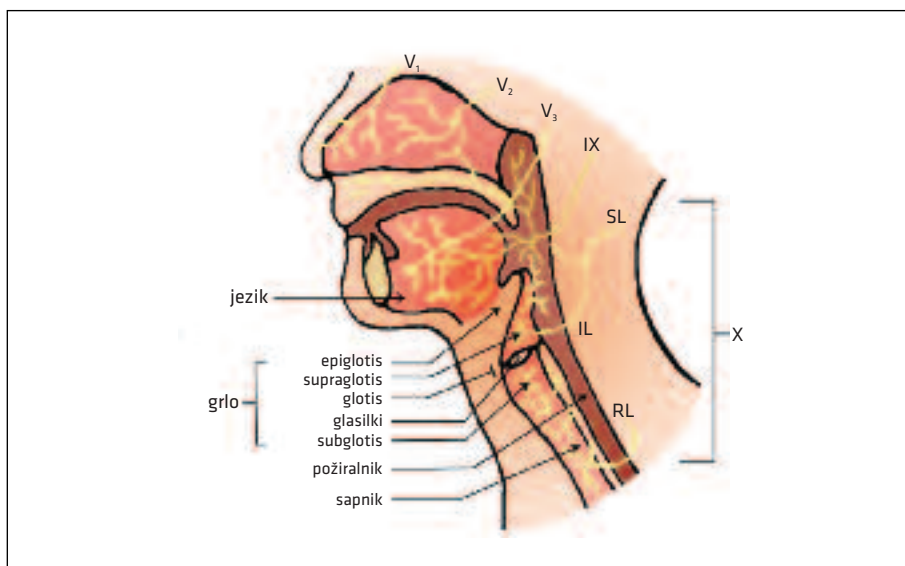
VZROKI

Laringospazem je v večini primerov posledica draženja dihalne poti s tujki, izločki ali krvjo in nezadostne depresije osrednjega živčnega sistema, ki ima pomembno vlogo pri

samem mehanizmu nastanka laringospazma. Ob zadostni depresiji osrednjega živčnega sistema namreč do njega ne pride (8).

Vzroke lahko razdelimo v tri kategorije:

- Vzroki, povezani z anesteziološkimi postopki (9–15):
 - nezadostna globina anestezije in zaradi tega nezadostna depresija OŽS,
 - draženje dihalne poti (inhalacijski anestetiki, kri, sluz, slina, uvajanje laringoskopa),
 - tiopental je v primerjavi s propofolom večkrat vzrok krča, saj ne zavre refleksne odzivnosti zgornjih dihalnih poti,
 - ketamin sam po sebi ne povzroča krča, povzroča pa večje izločanje slin in ostalih izločkov v dihalni poti,
 - inhalacijski anestetiki po padajoči pogostosti: desfluran, isofluran, enfluran, sevofluran in halotan (slednja dva enaka pogostost),
 - sugamadeks lahko dve do tri minute po aplikaciji povzroči krč, ki pa se razreši po dveh do treh minutah ventilacije s pozitivnim tlakom,



Slika 1. Anatomija grla. V₁ – oftalmična veja trigeminalnega živca; V₂ – maksilarna veja trigeminalnega živca, V₃ – mandibularna veja trigeminalnega živca, IX – glosofaringealni živec, X – vagalni živec, SL – zgornji laringealni živec, IL – senzorna (notranja) veja laringealnega živca, RL – povratni laringealni živec.

- ob indukciji krč pogosteje povzročijo laringealne maske kot endotrahealni tubus, vendar ta ob samem zbujanju povzroča krč pogosteje kot laringealna maska.
- Vzroki, povezani z bolnikom (16–23):
 - otroci, še posebej dojenčki, pogosteje kot starejša populacija,
 - okužbe zgornjih dihal,
 - bolniki, uvrščeni po klasifikaciji ameriškega združenja anesteziologov (angl. *American Society of Anesthesiologists*, ASA) v tretji in četrti razred, pogosteje kot bolniki, razvrščeni v ASA prvi in drugi razred,
 - prirojene ali pridobljene nepravilnosti dihalnih poti,
 - kajenje,
 - gastroezofagealna refluksna bolezen,
 - daljša uvula, anamneza nočnega dušenja oz. nočne apneje.
- Vzroki, povezani z operativnim posegom (1, 24, 25):
 - posegi na dihalni poti (še posebej odstranitev nebnic in žrelnice – adenotonomizirani lektomija),
 - apendektomija, posegi na genitourinarnem traktu (hipospadija, dilatacija cerviksa),
 - operativni posegi v področju žleze ščitnice (poškodbe zgornjega laringealnega živca, hipokalcemija sekundarno zaradi iatrogene paratiroidnektomije),
 - operativni posegi na požiralniku.

KLINIČNA SLIKA

Laringospazem je lahko delni ali popolni. Pri delnem je dihanje še prisotno s slšnim stridorjem, zmanjšanim pretokom zraka ter težkim predihavanjem prek obrazne maske. Popolni krč pa se kaže s tihim prsnim košem in popolnoma neuspešno ventilacijo, poleg tega lahko vidimo napete vratne vene, ugrezanje medrebrnih prostorov, pomik traheje na stran, paradokсно dihanje ter odsotnost ogljikovega dioksida v izdihanem zraku. Če se stanje hitro ne razreši,

pride tudi do zmanjšanja nasičenosti arterijske krvi s kisikom (SpO_2), bradikardije, cianoze, hipoksične poškodbe možganov in končno celo srčnega zastoja.

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Poleg laringospazma moramo diferencialno diagnostično pomisliti še na nekatera druga pogostejša stanja, kot so tujek v dihalni poti, angioedem, anafilaktična reakcija, bronhospazem, ali manj pogosta stanja, kot so laringomalacija, traheomalacija, tumorji ali polipi glasilk, paraliza glasilk, stenoza traheje.

PREPREČEVANJE

Pojavnost laringospazma se manjša s izkušnjami anesteziologa. Predzdravljenje z antiholinergiki zmanjša količino izločkov, še posebej pri indukciji s ketaminom. Indukcija s propofolom je boljša od tiopentala, ketamina oz. inhalacijskih anestetikov, saj zavre zaščitni refleks dihalnih poti in povzroča manjše izločanje slin in ostalih izločkov v dihalni poti. Priporoča se, da je bolnik globoko anesteziran pred začetkom posegov v dihalno pot. Ekstubacija v globoki anesteziji ali v popolnoma budnem stanju in v izdihu, ki sledi maksimalnemu vdihu, povzroča manjšo pojavnost laringospazma (26, 27). V nekaterih raziskavah poročajo o zmanjšanju pojavnosti laringospazma po ekstubaciji po iv-aplikaciji lidokaina v odmerku 1 mg/kg telesne teže ali iv-aplikaciji MgSO_4 v odmerku 15 mg/kg telesne teže (28, 29). Topični nanos 2 % lidokaina v koncentraciji 4 mg/kg telesne teže zmanjša pojavnost laringospazma pri intubaciji (30).

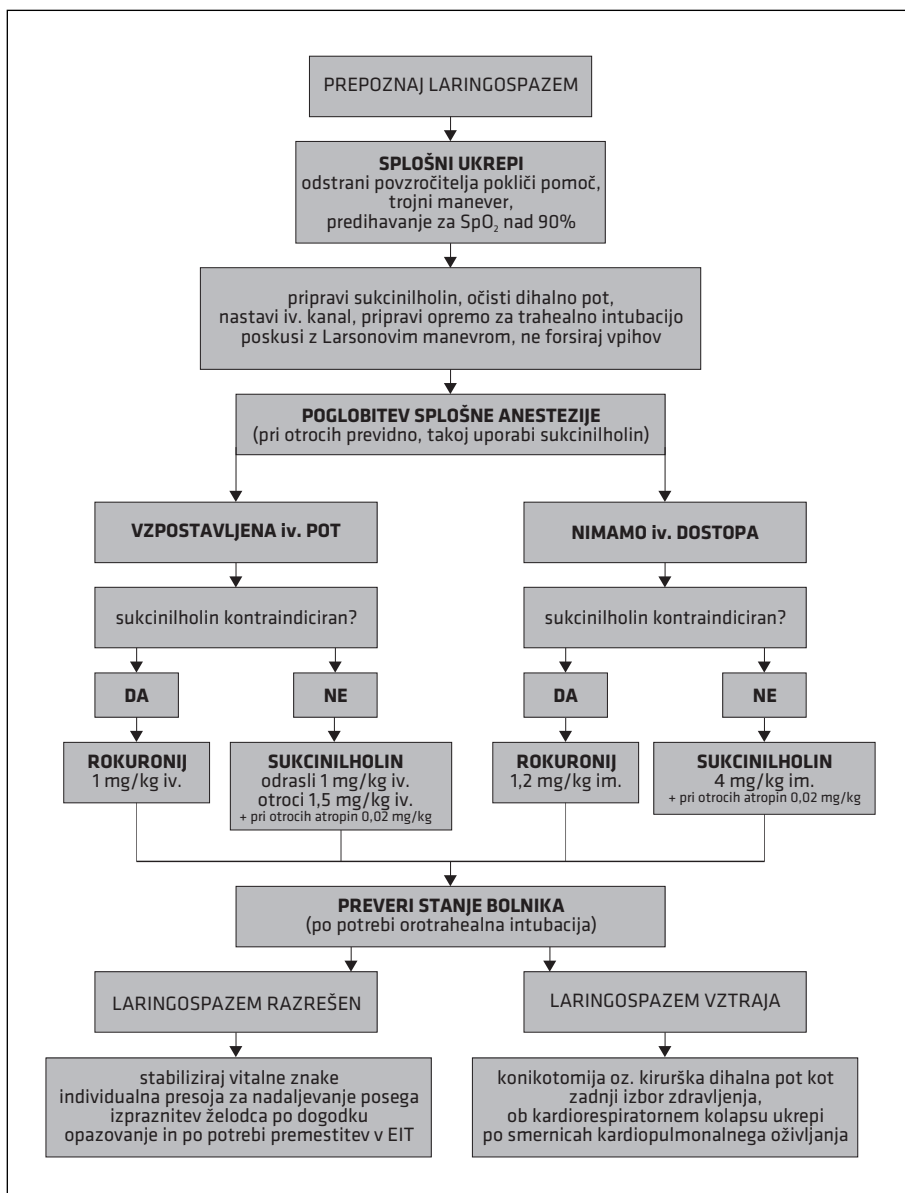
UKREPI

Prvi ukrepi pri razreševanju laringospazma so splošni. Najprej so na mestu odstranitev povzročitelja in klic na pomoč, nastavitve iv. kanile oz. intraosalnega pristopa, odprtje dihalne poti s trojnim manevrom ter aplikacija 100 % kisika, kar je še posebej pomembno pri otrocih, saj se nasičenost arterijske

krvi s kisikom zniža hitreje kot pri odraslih. Poskusimo lahko tudi z izvajanjem Larsonovega manevra (agresivnejša oblika trojnega manevra), ki pa ima slabe rezultate zaradi pogoste nepravilne tehnike izvajanja. Prenehamo z vsemi posegi na bolniku,

odstranimo vse pripomočke za oskrbo dihalne poti in očistimo dihalno pot.

Predihavanje med zdravljenjem je odvisno od klinične slike in nasičenosti arterijske krvi s kisikom. Cilj je vzdrževanje SpO_2 nad 90%. Dihanje bolnika se torej lahko med

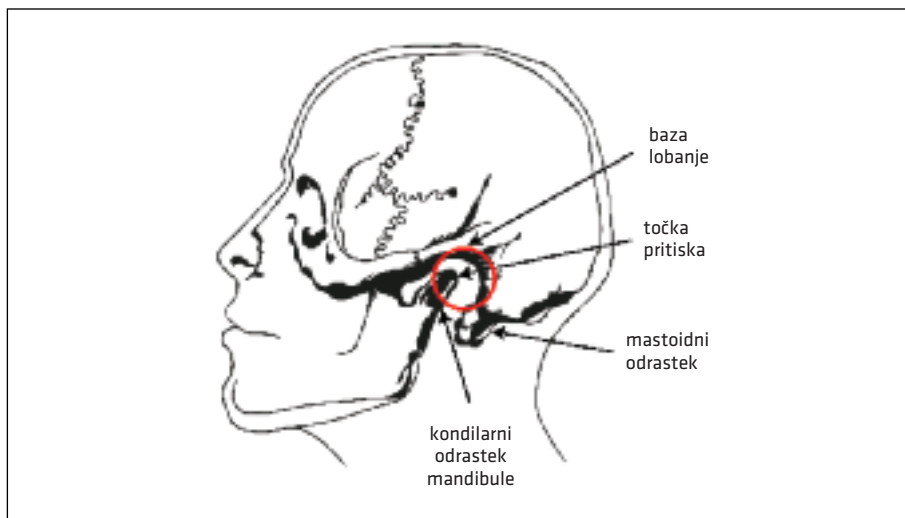


Slika 2. Algoritem ukrepanja pri laringospazmu. SpO_2 – nasičenost arterijske krvi s kisikom, iv. – intravensko, im. – intramuskularno, EIT – enota intenzivne nege.

zdravljenjem spreminja in s tem postaja zdravljenje agresivnejše, z namenom zagotovitve oksigenacije in predihavanja: spontano dihanje, spontano dihanje z dodatkom kisika, spontano dihanje z manualno tlačno podporo (angl. *pressure support ventilation*, PSV), manualno mehanično predihavanje s pozitivnim tlakom 20–30 cm H₂O in na koncu forsirano manualno mehanično predihavanje tudi z večjimi tlaki do nujne intubacije, da se prepreči hipoksična okvara vitalnih organov.

V primeru, da s prvimi ukrepi laringospazma ne bi uspeli razrešiti, naj med izvajanjem splošnih ukrepov nekdo pripravi sukcinilholin in ostala zdravila ter opremo za trahealno intubacijo (endotrahealni tubus, laringoskop). Kot prvi ukrep se priporoča še poglobitev anestezije. Bolus propofola v odmerku 0,25–0,8 mg/kg telesne teže razreši krč v 75 % (16). V praksi pa za učinkovito poglobitev anestezije uporabljamo nekoliko višje odmerke. Če poglobitev anestezije stanja ne razreši, je najboljša terapija iv.-aplikacija sukcinilholina pri odraslih 1 mg/kg telesne teže, pri otrocih 1,5 mg/kg telesne teže. Pri otrocih pred sukcinilholinom apliciramo še atropin 0,02 mg/kg tele-

sne teže iv. zaradi možnosti bradikardije (31). Če je sukcinilholin kontraindiciran, lahko apliciramo rokuronij v odmerku 1 mg/kg telesne teže iv. V primeru da nimamo vzpostavljene iv.-poti, lahko sukcinilholin apliciramo intraosalno ali im. Intraosalna pot je primerljiva iv.-poti po času delovanja in odmerkih. Odmerek sukcinilholina im. je 4 mg/kg telesne teže, začetek delovanja pa je do štirikrat daljši kot pri iv.-aplikaciji. Masaža na mestu im.-aplikacije razpolovi čas, v katerem zdravilo začne učinkovati (32, 33). Rokuronij se prav tako lahko aplicira im., in sicer v odmerku 1,2 mg/kg telesne teže. Tudi v tem primeru je začetek delovanja kasnejši. Če je potrebno, poskusimo z orotrahealno intubacijo. Če noben od zgoraj naštetih ukrepov ne razreši urgentnega stanja, je terapija zadnjega izbora konikotomija, v primeru kardiorespiratorne odpovedi pa kardiopulmonalno oživljanje. Po uspešni razrešitvi bolnika stabiliziramo in izpraznimo zrak iz želodca, ki se je potencialno nabral zaradi vpihov pod pozitivnim tlakom. O nadaljevanju posega se odločimo individualno glede na nujnost posega in stanje bolnika po dogodku, po potrebi sledi premestitev v enoto intenzivne terapije.



Slika 3. Točka pritiska pri izvajanju Larsonovega manevra.

Poenostavljen algoritem ukrepanja prikazuje slika 2.

LARSONOV MANEVR

Med izvajanjem trojnega manevra izvajamo pritisk na točko med mastoidnim odrastkom, kondilom mandibule in bazo lobanje (slika 3). Manevr naj bi sprostil glasilke in mišice grla, verjetno preko odziva avtonomnega živčevja na bolečino (34).

ZAKLJUČEK

Laringospazem je zelo urgentno stanje, ki ga je treba nemudoma razrešiti. Kljub temu

da je laringospazem v osnovi zaščitni mehanizem dihalnih poti, lahko v zelo kratkem času pripelje do zastoja dihanja in odpovedi srca. Vzroki za laringospazem so odvisni od postopkov v anestezijski tehniki, operativnega posega in seveda od bolnika samega. S pravilnimi tehnikami in z izkušnjami lahko laringospazem učinkovito preprečujemo. V primeru, da do krča vseeno pride, pa je najpomembneje, da ga v pravem času prepoznamo in takoj začnemo s splošnimi ukrepi zdravljenja in nadaljujemo po priporočenem algoritmu.

LITERATURA

1. Gavel G, Walker RWM. Laryngospasm in anaesthesia. *Critical Care&Pain*. 2014; 14 (2): 47–51.
2. Alalami AA, Ayoub CM, Baraka AS. Laryngospasm: review of different prevention and treatment modalities. *Paediatr Anaesth*. 2008; 18 (4): 281–88.
3. Olsson GL, Hallen B. Laryngospasm during anaesthesia. A computer aided incidence study in 136929 patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1984; 28 (5): 567–75.
4. El-Metainy S, Ghoneim T, Aridae E, et al. Incidence of perioperative adverse events in obese children undergoing elective general surgery. *Br J Anaesth*. 2011; 106 (3): 359–63.
5. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. *Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology*, 6th ed. United states: McGraw-Hill Education; 2018. p. 592–650.
6. Orliaguet AG, Gall O, Savoldelli GL, et al. Case scenario: perianesthetic management of laryngospasm in children. *Anesthesiology*. 2012; 116 (2): 458–71.
7. Donlon JV, Doyle DJ, Feldman MA. Anaesthesia for eye, ear, nose and throat surgery. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 2527–55.
8. Hampson-Evans D, Morgan P, Farrar M. Pediatric laryngospasm. *Pediatr Anesth*. 2008; 18 (4): 303–7.
9. Horita A, Dille JM. Observation on the action of thiopental on the laryngeal reflex. *Anesthesiology*. 1955; 16 (6): 848–53.
10. Mcglone RG, Howes MC, Joshi M. The Lancaster experience of 2.0 to 2.5 mg/kg intramuscular ketamine for paediatric sedation: 501 cases and analysis. *Emerg Med*. 2004; 21 (3): 290–5.
11. Fisher DM, Robinson S, Brett CM, et al. Comparison of enflurane, halothane and isoflurane for diagnostic and therapeutic procedures in children with malignancies. *Anesthesiology*. 1985; 63 (6): 647–50.
12. Coté CJ. Pediatric anesthesia. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 2367–407.
13. McGuire B, Dalton AJ. Sugammadex, airway obstruction, and drifting across the ethical divide: a personal account. *Anaesthesia*. 2016; 71 (5): 487–92.
14. Greenaway S, Shah S, Dancey M. Sugammadex and laryngospasm. *Anaesthesia*. 2017; 72 (3): 412–13.
15. Visvanathan T, Kluger MT, Webb RK et al. Crisis management during anaesthesia: laryngospasm. *Qual Saf Health Care*. 2005; 14 (3): e3.

16. Batra YK, Ivanova M, Ali SS, et al. The efficacy of a subhypnotic dose of propofol in preventing laryngospasm following tonsillectomy and adenoidectomy in children. *Pediatr Anesth.* 2005; 15 (12): 1094–7.
17. Nandwani N, Raphael JH, Langton JA. Effects of upper respiratory tract infection on upper airway reactivity. *Br J Anaesth.* 1997; 78 (4): 352–5.
18. Murat I, Constant I, Maud'huy H. Perioperative anaesthetic morbidity in children: a database of 24.165 anaesthetics over a 30-month period. *Pediatr Anesth.* 2004; 14 (2): 158–66.
19. Flick RP, Wilder RT, Pieper SF, et al. Risk factors for laryngospasm in children during general anesthesia. *Pediatr Anesth.* 2008; 18 (4): 289–96.
20. Erskine RJ, Murphy PJ, Langton JA. Sensitivity of upper airway reflexes in cigarette smokers: effect of abstinence. *Br J Anaesth.* 1994; 73 (3): 298–302.
21. Loughlin CJ, Koufman JA. Paroxysmal laryngospasm secondary to gastroesophageal reflux. *Laryngoscope.* 1996; 106 (12 Pt 1): 1502–5.
22. Shott SR, Cunningham MJ. Apnea and the elongated uvula. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1992; 24 (2): 183–9.
23. Aloe FS, Thorpy MJ. Sleep-related laryngospasm. *Arq Neuropsiquiatr.* 1995; 53 (1): 46–52.
24. Mortero RF, Orahovac Z, Tsueda K, et al. Severe laryngospasm at tracheal extubation in a patient with superior laryngeal nerve injury. *Anesth Analg.* 2001; 92 (1): 271–2.
25. Bauman NM, Sandler AD, Schmidt C, et al. Reflex laryngospasm induced by stimulation of distal afferents. *Laryngoscope.* 1994; 104 (2): 209–14.
26. Lee KWT, Downes JJ. Pulmonary edema secondary to laryngospasm in children. *Anesthesiology.* 1983; 59 (4): 347–9.
27. Landsman IS. Mechanism and treatment of laryngospasm. *Int Anesthesiol Clin.* 1997; 35 (3): 67–73.
28. Baraka A. Intravenous lidocaine controls extubation laryngospasm in children. *Anesth Analg.* 1978; 57 (4): 506–7.
29. Gulhas N, Durmus M, Demirbilek S, et al. The use of magnesium to prevent laryngospasm after tonsillectomy and adenoidectomy: a preliminary study. *Paediatr Anaesth.* 2003; 13 (1): 43–7.
30. Koç C, Kocaman F, Aygenç E, et al. The use of perioperative lidocaine to prevent stridor and laryngospasm after tonsillectomy and adenoidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998; 118 (6): 880–2.
31. Staender S, Fairley-Smith A, Bratteboe G, et al. Emergency quick reference guide. *ESA.* 2019; p. 5.
32. Redden RJ, Miller M, Campbell RL. Submental administration of succinylcholine in children. *Anesth Prog.* 1990; 37 (6): 296–300.
33. Warner DO. Intramuscular succinylcholine and laryngospasm. *Anesthesiology.* 2001; 95 (4): 1039–40.
34. Larson CP Jr. Laryngospasm – the best treatment. *Anesthesiology.* 1998; 89 (5): 1293–4.

Klemen Lovšin¹, Mojca Kržan², Tomaž Smrkolj³

Farmakološko zdravljenje benigne hiperplazije prostate

Pharmacological Therapy of Benign Prostatic Hyperplasia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: benigna hiperplazija prostate, simptomi spodnjih sečil, farmakološka terapija, kombinacije zdravil, mirabegron, fitoterapija

Zdravljenje benigne hiperplazije prostate se je v zadnjih letih spremenilo na osnovi boljšega poznavanja farmakoloških značilnosti učinkovin, vpliva kombinacij na izboljšanje bolnikovih simptomov ter razumevanja patogenetskih mehanizmov povečanja prostate in etioloških vzrokov za nastanek patologije. Navadno do pojava benigne hiperplazije prostate in z njo do simptomov spodnjih sečil vodi kombinacija mehaničnih in dinamičnih mehanizmov zapore spodnjih sečil. Pomembno etiološko vlogo imajo starost, genetske značilnosti in geografsko področje, prav tako pa tudi steroidni spolni hormoni, metabolni sindrom, boleznj srca in ožilja, debelost, sladkorna bolezen, prehrana, fizična neaktivnost in vnetje. Glede na oceno resnosti simptomov pri bolniku določimo terapijo, ki bo zanj najustrenejša. Med farmakološke možnosti trenutno uvrščamo antagonist adrenergičnih receptorjev α_1 , zaviralce encima testosteron-5- α reduktaze, zaviralce fosfodiesteraze tipa 5, antagonist muskarinskih receptorjev in kombinacije teh zdravil. Zaradi težav s standardizacijo in slabšim prepoznavanjem mehanizmov delovanja izvlečkov zdravilnih rastlin teh zaenkrat ne najdemo v trenutnih smernicah urološkega farmakološkega zdravljenja.

ABSTRACT

KEY WORDS: benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms, pharmacological therapy, drug combinations, mirabegron, phytotherapy

The treatment of benign prostatic hyperplasia has changed in the last decade thanks to a better understanding of the pharmacological properties of the drugs involved, the influence of drug combinations on the improvement of patients' symptoms and the understanding of pathogenetic mechanisms behind prostate enlargement and etiological causes for the underlying pathology. A combination of mechanical and dynamic mechanisms of the lower urinary tract constriction is usually the main cause of benign prostatic hyperplasia. Age, genetics, geographical region, steroids, metabolic syndrome, cardiovascular

¹ Klemen Lovšin, dr. med.; klemen.lovsin@gmail.com

² Prof. dr. Mojca Kržan, dr. med., Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana

³ Doc. dr. Tomaž Smrkolj, dr. med., Katedra za kirurgijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Klinični oddelek za urologijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

diseases, obesity, diabetes, food, physical inactivity and inflammation play an important etiological role. The therapy plan is based on symptoms. Currently, the pharmacological options are α 1-adrenergic antagonists, 5α -reductase inhibitors, phosphodiesterase type 5 inhibitors, muscarinic receptor antagonists and combinations of these drugs. Due to problems with standardization, phytotherapy cannot be found in urological guidelines.

UVOD

Benigna hiperplazija prostate (BHP) je patološki proces, pri katerem pride do progresivnega povečanja prostornine prostate zaradi nemalignega proliferacijskega procesa. Je eden izmed povzročiteljev simptomov spodnjih sečil (SSS). Po sprejetju dogovora glede razdelitve in opredelitve SSS jih od leta 2005 delimo v tri skupine (1):

- Simptomi motenega zadrževanja/shranjevanja seča:
 - pogostejše odvajanje,
 - zbujanje ponoči,
 - nezmožnost zadrževanja seča in
 - stresna inkontinenca.
- Simptomi motenega odvajanja seča:
 - težave pričetka uriniranja,
 - šibek curek seča,
 - prekinjen curek in
 - start-stop, kjer se odvajanje občasno prekine in spet začne.
- Simptomi po odvajanju seča:
 - občutek nepopolne izpraznitve mehurja in
 - kapljanje seča po uriniranju.

SSS se lahko pojavijo kot posledica bolezni prostate, sečnega mehurja ali ledvic. Pogostejše motnje so poleg BHP še prekomerno ali premalo aktiven sečni mehur in nočna poliurija. Prav tako SSS lahko povzročijo premajhna aktivnost detruzorja, nevrogeni mehur, okužba sečil, tujek v spodnjih sečilih, prostatitis, striktura sečnice, tumor mehurja, kamen v distalnem sečevodu in drugi vzroki.

Prevalenca SSS se s starostjo zvišuje in je 16,6 % pri moških nad 40. letom starosti. Pri moških nad 70. letom starosti je

pogostost srednje hude in hude oblike SSS trikrat višja kot pri mlajših. Na kakovost življenja SSS vplivajo pri 43 % moških nad 60. letom (2). Hkrati se s staranjem zvišuje tudi prevalenca BHP. Nad 50. letom starosti ima BHP kar 50 % moških, po 70. letu pa približno 80 % moške populacije (3–5).

ETIOLOGIJA NASTANKA BENIGNE HIPERPLAZIJE PROSTATE

Pomembno etiološko vlogo za nastanek BHP imajo določeni dejavniki tveganja, na katere ne moremo vplivati, med drugim starost, genetske značilnosti in geografsko področje (6).

Že dalj časa je znano, da se s staranjem prostata povečuje, in sicer vsako leto za približno 0,6 mL oz. 1,6 % (7, 8).

Na pojavnost BHP in SSS v določeni meri vplivajo tudi genetske značilnosti, čemur pritrjujejo številne raziskave. Na kromosomskih mestih 2q31 in 5p15 je bila že dokazana genetska povezanost z agresivnejšim potekom BHP (9). Prav tako je bilo ugotovljeno, da polimorfizem gena *LILRA3*, ki kodira levkocitni imunoglobulinu podobni receptor A3 (angl. *leukocyte immunoglobulin-like receptor A3*, *LILRA3*), povečuje tveganje za razvoj raka prostate in je tudi povezan s tveganjem za razvoj BHP (10). Ob spremljanju moških sorodnikov iz prvega kolena, ki jim je bila opravljena prostatektomija zaradi BHP, je bilo dokazano, da so imeli štirikrat večje tveganje za nastanek BHP kot sorodniki iz kontrolne skupine (11). Med opazovanjem dvojčkov so dokazali, da genetski dejavniki doprinesejo kar 72 % tveganja za hujšo obliko SSS (12).

Velikost prostate se precej razlikuje glede na geografsko področje opazovanja. Moški na Japonskem, Kitajskem in v Indiji imajo dokazano v povprečju manjše prostate v primerjavi z meritvami prebivalstva v ZDA in Avstraliji (13).

Poleg prej naštetih so za patogenezo BHP pomembni tudi dejavniki tveganja, na katere lahko vplivamo. Mednje uvrščamo steroidne spolne hormone, metabolni sindrom, bolezen srca in ožilja, debelost, sladkorno bolezen, prehrano, fizično neaktivnost in vnetje.

Za metabolni sindrom je značilna kombinacija vsaj treh od naštetih stanj: trebušna debelost, hipertriglicidemija, nizka raven lipoproteinov visoke gostote (angl. *high density lipoprotein*, HDL), povišan krvni tlak in visoka raven plazemske glukoze na tešče. V raziskavi 158 bolnikov s SSS zaradi BHP, ki so imeli vsaj eno komponento metabolnega sindroma, so ugotovili povečane prostornine prostate. Hkrati je bila dokazana tudi agresivnejša rast prostate v primerjavi s kontrolnimi preiskovanci (14). Vsakoletna rast prostate je bila pri moških s sladkorno boleznijo tipa 2 povečana za 47 %, pri osebah s hipertenzijo ali osebah s povečanim krvnim tlakom za 17 %, pri debelih za 36 %, pri moških z znižanimi ravnmi holesterola HDL v serumu za 31 % in pri bolnikih z visokimi vrednostmi glukoze na tešče za 28 % (14, 15). Debelost poveča tveganje za nastanek BHP, a se hkrati s fizično aktivnostjo lahko vpliv tega dejavnika tveganja zmanjša (16).

Mnoge raziskave so v preteklosti že ugotovljale vpliv debelosti na razvoj BHP. V eni izmed njih so bili preiskovanci v obdobju sedmih let vsako leto pregledani. Izmerili so jim težo, telesne mere, prav tako so tudi preverjali stanje SSS z Mednarodnim vprašalnikom za točkovno vrednotenje simptomov BHP (angl. *International Prostate Symptom Score*, IPSS). Dokazano je bilo, da vsako povečanje za 0,05 v razmerju obsega pas-kolk (angl. *waist-to-hip ratio*), s čimer

se ugotavlja trebušna debelost, poveča tveganje za pojav kliničnih težav za 10 % (17). Fiziološki mehanizem, ki se skriva za povezavo med debelostjo in BHP, še ni bil ugotovljen, vse pa kaže, da bi vzrok lahko bilo sistemsko vnetje. Kot smo omenili, je debelost ena izmed komponent metabolnega sindroma, oba pa sta tesno povezana s sistemskim vnetjem ter oksidativnim stresom (18).

Tudi določeni makrohranili in mikrohranili vplivajo na tveganje za razvoj BHP in SSS. Sprva so mislili, da so za to krivi mleko in mlečni izdelki, a se je kasneje izkazalo, da to ne drži (19, 20). Med drugimi ima sadje potrjeno varovalno vlogo pri preprečevanju BHP (19). Pri azijskem prebivalstvu in pri vegetarijancih je pogostost BHP manjša, kar pripisujejo načinu prehranjevanja z malo maščobami in veliko vlakninami (21).

PATOGENEZA BENIGNE HIPERPLAZIJE PROSTATE

Posebnost človeške prostate je kapsula, ki igra pomembno vlogo pri razvoju SSS. Prav ta naj bi bila vzrok, da se zaradi tkivne razširitve poveča tlak v sečnici, kar vodi v povečan upor v sečnici. K temu botruje tudi posebna anatomska sestava prostate in ne samo povečanje prostate. Tezo potrjuje tudi dejstvo, da kljub nespremenjeni prostornini prostate transuretralna incizija bistveno izboljša obstrukcijo iztoka.

Pomemben del prostate je sestavljen iz gladkih mišičnih vlaken, katerih vloga je iztis prostatične tekočine iz vodov v sečnico. Kontraktilna lastnost tega tkiva naj bi bila podobna tistemu, ki sestavlja ostale gladkomišične organe (22, 23).

Tako aktivne kot pasivne sile imajo v prostatičnem tkivu pomembno vlogo pri patofiziologiji BHP. Adrenergični živčni sistem regulira aktivni gladkomišični tonus, medtem ko dejavniki, ki uravnavajo pasivni tonus prostate, niso povsem pojasnjeni. Najpogostejši podtip adrenergičnih

receptorjev v prostatičnem tkivu je α_{1A} , ki posreduje aktivno napetost gladkih mišic prostate (24, 25). Stimulacija adrenergičnih receptorjev povzroči krčenje gladkih mišic v sečnici in posledično dinamično povečanje upora v prostatičnem delu sečnice, kar lahko otežuje izločanje seča in povzroča t. i. obstrukcijske simptome iztoka seča. Ta proces imenujemo dinamična komponenta zapore spodnjih sečil.

Predhodne raziskave so pokazale, da je gostota stromalnih adrenergičnih receptorjev α_{1A} povečana v BHP-tkivu (26, 27). Zaviranje adrenostimulacije z antagonistami adrenergičnih receptorjev α izniči učinek povečanega upora. Prekomerna aktivnost simpatičnega dela avtonomnega živčnega sistema (AŽS) lahko dodatno pripomore k razvoju SSS/BHP. Rezultati meritev aktivnosti AŽS s fiziološkimi testi in vrednosti kateholaminov v plazmi ter kateholaminskih metabolitov v urinu so pokazali, da je povečan tonus simpatičnega živčevja v sorazmerju s stopnjo simptomov in ostalimi BHP-meritvami α_{1A} (28, 29).

Histopatološko pride pri BHP do povečanega števila epitelnih in vezivnih (stromalnih) celic v periuretralnem področju prostate (30). Hiperplazija se najprej razvije v periuretralni prehodni coni prostate (31). Z leti se namreč ravnotežje med celično proliferacijo in apoptozo poruši, posledica pa je celična akumulacija z nastajanjem in rastjo celic, ki prevladuje nad propadom (30). Novonastalo tkivo pritiska na sečnico in jo oži. Poleg prej opisane dinamične je torej ključna tudi mehanična komponenta zapore.

BHP le redko povzroči smrt, namesto tega se pogosteje razvijejo težave ob kompresiji sečnice. Povečan upor proti pretoku urina vodi v obstrukcijo iztoka urina iz mehurja (angl. *bladder outlet obstruction*, BOO), kar lahko spremeni delovanje mehurja v stanje prekomerne aktivnosti ali zmanjšane krčljivosti detruzorja (30).

Čeprav stopnja simptomov ni neposredno povezana z velikostjo prostate, imajo bol-

niki z večjo prostato večje tveganje za razvoj SSS. Povečana prostata je povezana z zvišano verjetnostjo za nastanek akutne retence urina, potrebe po kirurškem posegu v prihodnosti in kliničnim poslabšanjem BHP (32). Za zdaj ni zadostnih dokazov, ki bi potrdili, da imajo moški s SSS zaradi BHP večje tveganje za razvoj raka prostate (33).

Moški spolni hormoni

Androgeni spolni hormoni sicer ne povzročajo BHP, kljub temu pa je prisotnost testikularnih androgenov nujna za povečanje in razvoj prostate med genezo, puberteto in staranjem (34). Da pride do BHP, mora biti v prostati nujno prisoten tudi encim testosteron-5- α reduktaza, ki ga izločajo Leydigove celice. Njegova funkcija je kataliza pretvorbe testosterona v dihidrotestosteron (35).

Pri preiskovancih, ki so bili kastrirani pred puberteto ali pa imajo zaradi genetske bolezni težave z delovanjem ali produkcijo androgenov, ne pride do BHP (36). Jasne povezanosti med vrednostmi krožečih androgenov v plazmi in velikostjo prostate pri starajočih se moških oz. pri moških z BHP, ki so bili vključeni v klinično raziskavo, niso našli (37).

Rastni dejavniki

Rastni dejavniki so majhne peptidne molekule, ki stimulirajo, v nekaterih primerih pa tudi inhibirajo, delitev celic in njihovo rast ter diferenciacijo (38). Interakcije med rastnimi dejavniki in steroidnimi hormoni spremenijo ravnotežje med proliferacijo in odmiranjem celic v prid povečanja števila celic. Za bazični in kisli fibroblastni rastni dejavnik (angl. *fibroblast growth factor 7*, FGF-7), transformirajoči rastni dejavnik β (angl. *transforming growth factor β* , TGF- β) in epidermalne rastne dejavnike je dokazano, da spodbujajo hiperplazijo prostate (39).

Vnetje prostate

Vnetje prostate je pogosta bolezen prostate pri odraslih moških in je povezana z raz-

vojem in napredovanjem BHP. Avtopsija moških z BHP je pokazala, da je 44–73 % preiskovancev imelo prostatitis (40). Kot smo že omenili, je vnetje lahko povezano z metaboličnim sindromom in debelostjo.

V vnetnem stanju stromalne celice aktivirajo produkcijo proinflammatoryh citokinov in kemokinov (41). Povezava med vnetjem in BHP je bila prvič opisana v 90. letih, kjer so ugotavljali intenzivno infiltracijo aktiviranih limfocitov T v tkivu z BHP. Za limfocite T je znano, da izločajo več različnih rastnih dejavnikov, ki bi lahko pospeševali stromalno in glandularno hiperplazijo prostate (42). Glavni krivci za ta proces pri BHP naj bi bili interleukini, saj so v tkivu prostate dokazali povišane ravni interleukinov 2 (IL-2), IL-4, IL-7, IL-17, interferona γ (IFN- γ) in njihovih receptorjev (43–45).

Kronično vnetje pri BHP naj bi bilo povezano z lokalno povečano aktivnostjo encima ciklooksigenaze 2 v glandularnem epiteliju, kar naj bi stimuliralo sintezo proinflammatoryh prostaglandinov, ki povzročajo proliferacijo prostatičnih celic (41, 46).

V večini vzorcev bolnikov, pri katerih je bil opravljen kirurški poseg zaradi BHP, so našli vnetne infiltrate. Označevalci za limfocite T so bili pozitivni pri 81 %, za limfocite B pri 52 %, prisotnost makrofagov so potrdili v 82 % vzorcev (47).

FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE

Terapevtske možnosti pri BHP so nadzorovano opazovanje, kirurške metode ter zdravila rastlinskega in sintetskega izvora.

Glavno merilo pri izbiri zdravljenja je intenzivnost oz. resnost bolnikovih simptomov. Najpogosteje se za oceno simptomov uporabi vprašalnik IPSS, vendar ugotovljene vrednosti ne smejo biti glavno merilo pri izbiri metode zdravljenja. Ključno je namreč, da bolnika povprašamo po simptomih in ocenimo, v kolikšni meri vplivajo na njegovo življenje.

Trenutno velja, da v primeru blagih simptomov (IPSS 0–7) zdravljenje ni potre-

bno, dogajanje zgolj nadzorovano opazujemo. Če so simptomi srednje hudi (IPSS 8–19), potem predpišemo antagonist adrenergičnih receptorjev α_1 ali kombinacijo zdravil z zaviralci testosteron-5- α reduktaze. Če so simptomi hudi (IPSS 8–19), zdravimo farmakološko ali pa je indiciran kirurški poseg (48).

Zgolj histološka najdba stromoglandularne hiperplazije sama po sebi ni indikacija za zdravljenje, razen če so prisotni tudi moteči simptomi. Zdravljenje se prilagaja glede na to, ali ima bolnik SSS s povečano prostato ali brez ter ali je prisotna obstrukcija iztoka mehurja (30).

Bolniki s SSS imajo navadno kombinacijo simptomov iz različnih skupin SSS. Cilj terapije je izboljšanje simptomov, znižanje tveganja napredovanja in izboljšanje kakovosti življenja (49, 50).

Antagonisti adrenergičnih receptorjev α_1

Antagonisti adrenergičnih receptorjev α_1 so še vedno zdravila prve izbire. So hitro delujoča in najpogostejša izbira pri zdravljenju zmernih in hudih primerov SSS/BHP (51).

Zavora adrenergičnih receptorjev α_1 , ki jih najdemo tudi v vratu mehurja, povzroči sprostitvev gladkih mišic in posledično izboljšanje pretoka urina. S staranjem se gladko mišičje v prostati slabše sprošča ob začetku uriniranja. Antagonisti adrenergičnih receptorjev α_1 sprostijo gladko mišičje prostate med mikcijo in tako izboljšajo simptome (52).

Med antagonist adrenergičnih receptorjev α_1 uvrščamo oksazosin, terazosin, tamsulozin, alfuzosin, in silodozin. Vsi so primerni za zdravljenje bolnikov s SSS/BHP in za zdaj ni dokazov, da bi bil kateri izmed njih učinkovitejši kot drugi. Bolniki se sicer različno odzivajo na različne predstavnike antagonistov adrenergičnih receptorjev α_1 , zato je ob slabšem odzivu na enega predstavnika te farmakodinamske skupine vredno poskusiti z drugim (35).

V človeških tkivih se nahajajo naslednji podtipi adrenergičnih receptorjev α_1 : A, B in D. Večja afiniteta za vezavo na podtip α_{1A} je pomembna, ker imajo ta zdravila manjši učinek na srčno-žilni sistem. Neselektivni antagonisti adrenergičnih receptorjev α_1 povzročajo več neželenih učinkov, najpogosteje hipotenzijo (53, 54). Tamsulozin ima večjo afiniteto do vezave na podtip α_{1A} in α_{1D} kot na podtip α_{1B} , ni pa selektiven med α_{1A} in α_{1D} (55). Silodozin se 162-krat boljše veže na podtip α_{1A} kot na α_{1B} in približno 55-krat bolj na α_{1A} kot na α_{1D} (56, 57). Posredno preko učinka kinazolina antagonisti adrenergičnih receptorjev α_1 povečajo tudi apoptozo gladkih mišičnih celic v prostati.

Izboljšanje simptomov je opazno že v treh do štirih dneh od pričetka terapije, učinkujejo pa več kot 12 mesecev (51). Izboljšanje simptomov je dokazano s povečanim največjim pretokom seča, povečano kapaciteto mehurja in zmanjšanjem prekomerne aktivnosti detruzorja (58, 59).

Glavni stranski učinek je retrogradna ejakulacija (RE), ki se redkeje pojavlja pri silodozinu kot pri tamsulozinu (60, 61). Med drugimi so stranski učinki tudi možno znižanje krvnega tlaka, ki je najredkeje viden pri silodozinu ter nekoliko pogostejše pri doksazosinu in terazosinu. Slednja zato raje predpišemo pred spanjem, hkrati pa dozo primerno postopoma prilagajamo glede na učinkovitost in pojavljanje neželenih učinkov (35). Še eden izmed pomembnih neželenih učinkov je možnost razvoja sindroma ohlapne šarenice, na kar je treba biti pozoren v primeru operacije sive mreže (62). Kot rezultat dilatacije majhnih žil v nosni sluznici navajajo tudi zamašen nos, kar se zgodi pri približno 3 % bolnikov, ki uporabljajo antagoniste adrenergičnih receptorjev α_1 (63).

Zaviralci testosteron-5- α reduktaze

Moškimi s prostornino prostate nad 40 cm³ in pridruženimi SSS priporočamo zaviral-

ce encima testosteron-5- α reduktaze (angl. *5- α -reductase inhibitors*, 5ARI). Pri bolnikih z majhnimi prostatami ta zdravila ne bodo izboljšala simptomov SSS, kljub temu da bodo še vedno zavirala rast prostate (64).

Tarča za delovanje teh zdravil je encim testosteron-5- α reduktaza, ki katalizira pretvorbo testosterona v dihidrotestosteron v prostati, kar posledično zmanjša žlezo. Predstavnik te skupine zdravil sta dutasterid in finasterid, ki zavirata različni izomeri encima. Medtem ko dutasterid blokira podtipa encima 1 in 2, finasterid učinkuje bolj selektivno in zavira le tip 2 testosteron-5- α reduktaze. Kljub nekoliko različnim prijemališčema delovanja ni opazne klinične razlike med njunim delovanjem (64).

Klinično opazni učinki zaviralcev testosteron-5- α reduktaze se pojavijo s časovnim zamikom štirih do šestih tednov, za nastop največjega učinka pa je treba zdravilo neprekinjeno uživati vsaj tri do šest mesecev, zato je zdravilo primerno le za dolgotrajno uporabo (51).

Od neželenih učinkov manjši delež bolnikov (2,2 %) navaja ginekomastijo ter povečano občutljivost in občutek napetosti v prsih, hkrati pa je občasno zmanjšana tudi produkcija semena zaradi zmanjšanja prostate. Navedeni neželeni učinki so se pogosteje pojavili pri uporabi dutasterida kot finasterida (65).

Zaviralci fosfodiesteraze tipa 5

Po trenutnih uroloških smernicah se v medikamentozno zdravljenje vključujejo tudi zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (angl. *phosphodiesterase type 5*, PDE5), ki se predvsem predpisujejo za zdravljenje erektilne disfunkcije.

Pot dušikovega oksida (NO) in cikličnega GMP (cGMP) predstavlja dodatno prijemališče za farmakološko zdravljenje BHP. NO in cGMP uravnava tudi krčljivost gladke mišice vratu mehurja, sečnice in prostate. Encim PDE5 hidrolizira cGMP. Ciklični nukleotid posredno sprošča gladko mišič-

je, ker znižuje koncentracijo znotrajceličnega kalcija (66). Če zavremo delovanje PDE5 z inhibitorji, se poveča znotrajcelična koncentracija in zaradi tega se podaljša delovanje cGMP. Hkrati se zaradi vazodilatacije poveča tudi perfuzija tkiv, nadzira se aktivnost AŽS. V prostati se zmanjša vnetje, kar vodi v izboljšanje simptomov mikcije (67).

V kliničnih poskusih so primerjali tadalafil in tasulozin pri bolnikih z zmernimi do hudimi SSS/BHP. Obe zdravili sta izboljšali simptome SSS, a v skladu s pričakovanji je le tadalafil izboljšal spolno funkcijo pri moških s pridruženo erektilno disfunkcijo. Ob jemanju inhibitorjev PDE5 se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki: glavobol, bolečine v hrbtu, omotičnost in dispepsija. Teh zdravil ne smemo predpisovati bolnikom s koronarno boleznijo ali možgansko kapjo zaradi dodatne vazodilatacije žilja (67).

Antagonisti muskarinskih receptorjev

Pri moških, pri katerih prevladujejo predvsem simptomi motnje shranjevanja seča, lahko uporabimo antagonist muskarinskih receptorjev (AMR).

S slabšanjem BOO postane mehur nestabilen, kar lahko vodi v simptome urgence in pogostosti. Muskarinski receptorji so vključeni v uravnavanje krčljivosti detruzorja, zato se zaviranje sproščanja acetilholina iz parasimpatičnih živčnih končičev kaže v zmanjšani krčljivosti detruzorja, kar lahko povzroči retenco urina pri bolnikih z večjim postmikcijskim zaostankom. Hkrati se tudi zmanjša tonus gladkega mišičja, zato jih uporabljamo predvsem pri bolnikih s simptomi zadrževanja – urgence, frekvenca in nokturije (35).

Čeprav se na celičnih membranah človeškega detruzorja izraža vseh pet podtipov muskarinskih receptorjev, prednjačita predvsem podtipa M_2 in M_3 muskarinskih receptorjev, in sicer v razmerju 3:1 (68, 69).

Krčenje detruzorja primarno nadzira podtip M_3 muskarinskih receptorjev (70).

Zdravila iz te skupine so oksibutinin, tolterodin, darifenacin, fezoterodin, solifenacin in tropsijev klorid. Nekateri iz te skupine zdravil so neselektivni antagonisti, kot je oksibutinin, drugi pa selektivni antagonisti, kot sta solifenacin in tolterodin. Solifenacin je bolj selektiven za podtip receptorjev M_3 kot za M_2 (71).

Bolnikom, ki imajo slab odziv na AMR ali so v preteklosti imeli težave zaradi neželenih učinkov teh zdravil, lahko predpišemo agonist adrenergičnega receptorja β_3 – mirabegron. Z njim se poveča izločanje noradrenalina iz simpatičnih živcev, kar sprošča mišico detruzor. Posledično se izboljša polnjenje mehurja in olajšajo se simptomi urgence in frekvenca ter do neke mere tudi nokturija (72).

Najpogostejši stranski učinki antagonistov muskarinskih receptorjev so suha usta in oči, zaprtje in meglen vid. Lahko se pojavijo tudi neželeni učinki s strani osrednjega živčnega sistema, ker zdravilo dobro prehaja krvno-možgansko pregrado. Pri mirabegronu se občasno pojavlja zvišan krvni tlak, sicer pa je klasičnih neželenih učinkov AMR, kot sta suha usta in zaprtje, občutno manj (35).

Kombinacije zdravil

Kombinacije zdravil, ki sočasno delujejo na različna prijemališča, so se izkazale za zelo uspešne.

Antagonist adrenergičnih receptorjev α_1 in zaviralec testosteron-5- α reduktaze

Kombinacija dutasterida in tamsulozina je pokazala, da se ne izboljša zgolj trajanje izboljšanja simptomov odvajanja seča, ampak tudi precej zmanjšuje tveganje za napredovanje bolezni. Še posebej ob prvem pojavu akutne retence urina ali po kirurških posegih zaradi BHP je bilo tveganje za napredovanje bolezni manjše kot pri uporabi samega tasulozina. Poveča se tudi največji

pretok urina (73). Za to kombinacijo ni znanih kontraindikacij.

Raziskave primerjav monoterapije s tamsulozinom in kombinacije z dodanim dutasteridom so pokazale, da je kombinacija precej učinkovitejše upočasnila napredovanje BHP kot monoterapija (53, 65).

Antagonist adrenergičnih receptorjev α_1 in zaviralci fosfodiesteraze tipa 5

Kombinacija tamsulozina in tadalafila je omogočila precejšnje izboljšanje IPSS, kapacitete mehurja in simptomov odvajanja seča v primerjavi s samim tamsulozinom (74). Uporaba te kombinacije je pokazala izboljšanje IPSS, največjega pretoka urina in erektilnih funkcijskih testov v primerjavi s samimi antagonisti adrenergičnih receptorjev α_1 (75).

Antagonist adrenergičnih receptorjev α_1 in antagonist muskarinskih receptorjev

Dokazano je kombinacija antagonistov adrenergičnih receptorjev α_1 z antagonistom muskarinskih receptorjev uspešneje izboljšala simptome zadrževanja seča v primerjavi z monoterapijo (76).

Fitoterapija

Izvillečki zdravilnih rastlin so narejeni iz korenin, semen, peloda in sadežev. Težave, ki nastopijo, ko govorimo o fitoterapiji, so predvsem potreba po standardizaciji teh snovi, preslabo poznavanje mehanizmov delovanja in premalo izvedenih kliničnih

raziskav, da bi jim lahko poiskali mesto v trenutnih uroloških smernicah.

Najpogosteje se bolniki poslužujejo pripravkov iz žagoliste palme (lat. *Sabal serotulata*), a do danes še ni bilo dokazanih koristi v zdravljenju SSS/BHP. Mehanizem delovanja naj bi bila inhibicija obeh tipov izoencimov 5- α reduktaze (77, 37).

Redkeje se uporabljajo tudi *Pygenum africanum* (inhibitor proliferacije fibroblastov, ima protivnetno učinkovanje in je antagonist adrenergičnih receptorjev α_1), *Urtica dioica* (protivnetno, antiandrogeno in anti-proliferativno delovanje), *Cucurbita pepo* (protivnetno in antiandrogeno delovanje), *Hypoxis rooperi* in *Lolium sp.* (angl. *rye grass pollen*).

ZAKLJUČEK

BHP je najpogostejša bolezen prostate, ki lahko v nezdravljenem stanju zelo neugodno vpliva na kakovost življenja moških. Moški v razvitem svetu imajo 50 % možnosti, da bodo imeli v starosti težave z odvajanjem vode zaradi BHP. Prav zaradi tega je ta bolezen eden najpogostejših razlogov za obisk pri urologu, zaradi česar predstavlja preč javnozdravstveni problem. Pomembno je, da moški po 50. letu starosti opravijo vsakoletni preventivni pregled prostate, s čimer se lahko napredovanje težav ob povečani prostati pravočasno upočasni, diferencialno diagnostično pa je seveda treba pomisliti tudi na raka prostate.

LITERATURA

1. Cózar-Olmo JM, Hernández-Fenández C, Miñana-López B, et al. Consensus on the clinical impact of the new scientific evidence available on benign prostatic hyperplasia. *Actas Urol Esp.* 2012; 36 (5): 265–75.
2. Fernández Pérez C, Moreno Sierra J, Cano Escudero S, et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms related with benign prostatic hyperplasia. Study of 1804 men aged 40 or older in Madrid. *Actas Urol Esp.* 2009; 33 (1): 43–51.
3. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol.* 1984; 132 (3): 474–9.
4. Platz EA, Joshi CE, Mondul AM, et al. Incidence and progression of lower urinary tract symptoms in a large prospective cohort of United States men. *J Urol.* 2012; 188 (2): 496–501.
5. Lepor H. Pathophysiology of benign prostatic hyperplasia in the aging male population. *Rev Urol.* 2005; 7 (Suppl 4): S3–12.
6. Parsons JK. Benign prostatic hyperplasia and male lower urinary tract symptoms: epidemiology and risk factors. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2010; 5 (4): 212–8.
7. Loeb S, Kettermann A, Carter HB, et al. Prostate volume changes over time: results from the baltimore longitudinal study of aging. *J Urol.* 2009; 182 (4): 1458–62.
8. Rhodes T, Girman CJ, Jacobsen SJ, et al. Longitudinal prostate growth rates during 5 years in randomly selected community men 40 to 79 years old. *J Urol.* 1999; 161 (4): 1174–9.
9. Qi J, Tian L, Chen Z, et al. Genetic variants in 2q31 and 5p15 are associated with aggressive benign prostatic hyperplasia in a Chinese population. *Prostate.* 2013; 73 (11): 1182–90.
10. Jiao Y, Wang L, Gu X, et al. L1ra3 is associated with benign prostatic hyperplasia risk in a Chinese population. *Int J Mol Sci.* 2013; 14 (5): 8832–40.
11. Sanda MG, Beaty TH, Stutzman RE, et al. Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1994; 152 (1): 115–9.
12. Rohrmann S, Fallin MD, Page WF, et al. Concordance rates and modifiable risk factors for lower urinary tract symptoms in twins. *Epidemiology.* 2006; 17 (4): 419–27.
13. Ganpule AP, Desai MR, Desai MM, et al. Natural history of lower urinary tract symptoms: preliminary report from a community-based Indian study. *BJU Int.* 2004; 94 (3): 332–4.
14. Hammarsten J, Högstedt B, Holthuis N, et al. Components of the metabolic syndrome-risk factors for the development of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1998; 1 (3): 157–62.
15. Parsons JK, Carter HB, Partin AW, et al. Metabolic factors associated with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91 (7): 2562–8.
16. Parsons JK, Sarma AV, McVary K, et al. Obesity and benign prostatic hyperplasia: clinical connections, emerging etiological paradigms and future directions. *J Urol.* 2013; 189 (1 Suppl): S102–6.
17. Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM, et al. Race/ethnicity, obesity, health related behaviors and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. *J Urol.* 2007; 177 (4): 1395–400.
18. De Nunzio C, Aronson W, Freedland SJ, et al. The correlation between metabolic syndrome and prostatic diseases. *Eur Urol.* 2012; 61 (3): 560–70.
19. Lagiou P, Wu J, Trichopoulou A, et al. Diet and benign prostatic hyperplasia: a study in Greece. *Urology.* 1999; 54 (2): 284–90.
20. Bravi F, Bosetti C, Dal Maso L, et al. Food groups and risk of benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2006; 67 (1): 73–9.
21. Denis L, Morton MS, Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur Urol.* 1999; 35 (5–6): 377–87.
22. Shapiro E, Becich MJ, Hartanto V, et al. The relative proportion of stromal and epithelial hyperplasia is related to the development of symptomatic benign prostate hyperplasia. *J Urol.* 1992; 147 (5): 1293–7.
23. Shapiro E, Hartanto V, Lepor H. Quantifying the smooth muscle content of the prostate using double-immunoenzymatic staining and color assisted image analysis. *J Urol.* 1992; 147 (4): 1167–70.
24. Roehrborn CG, Schwinn DA. Alpha1-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2004; 171 (3): 1029–35.
25. Lepor H, Tang R, Shapiro E. The alpha-adrenoceptor subtype mediating the tension of human prostatic smooth muscle. *Prostate.* 1993; 22 (4): 301–7.
26. Kobayashi S, Tang R, Shapiro E, et al. Characterization and localization of prostatic alpha 1 adrenoceptors using radioligand receptor binding on slide-mounted tissue section. *J Urol.* 1993; 150 (6): 2002–6.

27. Andersson KE. Alpha-adrenoceptors and benign prostatic hyperplasia: basic principles for treatment with alpha-adrenoceptor antagonists. *World J Urol.* 2002; 19 (6): 390–6.
28. McVary KT. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to BPH. *Eur Urol.* 2005; 47 (6): 838–45.
29. McVary KT, Razzaq A, Lee C, et al. Growth of the rat prostate gland is facilitated by the autonomic nervous system. *Biol Reprod.* 1994; 51 (1): 99–107.
30. Roehrborn CG. Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res.* 2008; 20 (Suppl 3): S11–8.
31. McNeal JE. Origin and evolution of benign prostatic enlargement. *Invest Urol.* 1978; 15 (4): 340–5.
32. Roehrborn CG, Barkin J, Sjami P, et al. Clinical outcomes after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in men with benign prostatic hyperplasia (BPH) by baseline characteristics: 4-year results from the randomized, double-blind Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) trial. *BJU Int.* 2011; 107 (6): 946–54.
33. Young JM, Muscatello DJ, Ward JE. Are men with lower urinary tract symptoms at increased risk of prostate cancer? A systematic review and critique of the available evidence. *BJU Int.* 2000; 85 (9): 1037–48.
34. McConnell JD. Prostatic growth: new insights into hormonal regulation. *Br J Urol.* 1995; 76 (Suppl 1): 5–10.
35. Mobley D, Feibus A, Baum N. Benign prostatic hyperplasia and urinary symptoms: evaluation and treatment. *Postgrad Med.* 2015; 127 (3): 301–7.
36. Wilson JD, Roehrborn C. Long-term consequences of castration in men: lessons from the Skoptzy and the eunuchs of the Chinese and Ottoman courts. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84 (12): 4324–31.
37. Marberger M, Roehrborn CG, Marks LS, et al. Relationship among serum testosterone, sexual function, and response to treatment in men receiving dutasteride for benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91 (4): 1323–8.
38. Lee KL, Peehl DM. Molecular and cellular pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2004; 172 (5 Pt 1): 1784–91.
39. Lawson RK. Role of growth factors in benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 1997; 32 (Suppl 1): 22–7.
40. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol.* 1968; 49 (3): 347–57.
41. Chughtai B, Lee R, Te A, et al. Inflammation and benign prostatic hyperplasia: clinical implications. *Curr Urol Rep.* 2011; 12 (4): 274–7.
42. Theyer G, Kramer G, Assmann I, et al. Phenotypic characterization of infiltrating leukocytes in benign prostatic hyperplasia. *Lab Invest.* 1992; 66 (1): 96–107.
43. Kramer G, Mitteregger D, Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? *Eur Urol.* 2007; 51 (5): 1202–16.
44. Kramer G, Steiner GE, Handisurya A, et al. Increased expression of lymphocyte-derived cytokines in benign hyperplastic prostate tissue, identification of the producing cell types, and effect of differentially expressed cytokines on stromal cell proliferation. *Prostate.* 2002; 52 (1): 43–58.
45. Steiner GE, Stix U, Handisurya A, et al. Cytokine expression pattern in benign prostatic hyperplasia infiltrating T cells and impact of lymphocytic infiltration on cytokine mRNA profile in prostatic tissue. *Lab Invest.* 2003; 83 (8): 1131–46.
46. Wang W, Bergh A, Damber JE. Chronic inflammation in benign prostate hyperplasia is associated with focal upregulation of cyclooxygenase-2, Bcl-2, and cell proliferation in the glandular epithelium. *Prostate.* 2004; 61 (1): 60–72.
47. Robert G, Descazeaud A, Nicolaiew N, et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: a 282 patients' immunohistochemical analysis. *Prostate.* 2009; 69 (16): 1774–80.
48. Carrero-López VM, Cózar-Olmo JM, Miñana-López B. Benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. A review of current evidence. *Actas Urol Esp.* 2016; 40 (5): 288–94.
49. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol.* 2006; 50 (6): 1306–14.
50. Irwin DE, Milsom I, Kopp Z, et al. Prevalence, severity, and symptom bother of lower urinary tract symptoms among men in the EPIC study: impact of overactive bladder. *Eur Urol.* 2009; 56 (1): 14–20.
51. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, et al. EAU guidelines on the assessment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol.* 2015; 67 (6): 1099–109.
52. Caine M, Pfau A, Perlberg S. The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. *Br J Urol.* 1976; 48 (4): 255–63.

53. Barkin J. Benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: evidence and approaches for best case management. *Can J Urol.* 2011; 18 Suppl: 14–9.
54. Schwinn DA, Roehrborn CG. Alpha1-adrenoceptor subtypes and lower urinary tract symptoms. *Int J Urol.* 2008; 15 (3): 193–9.
55. Foglar R, Shibata K, Horie K, et al. Use of recombinant alpha 1-adrenoceptors to characterize subtype selectivity of drugs for the treatment of prostatic hypertrophy. *Eur J Pharmacol.* 1995; 288 (2): 201–7.
56. Kaplan SA. Side effects of alpha-blocker use: retrograde ejaculation. *Rev Urol.* 2009; 11 (Suppl 1): S14–8.
57. Kawabe K, Yoshida M, Homma Y. Silodosin, a new alpha1A-adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int.* 2006; 98 (5): 1019–24.
58. Marks LS, Cittelman MC, Hill LA, et al. Rapid efficacy of the highly selective alpha1A-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. *J Urol.* 2009; 181 (6): 2634–40.
59. Yamanishi T, Mizuno T, Tatsumiya K, et al. Urodynamic effects of silodosin, a new alpha 1A-adrenoceptor selective antagonist, for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Neurourol Urodyn.* 2010; 29 (4): 558–62.
60. Michel MC. Alpha1-adrenoceptors and ejaculatory function. *Br J Pharmacol.* 2007; 152 (3): 289–90.
61. Nagai A, Hara R, Yokoyama T, et al. Ejaculatory dysfunction caused by the new alpha1-blocker silodosin: a preliminary study to analyze human ejaculation using color Doppler ultrasonography. *Int J Urol.* 2008; 15 (10): 915–8.
62. Handzel DM, Briesen S, Rausch S, et al. Cataract surgery in patients taking alpha-1 antagonists: know the risks, avoid the complications. *Dtsch Arztebl Int.* 2012; 109 (21): 379–84.
63. Lepor H. Role of alpha-adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Suppl.* 1990; 3: 75–84.
64. Nickel JC. Comparison of clinical trials with finasteride and dutasteride. *Rev Urol.* 2004; 6 (Suppl 9): S31–9.
65. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003; 349 (25): 2387–98.
66. Giuliano F, Ückert S, Maggi M, et al. The mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2013; 63 (3): 506–16.
67. Oelke M, Giuliano F, Mirone V, et al. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol.* 2012; 61 (5): 917–25.
68. Wang P, Luthin GR, Ruggieri MR. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes mediating urinary bladder contractility and coupling to GTP binding proteins. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995; 273 (2): 959–66.
69. Hegde SS, Eglen RM. Muscarinic receptor subtypes modulating smooth muscle contractility in the urinary bladder. *Life Sci.* 1999; 64 (6–7): 419–28.
70. Abrams P, Andersson KE, Buccafusco JJ, et al. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br J Pharmacol.* 2006; 148 (5): 565–78.
71. Robinson D, Cardozo L. Solifenacin in the management of the overactive bladder syndrome. *Int J Clin Pract.* 2005; 59 (10): 1229–36.
72. Tyagi P, Tyagi V, Chancellor M. Mirabegron: a safety review. *Expert Opin Drug Saf.* 2011; 10 (2): 287–94.
73. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the combat study. *Eur Urol.* 2010; 57 (1): 123–31.
74. Regadas RP, Reges R, Cerqueira JB, et al. Urodynamic effects of the combination of tamsulosin and daily tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Int Urol Nephrol.* 2013; 45 (1): 39–43.
75. Gacci M, Corona G, Salvi M, et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2012; 61 (5): 994–1003.
76. Filson CP, Hollingsworth JM, Clemens JQ, et al. The efficacy and safety of combined therapy with alpha-blockers and anticholinergics for men with benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis. *J Urol.* 2013; 190 (6): 2153–60.
77. Wilt TJ, Ishani A, Stark G, et al. Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *Jama.* 1998; 280 (18): 1604–9.

Nejc Pavšič¹, Polona Koritnik², Katja Prokšelj³

Sistemiški desni prekat pri odraslih bolnikih s prirojenimi srčnimi napakami

Systemic Right Ventricle in Adult Patients with Congenital Heart Disease

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: transpozicija velikih arterij, sistemiški desni prekat, srčno popuščanje, operacija po Senningu in Mustardu

Zaradi spremenjenih anatomskih razmer lahko pri bolnikih z zapletenimi prirojenimi srčnimi napakami sistemiški krvni obtok zagotavlja morfološko desni prekat. Ob kronični tlačni obremenitvi se sistemiški desni prekat prilagodi in preoblikuje ter postane morfološko in funkcijsko bolj podoben levemu. Kljub temu so ti bolniki dolgoročno nagnjeni k okvari sistemskega prekata, srčnemu popuščanju, motnjam srčnega ritma in nenadni srčni smrti. Klinično vodenje teh bolnikov je zahtevno in sodi v specializirane centre, usmerjene v obravnavo odraslih bolnikov s prirojenimi srčnimi napakami. Ključni dejavnik za obolevnost in umrljivost predstavlja delovanje sistemskega desnega prekata, ki ga ocenjujemo z neinvazivnimi slikovnimi metodami (UZ srca in MRI srca). Klasično zdravljenje z zdravili za srčno popuščanje ne vpliva na delovanje sistemskega desnega prekata ali preživetje teh bolnikov. Mogoče oblike zdravljenja so perkutani ali kirurški posegi ter napredne oblike zdravljenja srčnega popuščanja z resinhronizacijskim zdravljenjem ali presaditvijo srca. V preglednem članku predstavljamo anatomijo in patofiziologijo različnih prirojenih srčnih napak, ki vodijo v nastanek, klinično obravnavo in zdravljenje sistemskega desnega prekata, ter lastne izkušnje in rezultate obravnave odraslih bolnikov s sistemskim desnim prekatom.

ABSTRACT

KEY WORDS: transposition of great arteries, systemic right ventricle, congenital heart disease, Mustard/Senning correction

Due to altered anatomical relationships in patients with complex congenital heart disease, the systemic blood flow may be sustained by the morphological right ventricle, which is thus called the systemic right ventricle. When the right ventricle functions as a systemic pump, it undergoes various adaptations becoming morphologically and functionally

¹ Nejc Pavšič, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; nejc.pavsic@kclj.si

² Polona Koritnik, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

³ Doc. dr. Katja Prokšelj, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

more similar to the left ventricle. In the long term, these patients are nevertheless prone to ventricular dysfunction, heart failure, cardiac arrhythmias and sudden cardiac death. Systemic right ventricle dysfunction, a key factor of morbidity and mortality, is most commonly evaluated by using non-invasive cardiac imaging modalities (echocardiography or cardiac magnetic resonance imaging). Clinical management is demanding and best undertaken in specialized centres for adults with congenital heart defects. Classic heart failure therapy has not shown a favourable effect on survival or ventricular dysfunction, however, catheter or surgical interventions and advance heart failure treatment modalities (cardiac resynchronization therapy and transplantations) are possible treatment alternatives. In this review article, we present the clinical scenarios, in which the systemic right ventricle is encountered, the pathophysiology, treatment, and our own experiences in the treatment of adults with systemic right ventricle.

UVOD

Pri fiziološkem krvnem obtoku morfološko levi prekat (LP) predstavlja sistemski prekat, saj zagotavlja sistemski krvni obtok z iztisom oksigenirane krvi v aorto (slika 1A). Zapletene prirojene srčne napake in kirurški popravki teh pa lahko privedejo do spremenjenih anatomskih razmer, v katerih sistemski krvni obtok zagotavlja morfološko desni prekat (DP) (1). Bolniki s sistemskim desnim prekatom (SDP) predstavljajo manjši, a klinično pomemben delež populacije bolnikov s prirojenimi srčnimi napakami. Večina teh bolnikov preživi do odraslosti, v kateri se soočajo z okvaro SDP, srčnim popuščanjem, motnjami srčnega ritma in večjo nagnjenostjo k nenadni srčni smrti (2).

KLINIČNI PRIMERI SISTEMSKEGA DESNEGA PREKATA

SDP je značilen za bolnike po operaciji transpozicije velikih arterij na ravni preddvorov, bolnike s kongenitalno popravljeno transpozicijo velikih arterij (angl. *congenitally corrected transposition of the great arteries*, CCTGA oz. 1-TGA) in redke bolnike z enoprekatnim srcem, ki ga tvori morfološko DP (1). Anatomska razporeditev srčnih votlin in povezav med votlinami ter velikima arterijama pri posameznih prirojenih srčnih napakah s SDP je shematično predstavljena na sliki 1.

Transpozicija velikih arterij

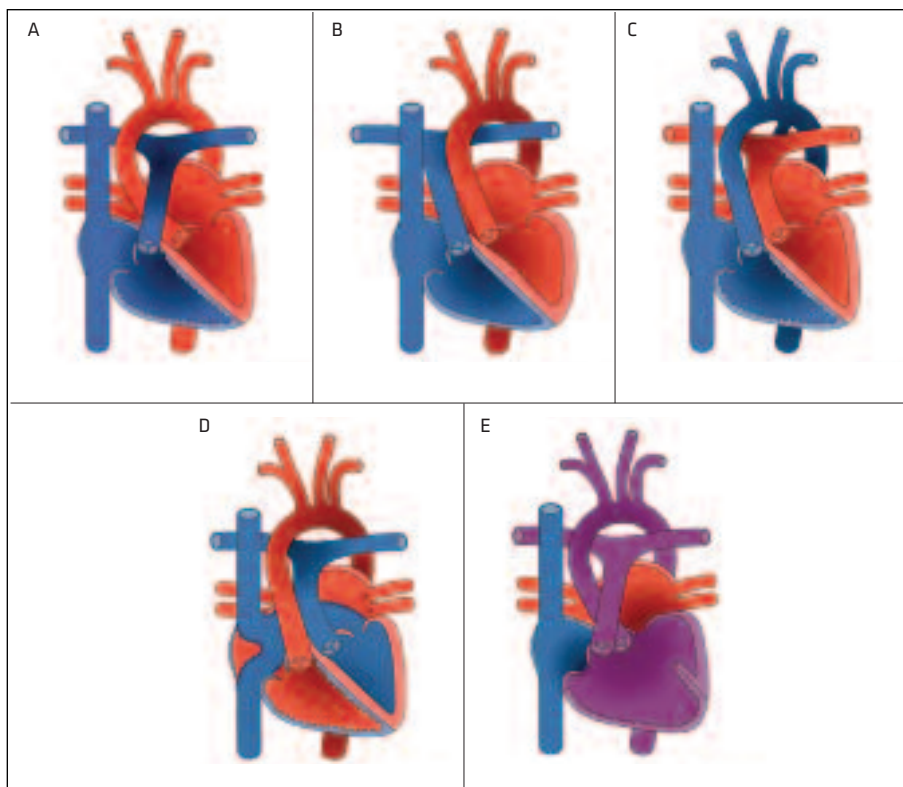
Za transpozicijo velikih arterij (angl. *transposition of the great arteries*, TGA oz. d-TGA) je značilna neskladnost povezav med prekatoma in velikima arterijama (aorta in pljučna arterija), ki izhajata iz srca (prekato-arterijska diskordanca). Aorta pri TGA namreč izhaja iz DP, ki leži na desni strani srca in deluje kot SDP (slika 1C). Aorta in pljučna arterija ležita vzporedno in se v poteku ne križata. Ta neskladnost povezav vodi v nastanek dveh ločenih krvnih obtokov, ki brez dodatnih povezav med sistemskim in pljučnim krvnim obtokom nista združljiva z življenjem. Pri novorojenčku s TGA je zato ključno vzdrževanje odprtih fetalnih povezav z ohranjanjem odprtega Botallovega voda s prostaglandini in čimprejšnja vzpostavitev dodatne povezave v področju ovalnega okna s perkutano balonsko preddvorsko septostomijo (t. i. poseg po Rashkindu).

Operacija transpozicije velikih arterij na ravni preddvorov

Prvo dokončno kirurško popravo TGA je leta 1959 opisal švedski srčni kirurg Ake Senning. Poseg je nato nekaj let kasneje nadgradil William Mustard (3). Gre za operacijo transpozicije velikih arterij na ravni preddvorov (t. i. fiziološka ali preddvorska poprava transpozicije velikih arterij (angl. *atrial switch procedure for transposition of the great*

arteries, AS-TGA)), pri kateri kirurško vzpostavijo povezave v obliki kanalov (tunelov, angl. *baffle*) na ravni obeh preddvorov, kar spremeni tok krvi in vzpostavi fiziološki krvni obtok (slika 1D). S posegom se oksigenirana kri iz pljučnih ven in levega pred-

dvora preusmeri v kanal, povezan z DP in aorto, sistemski venski priliv iz desnega preddvora pa je preko kanala povezan z LP in pljučno arterijo. Zaradi operacije na ravni preddvorov sistemski krvni obtok še vedno vzdržuje morfološko DP. Kirurg kanale



Slika 1. Anatomski razporeditev pri normalnem srcu in pri različnih prirojenih srčnih napakah s sistemskim desnim prekatom. Slika 1A prikazuje anatomske položaje srčnih votlin ter normalne (skladne) povezave srčnih votlin in velikih arterij pri normalnem srcu. Aorta in pljučna arterija se pri normalnem poteku križiata. Desni prekat je prikazan z značilnimi trabekulacijami. Slika 1B prikazuje srce s kongenitalno popravljeno transpozicijo velikih arterij, za katero je značilno dvojno anatomsko neskladje (diskordantne preddvorno-prekatne in prekatno-arterijske povezave). Desni preddvor je povezan z levim prekatom in pljučno arterijo, levi preddvor pa s sistemskim desnim prekatom in aorto. Sistemski desni prekat leži na levi strani srca, obe veliki arteriji pa potekata vzporedno in se ne križata. Transpozicijo velikih arterij prikazuje slika 1C. Značilna je neskladnost povezav med prekatoma in velikima arterijama (prekatno-arterijska diskordanca), saj aorta izhaja iz desnega prekata, ki leži na desni strani srca. Zaradi dveh ločenih krvnih obtokov so za preživetje novorojenca nujne dodatne povezave, na sliki je prikazan odprt Botallov vod. Slika 1D prikazuje anatomske razporeditve po fiziološki ali preddvorski popravili transpozicije velikih arterij, pri kateri se kirurško vzpostavi fiziološki krvni obtok s preusmeritvijo krvi na ravni preddvorov. Kri iz pljučnih ven in levega preddvora se preusmeri v kanal za desni prekat in aorto, sistemski venski priliv iz desnega preddvora pa preko kanala v levi prekat in pljučno arterijo. Sistemski krvni obtok pri teh bolnikih še vedno vzdržuje sistemski desni prekat. Na sliki 1E je primer enoprekatnega srca z morfološkim desnim prekatom, ki je posledica dvojnega iztoka iz desnega prekata (33).

oblikuje iz tkiva medpreddvornega pretina in stene desnega preddvora (t. i. operacija po Senningu) ali perikarda oz. umetnih materialov (t. i. operacija po Mustardu) (3). Oba posega sta imela dobre rezultate z nizko perioperativno umrljivostjo in dobrim dolgoročnim preživetjem ter sta 30 let predstavljala zlati standard kirurške obravnave bolnikov s TGA (4–6). Leta 1975 je Jatene opisal operativni poseg na ravni velikih arterij (t. i. anatomska ali arterijska poprava TGA (angl. *arterial switch procedure*)), pri katerem kirurško zamenjajo aorto in pljučno arterijo, kar predstavlja standard današnje kirurške oskrbe bolnikov s TGA. Po tej operaciji so zopet vzpostavljene fiziološke anatomske razmere in sistemski obtok tako zagotavlja morfološko LP.

Kongenitalno popravljena transpozicija velikih arterij

CCTGA predstavlja posebno in mnogo redkejšo obliko TGA, pri kateri se je fiziološki krvni obtok vzpostavil že tekom fetalnega razvoja. Za CCTGA je značilno dvojno anatomsko neskladje, saj so neskladne povezave na ravni preddvorov in prekatov (diskordantne preddvorno-prekatne povezave) ter na ravni prekatov in velikih arterij (diskordantne prekatno-arterijske povezave). Desni preddvor je tako povezan z LP in pljučno arterijo, levi preddvor pa z DP in aorto (slika 1B). Sistemski krvni obtok vzdržuje SDP, ki leži na levi strani srca (7, 8). Običajno CCTGA spremljajo še dodatne prirojene srčne napake, najpogosteje defekt prekatnega pretina, obstrukcija v iztoku iz LP in morfološko spremenjena sistemska atrioventrikularna zaklopka (trikuspidalna zaklopka), ki spominja na trikuspidalno zaklopko pri Ebsteinovi anomaliji (7). Operativni poseg je potreben predvsem zaradi pridruženih srčnih napak, bolniki z enostavno obliko CCTGA brez pridruženih napak so lahko popolnoma brez izraženih simptomov in jih tako lahko odkrijemo šele v odrasli dobi.

Enoprekatna srca

Enoprekatna srca predstavljajo najbolj zapleten spekter prirojelih srčnih napak. Enojni, morfološko DP je značilen za bolnike s sindromom hipoplastičnega LP, prirojeno atrezijo mitralne zaklopke ali dvojnim iztokom iz DP (slika 1E) (9). Večina bolnikov z enoprekatnim srcem potrebuje operativni poseg za vzpostavitev ločenih krvnih obtokov. Najpogostejši poseg predstavlja vzpostavitev Fontanovega krvnega obtoka z direktno povezavo obeh velikih sistemskih (votlih) ven na pljučno arterijo (t. i. popolna kavopulmonalna povezava).

PRILAGODITVE SISTEMSKEGA DESNEGA PREKATA

Zgradba DP ni prilagojena dolgoročnemu vzdrževanju sistema krvnega tlaka. Kronična tlačna obremenitev zato vodi v spremembo DP, ki postane morfološko in funkcijsko bolj podoben LP. Kompenzacijski mehanizmi sprva omogočajo vzdrževanje sistema krvnega obtoka, dolgoročno pa tlačna obremenitev vodi v okvaro SDP, nastanek srčnega popuščanja in na koncu v odpoved SDP (10).

Najpomembnejšo prilagoditev na kronično tlačno obremenitev predstavlja hipertrofija kardiomiocitov, ki je lahko pri bolnikih s SDP tudi prekomerna (11). Raziskave so pri teh bolnikih dokazale tudi hiperplazijo prej slabo razvite srednje plasti krožnih mišičnih vlaken DP, kar vodi v spremembo mehanike krčenja prekata (12). Pri normalnem DP prevladuje vzdolžno krčenje, pri SDP pa krožno krčenje, ki je sicer značilno za LP (13, 14). Dodatno so pri kronično tlačno obremenjenem DP dokazali presnovni obrat z zmanjšanjem presnove prostih maščobnih kislin in povečanjem glikolize, višji oksidativni stres in nevrohumoralno ter vnetno aktivacijo (15). Večje presnovne potrebe ob hipertrofiji lahko vodijo v nezadostno oskrbo SDP preko desne koronarne arterije, kar vodi v motnje prekrvitve ob povečanih presnovnih potre-

bah (npr. telesni napor, stres, povišan krvni tlak) ali celo v mirovanju (16, 17). K motnjam prekrvitve prispeva tudi zmanjšanje kapilarne mreže ob hipertrofiji. Vsi ti mehanizmi lahko vodijo v nastanek tihih mikroinfarktov in srčne fibroze (18, 19).

PROGNOZA IN ZAPLETI

Pričakovana življenjska doba bolnikov s SDP je zmanjšana (2, 20). Glavna vzroka umrljivosti sta napredovalo srčno popuščanje in nenadna srčna smrt. Delovanje SDP predstavlja ključni dejavnik obolevnosti in umrljivosti teh bolnikov. Časovni nastanek okvare je nepredvidljiv, a s staranjem neizbežen zaplet kronične tlačne obremenitve SDP (21). Znanih je več dejavnikov tveganja, ki prispevajo k okvari SDP:

- zapletenost osnovne prirojene srčne napake,
- predhodne srčne operacije (pooperacijske brazgotine, uporaba zunajtelesnega krvnega obtoka),
- trikuspidalna regurgitacija,
- motnje srčnega ritma in
- motnje prekrvitve z ishemijo in srčna fibroza.

Motnje srčnega ritma so pogoste pri obeh skupinah. Pri bolnikih z AS-TGA je značilen pojav bolezn sinusnega vozla, za bolnike s CCTGA pa popolnega atrioventrikularnega bloka. Tveganje in pojavnost bolezn sinusnega vozla se z leti povečuje in povzroča kronotropno nezadostnost ter zmanjšano telesno zmogljivost (5). Spremenjen anatomski potek prevodnega sistema pri bolnikih s CCTGA vodi v bolj ranljiv atrioventrikularni vozal in Hisov snop ter pogost zgodnji popolni atrioventrikularni blok, ki zahteva vstavitve trajnega srčnega spodbujevalnika (22). Pojavljajo se tudi različne tahikardije, prevladujejo nadprekatne tahikardije, ki so največkrat povezane s predhodnimi operativnimi posegi in izvirajo iz pooperacijskih brazgotin (23). Prekatne motnje srčnega ritma so redkejšje in so običaj-

no kazalnik okvare SDP (24). Obe skupini imata povečano tveganje za nenadno srčno smrt, ki predstavlja pomemben vzrok umrljivosti (25).

Pri bolnikih po AS-TGA beležimo tudi zaplete na nivoju preddvornih kanalov, ki se lahko zožijo, kar ovira venski dotok v srce, ali pa puščajo, pri tem pa nastane levo-desni oz. desno-levi spoj.

SPREMLJANJE IN ZDRAVLJENJE

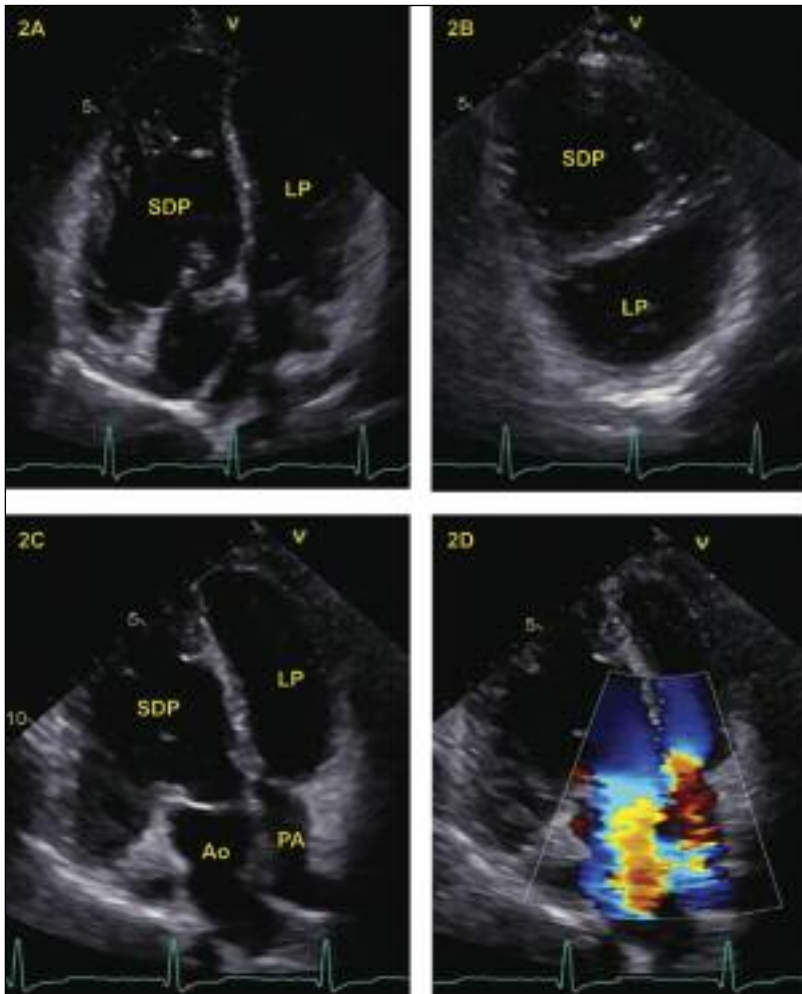
Bolnike s SDP spremljamo vsaj enkrat letno v specializiranih centrih, ki so usmerjeni v obravnavo odraslih bolnikov s prirojenimi srčnimi napakami. Sledimo jim klinično, laboratorijsko in s slikovno diagnostiko. Bolniki subjektivno običajno ne navajajo večjih težav ali omejitev pri telesnih naporih. Objektivna telesna zmogljivost, ki jo najbolje ocenimo s kardiopulmonalnim obremenitvenim testiranjem (spiroergometrijo), pa je pri tej populaciji pomembno znižana (26). Klinično smo pozorni še na znake srčnega popuščanja in motnje srčnega ritma. Laboratorijsko spremljamo vrednosti biooznačevalca srčnega popuščanja N-končnega natriuretičnega propeptida tipa B (NT-proBNP), ki so pogosto povišane (predvsem ob napredovanju srčnega popuščanja) in predstavljajo prognostični kazalnik (27).

Temeljno slikovno preiskavo predstavlja UZ srca (slika 2). Ultrazvočno desni prekat ločimo od levega po grobih mišičnih trabekulacijah, prisotnosti moderatorske mišice in nižjem narastišču trikuspidalne zaklopke. Z UZ srca tudi ocenjujemo in sledimo velikosti in funkciji SDP (28). Pri vseh bolnikih, še posebej pa pri bolnikih s CCTGA, je potrebno tudi redno spremljanje delovanja sistemske atrioventrikularne (trikuspidalne) zaklopke. V primeru pomembne trikuspidalne regurgitacije je potrebno operativno popravilo ali zamenjava zaklopke še pred pojavom okvare SDP (29). UZ srca ima svoje omejitve, zato za natančnejšo oceno SDP uporabljamo MRI srca,

ki predstavlja zlati standard za oceno SDP. MRI poleg ocene velikosti in funkcije omogoča tudi tkivno karakterizacijo SDP z dokazom srčne fibroze, ki je prognostični kazalnik (18, 30).

Zdravljenje teh bolnikov je zahtevno, saj klasično zdravljenje srčnega popuščanja glede na dosedanje raziskave ne vpliva na

izboljšanje funkcije SDP ali preživetje bolnikov (31). Kljub pomanjkanju dokazov o delovanju pa pri bolnikih z okvaro SDP pogosto uporabljamo zdravila, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, in sicer predvsem zaviralce angiotenzinskih receptorjev (sartani) in zaviralce aldosterona. Simptome srčnega popuščanja lajšamo z diuretiki.



Slika 2. Prikaz UZ značilnosti pri bolniku po fiziološki ali preddvorski popravili transpozicije velikih arterij. UZ srca iz apikalnega preseka štirih votlin (slika 2A) in iz prečnega parasternalnega preseka (slika 2B) prikazuje močno povečan sistemski desni prekat, ki leži na desni strani srca. Medpreddvorni pretin je sploščen in se boči v levo (slika 2B). Sliki 2C in 2D prikazujeta značilen potek velikih arterij pri preddvorski popravili transpozicije velikih arterij, kjer aorta izhaja iz sistema desnega prekata in pljučna arterija iz levega prekata. Žili potekata vzporedno in se ne križata, kar nazorno prikazuje tudi barvni doplerski signal pretoka skozi veliki arteriji. SDP – sistemski desni prekat, LP – levi prekat, PA – pljučna arterija, Ao – aorta.

Pomemben delež bolnikov iz obeh skupin ima zaradi bradikardnih motenj srčnega ritma vstavljen trajni srčni spodbujevalnik. Pri tahikardnih motnjah srčnega ritma uporabljamo antiaritmike (zaviralce β -receptorjev ali amiodaron) in radiofrekvenčne ablacije (23). Bolniki z AS-TGA zaradi slabe podajnosti preddvornih kanalov tahikardne motnje ritma slabo prenašajo, zato je pogosto potrebna kardioverzija. V primeru pomembne okvare delovanja SDP lahko za preprečevanje nenadne srčne smrti vstavimo vsadni kardioverterski defibrilator (angl. *implantable cardioverter defibrillator*, ICD) (32). Nekateri klinični primeri opisujejo tudi ugoden odziv na resinhronizacijsko zdravljenje (angl. *cardiac resynchronization therapy*, CRT). V primerih napredovalega srčnega popuščanja pride v poštev mehanska obtočna podpora sistemskega prekata in presaditev srca.

IZKUŠNJE AMBULANTE ZA PRIROJENE SRČNE NAPAKE UNIVERZITETNEGA KLINIČNEGA CENTRA V LJUBLJANI

V Ambulanti za prirojene srčne napake Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana vodimo 40 bolnikov s SDP, od tega 17 bolnikov po AS-TGA in 23 bolnikov s CCTGA. Gre za raznoliko skupino mladih bolnikov (39 ± 11 let, 32 % žensk), ki jih že več let redno spremljamo. Klinično beležimo vse pričakovane zaplete ob kronični tlačni obremenitvi SDP. Večina bolnikov svojo telesno zmogljivost subjektivno ocenjuje kot dobro (88 % jih navaja razred 1 ali 2 po merilih Newyorškega združenja za srce (angl. *New York Heart Association*, NYHA)), medtem ko objektivna ocena s kardiopulmonalnim obremenitvenim testiranjem pri večini pokaže zmanjšano telesno zmogljivost. Kar 80 % bolnikov ima namreč vsaj blago znižano najvišjo doseženo porabo kisika. Znake srčnega popuščanja beležimo pri šestih

bolnikih (15 %), vendar je laboratorijski kazalnik srčnega popuščanja NT-proBNP povišan pri večini bolnikov (mediana vrednost NT-proBNP 467 ng/l, 82 % ima NT-proBNP nad zgornjo referenčno vrednostjo 125 ng/l), funkcija SDP pa je glede na UZ srca oslABLJENA pri 77 % bolnikov (srednje ali močno oslABLJENA funkcija pri 25 % bolnikov). Številni bolniki prejemajo zaviralce angiotenzinskih receptorjev in zaviralce aldosterona. Pomemben delež naših bolnikov (40 %) ima vstavljen srčni spodbujevalnik zaradi bolezni sinusnega vozla pri AS-TGA oz. zaradi popolnega atrioventrikularnega bloka pri CCTGA. Dve bolnici imata vstavljen ICD zaradi primarne preventive pred nenadno srčno smrtjo, eno od njiju sočasno resinhronizacijsko zdravimo (angl. *cardiac resynchronization therapy with defibrillator*, CRT-D). Zaradi napredovanega srčnega popuščanja je bila pri enem bolniku s CCTGA v starosti 41 let uspešno opravljena presaditev srca.

Naša skupina bolnikov je glede na demografske in klinične značilnosti primerljiva z bolniki iz večjih kliničnih raziskav na področju SDP. Ker se število zapletov pri teh bolnikih povečuje s starostjo, lahko v prihodnjih letih pričakujemo še dodaten porast pojavnosti zapletov in uporabe naprednih metod zdravljenja (interventni in operativni posegi).

ZAKLJUČEK

Bolniki s SDP predstavljajo del najbolj zapletenih bolnikov s prirojenimi srčnimi napakami. Njihove anatomske in patofiziološke posebnosti vodijo v tipične zaplete, in sicer predvsem srčno popuščanje, nenadno srčno smrt in skrajšanje pričakovane življenjske dobe. Klinično vodenje je zahtevno in sodi v specializirane centre, v katerih o najprimernejšem zdravljenju teh bolnikov odloča skupina strokovnjakov z več področij.

LITERATURA

1. Brida M, Diller GP, Gatzoulis MA. Systemic right ventricle in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2018; 137 (5): 508–18.
2. Dobson R, Danton M, Nicola W, et al. The natural and unnatural history of the systemic right ventricle in adult survivors. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 145 (6): 1493–503.
3. Dodge-Khatami A, Kadner A, Felix Berger Md F, et al. In the footsteps of Senning: lessons learned from atrial repair of transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg*. 2005; 79 (4): 1433–44.
4. Moons P, Gewillig M, Sluysmans T, et al. Long term outcome up to 30 years after the Mustard or Senning operation: a nationwide multicentre study in Belgium. *Heart*. 2004; 90 (3): 307–13.
5. Dos L, Teruel L, Ferreira IJ, et al. Late outcome of Senning and Mustard procedures for correction of transposition of the great arteries. *Heart*. 2005; 91 (5): 652–6.
6. Vejstrup N, Sørensen K, Mattsson E, et al. Long-term outcome of Mustard/Senning correction for transposition of the great arteries in Sweden and Denmark. *Circulation*. 2015; 132 (8): 633–8.
7. Kutty S, Danford DA, Diller GP, et al. Contemporary management and outcomes in congenitally corrected transposition of the great arteries. *Heart*. 2018; 104 (14): 1148–55.
8. Graham TP Jr, Bernard YD, Mellen BG, et al. Long-term outcome in congenitally corrected transposition of the great arteries: a multi-institutional study. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36 (1): 255–61.
9. Khairy P, Poirier N, Mercier LA. Univentricular heart. *Circulation*. 2007; 115 (6): 800–12.
10. Piran S, Veldtman G, Siu S, et al. Heart failure and ventricular dysfunction in patients with single or systemic right ventricles. *Circulation*. 2002; 105 (10): 1189–94.
11. Hornung TS, Kilner PJ, Davlouros PA, et al. Excessive right ventricular hypertrophic response in adults with the mustard procedure for transposition of the great arteries. *Am J Cardiol*. 2002; 90 (7): 800–3.
12. Tezuka F, Hort W, Lange PE, et al. Muscle fiber orientation in the development and regression of right ventricular hypertrophy in pigs. *Acta Pathol Jpn*. 1990; 40 (6): 402–7.
13. Pettersen E, Helle-Valle T, Edvardsen T, et al. Contraction pattern of the systemic right ventricle. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49 (25): 2450–6.
14. Tutarel O, Orwat S, Radke RM, et al. Assessment of myocardial function using MRI-based feature tracking in adults after atrial repair of transposition of the great arteries: reference values and clinical utility. *Int J Cardiol*. 2016; 220: 246–50.
15. Ryan JJ, Archer SL. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension: disorders of metabolism, angiogenesis and adrenergic signaling in right ventricular failure. *Circ Res*. 2014; 115 (1): 176–88.
16. Lubiszewska B, Gosiewska E, Hoffman P, et al. Myocardial perfusion and function of the systemic right ventricle in patients after atrial switch procedure for complete transposition: long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36 (4): 1365–70.
17. Millane T, Bernard EJ, Jaeggi E, et al. Role of ischemia and infarction in late right ventricular dysfunction after atrial repair of transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35 (6): 1661–8.
18. Babu-Narayan SV, Goktekin O, Moon JC, et al. Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance of the systemic right ventricle in adults with previous atrial redirection surgery for transposition of the great arteries. *Circulation*. 2005; 111 (16): 2091–8.
19. Ladouceur M, Bruneval P, Mousseaux E. Magnetic resonance assessment of fibrosis in systemic right ventricle after atrial switch procedure. *Eur Heart J*. 2009; 30 (21): 2613.
20. Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, et al. Survival prospects and circumstances of death in contemporary adult congenital heart disease patients under follow-up at a large tertiary centre. *Circulation*. 2015; 132 (22): 2118–25.
21. Cuypers JA, Eindhoven JA, Slager MA, et al. The natural and unnatural history of the Mustard procedure: long-term outcome up to 40 years. *Eur Heart J*. 2014; 35 (25): 1666–74.
22. Baruteau AE, Abrams DJ, Ho SY, et al. Cardiac conduction system in congenitally corrected transposition of the great arteries and its clinical relevance. *J Am Heart Assoc* [internet]. 2017 [citirano 2019 May]; 6 (12). Dosegljivo na: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.117.007759>
23. Houck CA, Teuwen CP, Bogers AJ, et al. Atrial tachyarrhythmias after atrial switch operation for transposition of the great arteries: treating old surgery with new catheters. *Heart Rhythm*. 2016; 13 (8): 1731–8.
24. Kapa S, Vaidya V, Hodge DO, et al. Right ventricular dysfunction in congenitally corrected transposition of the great arteries and risk of ventricular tachyarrhythmia and sudden death. *Int J Cardiol*. 2018; 258: 83–9.

25. Moore B, Yu C, Kotchetkova I, et al. Incidence and clinical characteristics of sudden cardiac death in adult congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2018; 254: 101–6.
26. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation.* 2005; 112 (6): 828–35.
27. Popelová JR, Tomková M, Tomek J. NT-proBNP predicts mortality in adults with transposition of the great arteries late after Mustard or Senning correction. *Congenit Heart Dis.* 2017; 12 (4): 448–57.
28. Iriart X, Roubertie F, Jalal Z, et al. Quantification of systemic right ventricle by echocardiography. *Arch Cardiovasc Dis.* 2016; 109 (2): 120–7.
29. Prieto LR, Hordof AJ, Secic M, et al. Progressive tricuspid valve disease in patients with congenitally corrected transposition of the great arteries. *Circulation.* 1998; 98 (10): 997–1005.
30. Rydman R, Gatzoulis MA, Ho SY, et al. Systemic right ventricular fibrosis detected by cardiovascular magnetic resonance is associated with clinical outcome, mainly new-onset atrial arrhythmia, in patients after atrial redirection surgery for transposition of the great arteries. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015; 8 (5): e002628.
31. Zaragoza-Macias E, Zaidi AN, Dendukuri N, et al. Medical therapy for systemic right ventricles: a systematic review (part 1) for the 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73 (12): 1564–78.
32. Hernández-Madrid A, Paul T, Abrams D, et al. Arrhythmias in congenital heart disease: a position paper of the European Heart Rhythm Association (EHRA), association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), and the European Society of Cardiology (ESC) working group on grown-up congenital heart disease, endorsed by HRS, PACES, APHRS, and SOLAECE. *Europace.* 2018; 20 (11): 1719–53.
33. Congenital heart disease [internet]. Basel: University of Basel; [citirano 2019 Nov 13]. Dosegljivo na: <http://www.chd-diagrams.com/heart-disease>

Prispelo 6. 10. 2019

Katarina Barbara Bajec¹, Igor But²

Priporočila za zdravljenje medenične vnetne bolezni

Recommendations for the Treatment of Pelvic Inflammatory Disease

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: medenična vnetna bolezen, antibiotično zdravljenje, spolno prenosljive bolezni

Medenična vnetna bolezen je infekcijsko povzročeno vnetje ženskih zgornjih reproduktivnih organov, ki prizadene predvsem ženske starosti 15–24 let. Letna incidenca je 10–20/1.000 žensk, kar bolezen uvršča med najpogostejše ginekološke bolezni v rodnem obdobju. Povezujemo jo s spolno prenosljivimi bakterijami, pogosteje se pojavlja tudi pri bolnicah z bakterijsko vaginozo, pri čezmernem izpiranju nožnice in po posegih v maternični votlini. Bolezen lahko poteka asimptomatsko, z neznatnimi simptomi ali pa jasno izraženo klinično sliko, zato je diagnoza otežena. Bolezen potrdimo klinično, nanjo pomislimo pri mladi, spolno aktivni ženski, ki ima bolečine v spodnjem delu trebuha, za katere ne najdemo drugega vzroka, ob tem pa prisotno vsaj še bolečino pri premiku materničnega vratu, bolečino pri tipanju maternice ali pa bolečino pri tipanju v predelu jajčnikov. Pomagamo si z laboratorijskimi in s slikovnimi preiskavami. Za zdravljenje obstajajo različna priporočila; enotna so si v pokrivanju najpogostejših povzročiteljev bolezni, *Chlamydia trachomatis* in *Neisserie gonorrhoeae*, že pri pokrivanju anaerobnih bakterij in drugih pogostih povzročiteljev, kot je *Mycoplasma genitalium*, pa se razlikujejo. Kirurško zdravljenje uporabljamo pri zapletih bolezni, kot so medenični abscesi, sepsa in peritonitis. Ne glede na izbrano shemo zdravljenja pa je pomembno, da imamo nizek prag za postavitev diagnoze, saj lahko nezdravljena bolezen vodi do neplodnosti, ektopične nosečnosti in kronične medenične bolečine.

ABSTRACT

KEY WORDS: pelvic inflammatory disease, antibiotic treatment, sexually transmitted diseases

Pelvic inflammatory disease is an infection of the upper part of the female reproductive tract that mostly affects females 15–24 years of age. With the incidence of 10–20 per 1,000, it is one of the commonest gynaecological presentations in women of reproductive age. Pelvic inflammatory disease is associated with sexually transmitted infections, excessive vaginal douching and pelvic surgery. The diagnosis is challenging due to a variety of clinical presentations that range on the spectrum from asymptomatic to a well-developed clinical syndrome. Supported by laboratory investigations and imaging, pelvic inflammatory

¹ Katarina Barbara Bajec, dr. med., Oddelek za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični Center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; barbara.bajec@gmail.com

² Prof. dr. Igor But, dr. med., Oddelek za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični Center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; but.igor@gmail.com

disease is primarily a clinical diagnosis of exclusion in young, sexually-active females presenting unexplained lower abdominal pain with painful cervical examination or ovarian tenderness. Management guidelines for pelvic inflammatory disease agree in their coverage of the commonest pelvic inflammatory disease pathogens, i.e. *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*, while the coverage of anaerobic bacteria and other pelvic inflammatory disease causes including *Mycoplasma genitalium* remains controversial. Surgical management is indicated in complicated cases presenting with pelvic abscesses, sepsis and peritonitis. Regardless of the local management scheme, a low diagnostic threshold is integral in prevention of infertility, ectopic pregnancy and chronic pelvic pain, which are known complications of untreated pelvic inflammatory disease.

UVOD

Medenična vnetna bolezen (MVB) je infekcijsko povzročeno vnetje ženskih zgornjih reproduktivnih organov – maternične votline z endometrijem (endometritis), jajcevodov (salpingitis), jajčnikov (ooforitis) in materničnih podpornih struktur (parametritis). Vnetje lahko zajame tudi strukture v okolici reproduktivnih organov (peritonitis, perihepatitis – Fitz-Hugh-Curtisov sindrom) (1).

MVB sodi med najpogostejše ginekološke bolezni v rodnem obdobju žensk. Ocenjena incidenca v razvitem svetu je 10–20/1.000 žensk, po ameriških raziskavah je najpogostejša v starosti 15–24 let, in sicer med temnopoltimi ženskami nižjega socioekonomskega statusa. V Evropi je populacija nekoliko drugačna, zato je priporočljivo na diagnozo MVB pomisliti tudi pri ostalih starostnih skupinah (2). Povečano tveganje za nastanek MVB opisujejo pri osebah s spolno prenosljivimi okužbami (SPO), pri novem spolnem partnerju, ob večjem številu spolnih partnerjev, pri analno-vaginalnih spolnih odnosih, pri anamnezi predhodne MVB, pri starosti pod 25 let (ko je maternični vrat še v času dozorevanja), ob prisotnosti bakterijske vaginoze (ki se pogosteje pojavlja pri ženskah, pri katerih *Lactobacillus* ni prevladujoč mikroorganizem v naravni vaginalno-endocervikalni flori, zato se pri njih lažje razmnožijo patogene bakterije), pri izpiranju nožnice (pri čemer višamo pH

nožnice), pri uporabi tamponov in pri posegih v maternično votlino (znotrajmaternični kontracepcijski vložki, kirurška prekinitev nosečnosti, histerosalpingografija). MVB se redko pojavlja pred menarho, v menopavzi in v zadnjih dveh trimesečjih nosečnosti (3–5).

Najpogostejši povzročiteljici MVB ostajata spolno prenosljivi bakteriji *Chlamydia trachomatis* in *Neisseria gonorrhoeae*, a se število dokazanih akutnih MVB, povzročenih z naštetima bakterijama, zmanjšuje (6). Kot pogoste povzročitelje MVB se omenja še *Mycoplasma genitalium* in anaerobne bakterije (7). Okužbe so večinoma polimikrobne, povzročitelji pa bakterije, ki sicer sestavljajo fiziološko mikrofloro nožnice. Poleg že omenjenih so drugi povzročitelji še: *Mycoplasma* spp., *Gardnerella vaginalis*, enterobakterije, *Streptococcus agalactiae*, *Ureaplasma urealyticum*, citomegalovirus; v primeru prisotnosti znotrajmaterničnega vložka lahko tudi aktinomycete (8, 9).

Bolezen nastane z vdorom mikroorganizmov iz spodnjih reproduktivnih organov (materničnega vratu, nožnice) na zgornje. Vdor mešane bakterijske flore v veliki večini omogočijo *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* in *M. genitalium*, ki povzročijo vnetje materničnega vratu in tako oslabijo njegovo obrambno sposobnost. Funkcija materničnega vratu je lahko oslABLjena tudi po vstavitvi znotrajmaterničnega kontracepcijskega vložka, drugih znotrajmaterničnih

posegih in prebolelih MVB. Ob razširitvi na zgornje reprodukcijske organe vnetje najprej zajame tubarno sluznico, povzroči nepremičnost migetalk, zastajanje tekočine in edem, kar posledično vodi v transmuralno vnetje ter razširitev na druge organe v medenični votlini. V takih pogojih je omogočena superinfekcija z ostalimi mikroorganizmi (10, 11).

DIAGNOZA

MVB lahko poteka z minimalnimi simptomi in je zato ne prepoznamo. Ker ima nezdravljena bolezen lahko hude posledice, kot so neplodnost, ektopična nosečnost in kronična medenična bolečina, je pomembno, da imamo za postavitev diagnoze MVB nizek prag (12–14). Za diagnozo ne obstajajo občutljivi in specifični simptomi, znaki ali preiskave, zato diagnozo MVB postavimo na podlagi klinične slike. Tako pri mladi, spolno aktivni ženski oz. ob prisotnosti drugih dejavnikov tveganja za MVB pri ženski, ki ima bolečine v spodnjem delu trebuha, za katere ne najdemo drugega vzroka, postavimo diagnozo MVB, če je prisoten eden od naslednjih treh kriterijev: bolečina pri premiku materničnega vratu, boleče tipanje maternice ali boleče tipanje v predelu jajčnikov (pozitivna napovedna vrednost je 65–90 %) (13).

Če so obenem prisotni še znaki vaginitisa ali cervicitisa (levkociti v izcedku iz nožnice, mukopurulenten izcedek iz kanala materničnega vratu, ranljiv maternični vrat), povišana telesna temperatura (več kot 38,3 °C), anamneza prejšnjih SPO, pozitiven bris endocerviksa za bakteriji *C. trachomatis* in *N. gonorrhoeae* (ki ga zmeraj opravimo – moč dokaza 1, stopnja priporočila B) ter v laboratoriju povišani levkociti, C-reaktivna beljakovina (angl. *C-reactive protein*, CRP), sedimentacija, lahko tudi prokalcitonin (težji potek bolezni), je diagnoza še toliko verjetnejša (13).

Priporočena slikovna diagnostika je vaginalni UZ, s katerim lahko prikažemo

jajcevod, napolnjen z vnetnim eksudatom z zadebeljeno steno, prosto tekočino v Douglasovem prostoru in tuboovarijski absces, ki se na UZ vidi kot delno cistična in delno solidna tumorska tvorba mešanih odbojev lateralno ob maternici. Ob dostopnosti lahko opravimo tudi MRI ali CT. V redkih primerih uporabimo tudi endometrijsko biopsijo ali laparoskopijo (3, 13).

ZDRAVLJENJE

Pri MVB gre za polimikrobno okužbo, zato je temelj zdravljenja antibiotik s širokim spektrom, ki pokrije aerobne in anaerobne povzročitelje. Priporočeno je vsaj dvotirno zdravljenje (12–14). Čeprav nismo vedno prepričani, da gre za MVB, z odlašanjem zdravljenja večamo možnosti za pojav dolgoročnih zapletov MVB, zato je ob najmanjšem sumu na MVB priporočena uvedba izkustvenega zdravljenja MVB (moč dokaza 1, stopnja priporočila B) (12, 14).

Optimalni postopki zdravljenja ostajajo neopredeljeni, priporočila za zdravljenje pa se razlikujejo glede na resnost okužbe (ambulantno oz. bolnišnično zdravljenje). Pomembni dejavniki so še dostopnost zdravil, možne alergije, odstotek odpornosti proti določenim mikroorganizmom v določeni državi, stroški in varnost (15–17). Trenutna priporočila se delijo na ambulantno oz. bolnišnično zdravljenje MVB.

AMBULANTNO ZDRAVLJENJE

Za ambulantno zdravljenje se odločimo pri ženskah, ki imajo blago do zmerno klinično sliko in se lahko zdravijo *per os* (13). Priporočena je kombinacija dolgodelujočega cefalosporina in doksiciklina (tabela 1, moč dokaza 1, stopnja priporočila A). Enakovredna temu sta kombinacija z ofloksacinom/levofloksacinom in metronizadolom oz. zdravljenje samo z moksifloksacinom. Uporaba kinolonov se kljub dokazani učinkovitosti (moč dokaza 1, stopnja priporočila A) zaradi številnih neželenih učinkov in večje možnosti za odpornost gonokokov

svetuje le v primeru alergije ali slabega prenašanja cefalosporina v kombinaciji z doksiciklinom oz. ob dokazani okužbi z *M. genitalium* (12, 14).

Izbira cefalosporina je nedorečena, priporočila največkrat svetujejo uporabo ceftriaksona, ki je antibiotik prve izbire za zdravljenje gonokoknih okužb (18). Možna je tudi uporaba cefoksitina s probenecidom ali cefotaksima oz. ceftizoksima (13). Zdravljenje z naštetimi cefalosporini naj bi povzročilo več kot 90% uspešno ozdravitev (19, 20). Pogosto je težava predvsem odpornost gonokokov na antibiotike. V tem primeru slovenska priporočila za zdravljenje SPO z gonokoki svetujejo uporabo ceftriaksona in v primeru možnosti odpornih sevov povišanje odmerka z 250 mg na 500 mg ali 1.000 mg im. (12, 18).

Priporočila zdravljenja si nasprotujejo glede vključitve antibiotika, ki dobro pokriva anaerobne bakterije (metronidazol ali klindamicin), v izkustveno zdravljenje (12–14). Zadnje raziskave namreč ne morejo dokazati, da je shema zdravljenja, ki vključuje

antibiotik s spektrom proti anaerobom, učinkovitejša kot shema brez njega, saj so se ženske z blago do zmerno MVB odlično pozdravile tudi brez jemanja antibiotika, ki bi pokrival anaerobe (21, 22). Omejitev teh raziskav je, da niso vključevale dolgoročnih posledic zdravljenja brez kritja anaerobov in tako ne vemo, ali je pri teh dekletih prišlo do večjega števila poznih zapletov MVB. Raziskave so si enotne, da k izkustvenemu zdravljenju dodamo metronidazol ali klindamicin, kadar obravnavamo bolnice z MVB, ki so imele predhodno (v zadnjih dveh do treh tednih) ginekološki poseg oz. so že imele dokazano okužbo s *Trichomonas vaginalis* ali bakterijsko vaginozo oz. imajo težji potek bolezni (13). V evropskih priporočilih v nasprotju z ameriškim ostaja pri izkustvenem zdravljenju dodatek metronidazola, ki se lahko opusti pri bolnicah, ki ga slabo prenašajo in imajo blažji potek bolezni (moč dokaza 1, stopnja priporočila A) (12, 14).

Kombinacijo cefalosporina z azitromicinom (moč dokaza 2, stopnja priporočila B) naj bi uporabili le ob slabem prenašanju oz.

Tabela 1. Shema ambulantnega antibiotičnega zdravljenja medenične vnetne bolezni.

	Antibiotik	Odmerek	Način	Trajanje
Prva izbira	cefriakson +	500 mg	im.	enkratni odmerek
	doksiciklin +	100 mg/12 ur	po.	14 dni
	metronidazol	500 mg/12 ur	po.	14 dni
Druga izbira	ofloksacin ali	400 mg/12 ur	po.	14 dni
	levofloksacin +	500 mg/24 ur	po.	14 dni
	metronidazol ali	500 mg/12 ur	po.	14 dni
	moksifloksacin	400 mg/24 ur	po.	14 dni
Možna zamenjava ceftriaksona	cefoksitin	2 g	im.	enkratni odmerek
	s probenecidom ali	1 g	po.	
	cefotaksim ali	1 g ali 2 g	im. ali iv.	enkratni odmerek
	ceftizoksim	1 g	im.	enkratni odmerek
Možna zamenjava doksiciklina	azitromicin	1 g enkrat tedensko	po.	14 dni (dozo ponovimo, skupno dva odmerka)
Možna zamenjava metronidazola	klindamicin	450 mg/6 ur	po.	14 dni

alergijah na doksiciklin in pri tistih bolnicah, ki niso okužene z *M. genitalium*, saj lahko že ena doza azitromicina povzroči odpornost na markolide (12, 14).

Po prejetju mikrobioloških izvidov ne spreminjamo izkustveno uvedenega zdravljenja, četudi okužba s *C. trachomatis* in *N. gonorrhoeae* ni potrjena. Če je potrjena okužba z drugimi organizmi (*T. vaginalis*, bakterijska vaginoza, *M. genitalium*), v zdravljenje dodamo antibiotik, ki pokriva navedene organizme, če se zanj nismo odločili že pri izkustvenem zdravljenju (13).

Zdravimo praviloma 14 dni (12–14). Po 72 urah bolnico, ki je zdravljena ambulantno, naročimo na pregled, da preverimo, ali se je njeno stanje izboljšalo (zmanjšanje ali odsotnost bolečine pri premiku materničnega vratu oz. manj boleče ali neboleče tipanje maternice ali jajčnikov). Če do izboljšanja ni prišlo, je treba opraviti dodatne diagnostične preiskave za izključitev zapletov (medenični absces) oz. preveriti, da ni prišlo do napačne diagnoze (13).

Če ima bolnica vstavljen znotrajmaternični kontracepcijski vložek, se svetuje odstranitev – a le, če v pričakovanem času ni prišlo do kliničnega in mikrobiološkega izboljšanja (23). Treba je pomisliti tudi na možnost okužbe z aktinomicetami. V tem primeru se priporoča odstranitev znotrajmaterničnega kontracepcijskega vložka, zdravljenje pa običajno sestoji iz večtedenskega iv. zdravljenja s penicilinom, ki mu sledi dvo- do šestmesečno po. zdravljenje s penicilinom (24).

Kontrolni pregled se priporoča mesec dni po končanem zdravljenju, prav tako pa ponovno testiranje na *C. trachomatis* in *N. gonorrhoeae*, če je bila okužba z njima potrjena (3, 25). Vsem bolnicam se svetuje testiranje za druge SPO (HIV, hepatitis B, človeški papilomavirus (angl. *human papillomavirus*, HPV), sifilis). Treba je testirati tudi vse partnerje, ki so imeli spolne odnose z bolnico v obdobju 60 dni pred nastopom simptomov. Za zdravljenje partnerjev

se priporoča enkratni odmerki cefriaksona 250 im. v kombinaciji z azitromicinom (1 g po. enkrat) oz. doksiciklinom (100 mg dvakrat dnevno, sedem dni). Spolni odnosi se v času zdravljenja odsvetujejo, prav tako se odsvetujejo, dokler ni partner testiran in po potrebi tudi zdravljen za SPO (12–14).

BOLNIŠNIČNO ZDRAVLJENJE

Priporočila za sprejem v bolnišnico in parenteralno zdravljenje vključujejo (3, 12–14):

- bolezen s težkim kliničnim potekom (visoka vročina, močna slabost, bruhanje, močna bolečina v trebuhu),
- komplicirana MVB (medenični abscesi),
- potreba po dodatni diagnostiki (nezmožnost izključitve apendicitisa, torzije ovarija, sum na razpok abscesa),
- nezmožnost uživanja peroralnih zdravil (bruhanje),
- nosečnost ali
- neodzivnost na ambulantno zdravljenje (po 72 urah ni izboljšanja).

Pri izkustvenem zdravljenju uvedemo cefalosporin (ceftriakson/cefoksitin/cefotetan) z doksiciklinom ali gentamicin s klindamicinom (tabela 2, moč dokaza 1, stopnja priporočila A) (12–14).

Oba režima zdravljenja imata dokazano ozdravitev v več kot 80–90 % primerov (19). Metaanalize, ki so primerjale uporabo cefalosporina (največkrat v kombinaciji z doksiciklinom, lahko tudi azitromicinom) z uporabo klindamicina v kombinaciji z gentamicinom za hudo potekajočo MVB, so imele podobno klinično in mikrobiološko izboljšanje, medtem ko so raziskave *in vitro* pokazale, da so cefalosporini v kombinaciji z doksiciklinom nekoliko učinkovitejši kot klindamicin z gentamicinom proti *C. trachomatis* in *N. gonorrhoeae* (19, 26). Druge možnosti z dokazano manjšo uspešnostjo (moč dokaza 1, stopnja priporočila B) so kombinacija ofloksacina z metronidazolom in kombinacija ciprofloksacina z doksiciklinom ter metronidazolom (12, 14).

Za prehod na po. zdravljenje se lahko odločimo že po 24 urah parenteralnega zdravljenja, če pride do kliničnega izboljšanja (upad vročine, prenehanje slabosti, bruhanja, bolečine) (3, 12–14). Predpišemo doksiciklin v kombinaciji z metronidazolom oz. samo zdravljenje s klindamicinom (12, 14).

Dodatno v zdravljenje vključimo še zdravljenje s fiziološko tekočino, antiemetike, antipiretike in analgetike (moč dokaza 4, stopnja priporočila C). Kirurško zdravljenje je lahko uporabljeno ob pridruženih sepsi, peritonitisu in pri zdravljenju medeničnih abscesov pri bolnicah, ki so hemodinamsko nestabilne, imajo znake razpoka tuboovarijskega abscesa, ali pa pri tistih, pri katerih je absces v premeru večji kot sedem centimetrov in ki se ne odzovejo na zdravljenje z antibiotiki (moč dokaza 2, stopnja priporočila C). Ostale bolnice zdravimo z antibiotičnim zdravljenjem (12, 14, 27, 28).

Kadar ni odziva na antibiotike, klinično stanje pa se ne slabša, je priporočena minimalno invazivna drenaža abscesa (moč dokaza 2, stopnja priporočila C) (28). Ob pridruženem poslabšanju kliničnega stanja se svetuje laparoskopija ali laparotomija (moč dokaza 2, stopnja priporočila C) (12–14). Katero vrsto operacije bomo izbrali, je odvi-

sno predvsem od operaterja. Zadnje raziskave se bolj nagibajo k izbiri laparoskopije z lavažo trebuha, ki ima krajši čas trajanja operacije, manjše potrebe po transfuziji, krajše trajanje zdravljenja v bolnišnici in manjše pooperacijske bolečine (29). Na drugi strani je pri laparoskopiji z lavažo trebuha večja možnost pelvoperitonitisa, ker abdominalna ne moremo tako temeljito sprati kot pri laparotomiji (30).

V bolnišnici zdravimo tudi vse nosečnice. Pri njih je MVB redek, lahko se zgodi v prvih 12 tednih, preden mukozni plak in decidualna membrana zapreta maternico in onemogočita širjenje bakterij iz spodnjih delov reproduktivnega sistema. Vse noseče ženske zdravimo v bolnišnici, priporočena je kombinacija druge generacije cefalosporina iv. z azitromicinom (13). Nekatere sheme priporočajo še dodatek metronidazola (3).

ZAKLJUČEK

Zdravljenje MVB lahko sledi različnim priporočilom, glavni tarči zdravljenja ostajata *C. trachomatis* in *N. gonorrhoeae*, ki veljata za glavni povzročiteljici bolezni, pokrivanje anaerobov v izkustvenem zdravljenju ostaja predmet raziskav, vse pomembneje

Tabela 2. Shema bolnišničnega zdravljenja medenične vnetne bolezni.

	Antibiotik	Odmerek	Način	Trajanje
Prva izbira	ceftriakson ali	1 g ali 2 g	iv.	Do kliničnega izboljšanja, nato
	cefoksitin ali	2 g/6 ur	iv.	100 mg/12 ur doksiciklina +
	cefotetan +	2 g/12 ur	iv.	500 mg/12 ur metronidazola
	doksiciklin	100 mg/12 ur	po./iv.	po. do dopoljenih 14 dni.
Alternativno bolnišnično zdravljenje	gentamicin +	3–6 mg/kg telesne teže/24 ur	iv.	Do kliničnega izboljšanja, nato 450 mg/6 ur klindamicina ali
	klindamicin ali	900 mg/8 ur	iv.	100 mg/12 ur doksiciklina +
	metronidazol	500 mg/8 ur	iv.	500 mg/12 ur metronidazola po. do dopoljenih 14 dni.
Nosečnost	cefotaksim +	2 g	iv.	Do kliničnega izboljšanja, nato
	azitromicin +/-	1 g enkrat na teden	po.	po. zdravljenje
	metronidazol	500 mg/8 ur	iv.	14 dni (dozo ponovimo).

je dobro pokrivanje *M. genitalium*. Za katero priporočilo se bomo v klinični praksi odločili, je odvisno od antibiotikov, ki so v državi na voljo in predhodnih pozitivnih izkušenj. Ključno je, da imamo za zdravljenje MVB nizek prag, saj neprepoznana ali slabo zdravljena bolezen vodi do številnih negativnih dolgoročnih posledic tako za bolnico kot tudi za celotno družbo (neplodnost, ektopična nosečnost, diagnostika kroničnih medeničnih bolečin, bole-

či spolni odnosi, odsotnost z dela itn.). Za preprečevanje MVB je najučinkovitejše preprečevanje SPO, zato se svetuje dosledna uporaba kondomov iz lateksa, redni pregledi za SPO, odsvetujeta pa se tvegano spolno vedenje in veliko število spolnih partnerjev. Pri ženskah, ki so bakterijsko vaginozo že imele ali pa imajo zanjo povečano tveganje, se odsvetuje tudi izpiranje nožnice in uporaba probiotikov.

LITERATURA

1. Brunham CR, Gottlieb LS, Paavonen J. Pelvic inflammatory disease. *N Eng J Med*. 2015; 372 (21): 2039–48.
2. Zupančič Pridgar A, Gorišek Miksić N. Medenična vnetna bolezen. In: Reberšek Gorišek J, Kotnik Kevorkijan B, eds. 8. Bednjaničev simpozij: Okužbe urogenitalnega trakta; 2011 May 27–28; Maribor, Slovenia: Maribor splošna bolnišnica; c2011. p. 257–63.
3. Jančar N. Vnetja ženskih spolovil in pelvična vnetna bolezen. In: Takač I, Geršak K. Ginekologija in perinatologija. Maribor: Medicinska fakulteta; 2016. p. 130–41.
4. Scholes D, Daling JR, Stergachis A, et al. Vaginal douching as a risk factor for acute pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol*. 1993; 81 (4): 601–6.
5. Mospan CM, DeVee C, Farmer B, et al. Pelvic inflammatory disease: strategies for treatment and prevention. *US Pharm*. 2016; 41 (9): 38–41.
6. Burnett AM, Anderson CP, Zwank MD. Laboratory-confirmed gonorrhea and/or chlamydia rates in clinically diagnosed pelvic inflammatory disease and cervicitis. *Am J Emerg Med*. 2012; 30 (7): 1114–7.
7. Lis R, Rowhani-Rahbar A, Manhart LE. *Mycoplasma genitalium* infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2015; 61 (3): 418–26.
8. Ford GW, Decker CF. Pelvic inflammatory disease. *Dis Mon*. 2016; 62 (8): 301–5.
9. Sehnal B, Beneš J, Kolářová Z, et al. Pelvic actinomycosis and IUD. *Ceska Gynekol*. 2018; 83 (5): 386–90.
10. But I. Pelvična vnetna bolezen. In: Arko D, Borko E, Breznik R, et al. Ginekologija. Maribor: Ruslica; 2008. p. 152–5.
11. Chappell CA, Wiesenfeld HC. Pathogenesis, diagnosis, and management of severe pelvic inflammatory disease and tuboovarian abscess. *Clin Obstet Gynecol*. 2012; 55 (4): 893–903.
12. Ross J, Cole M, Evans C, et al. United Kingdom national guideline for the management of pelvic inflammatory disease (2019 Interim Update) [internet]. London: British association for sexual health and HIV; c2019 [citirano 2019 Nov 1]. Dosegljivo na: <https://www.bashhguidelines.org/media/1217/pid-update-2019.pdf>
13. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015; 64 (RR-03): 1–137.
14. Ross J, Guaschino S, Cusini M, et al. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS*. 2018; 29 (2): 108–14.
15. Dodson MG. Antibiotic regimens for treating acute pelvic inflammatory disease. An evaluation. *J Reprod Med*. 1994; 39 (4): 285–96.
16. Landers DV, Wolner-Hanssen P, Paavonen J, et al. Combination antimicrobial therapy in the treatment of acute pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 164 (3): 849–58.

17. Brunham RC, Binns B, Guijon F, et al. Etiology and outcome of acute pelvic inflammatory disease. *J Infect Dis.* 1988; 158 (3): 510–7.
18. Matičič M. Spolno prenosljive bolezni. In: Tomažič J, Strle F. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2017. p. 393–404.
19. Savaris RF, Fuhrich DG, Duarte RV, et al. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease: an abridged version of a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Sex Transm Infect.* 2019; 95 (1): 21–7.
20. Walker CK, Kahn JG, Washington AE, et al. Pelvic inflammatory disease: metaanalysis of antimicrobial regimen efficacy. *J Infect Dis.* 1993; 168 (4): 969–78.
21. Walker CK, Workowski KA, Washington AE, et al. Anaerobes in pelvic inflammatory disease: implications for the Centers for disease control and prevention's guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *Clin Infect Dis.* 1999; 28 (Suppl 1): S29–36.
22. Arredondo JL, Diaz V, Gaitan H, et al. Oral clindamycin and ciprofloxacin versus intramuscular ceftriaxone and oral doxycycline in the treatment of mild-to-moderate pelvic inflammatory disease in outpatients. *Clin Infect Dis.* 1997; 24 (2): 170–8.
23. Grimes DA. Intrauterine device and upper-genital-tract infection. *Lancet.* 2000; 356 (9234): 1013–9.
24. Westhoff C. IUDs and colonization or infection with *Actinomyces*. *Contraception.* 2007; 75 (6 Suppl): S48–50.
25. Fung M, Scott KC, Kent CK, et al. Chlamydial and gonococcal reinfection among men: a systematic review of data to evaluate the need for retesting. *Sex Transm Infect.* 2007; 83 (4): 304–9.
26. Hemsell DL, Little BB, Faro S, et al. Comparison of three regimens recommended by the Centers for disease control and prevention for the treatment of women hospitalized with acute pelvic inflammatory disease. *Clin Infect Dis.* 1994; 19 (4): 720–7.
27. Dewitt J, Reining A, Allsworth JE, et al. Tuboovarian abscesses: is size associated with duration of hospitalization & complications? *Obstet Gynecol Int* [internet]. 2010 [citrano 2019 Nov 25]; 2010: 847041. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2874918/>
28. Fouks Y, Cohen A, Shapira U, et al. Surgical intervention in patients with tubo-ovarian abscess: clinical predictors and a simple risk score. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019; 26 (3): 535–43.
29. Sigemi D, Matsui H, Fushimi K, et al. Laparoscopic compared with open surgery for severe pelvic inflammatory disease and tuboovarian abscess. *Obstet Gynecol.* 2019; 133 (6): 1224–30.
30. Munro K, Gnaraibeh A, Nagabushanam S, et. al. Diagnosis and management of tubo-ovarian abscesses. *Obstet Gynaecol.* 2018; 20 (1): 11–9.

Nika Juriševič¹, Mojca Kržan²

»Fat burnerji« – prehranska dopolnila, ki pospešujejo izgorevanje maščob

Fat Burners – Food Supplements That Increase Fat Metabolism

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: prekomerna telesna teža, hujšanje, prehranska dopolnila, učinkovitost

Debelost je kronična bolezen, za katero je značilno kopičenje maščevja v telesu. Proti debelosti se lahko borimo s spremembo življenjskega sloga in navad (več gibanja in zdrava, uravnotežena prehrana), v nekaterih primerih pa lahko pristopimo s farmakološkim in operativnim zdravljenjem. Nekatera prehranska dopolnila, ki so prosto dostopna na trgu, obljublajo izgubo telesne teže in manjše nabiranje maščobe v telesu zaradi spodbujanja njene razgradnje ali zaviranja kopičenja maščob v organizmu. V preglednem članku predstavljamo farmakološke lastnosti in učinkovitost snovi, ki jih tržišče ponuja kot prehranska dopolnila za pomoč pri hujšanju.

ABSTRACT

KEY WORDS: obesity, weight loss, food supplements, efficacy

Obesity is a chronic disease characterized by the accumulation of fat in the body. Obesity can be tackled either by changing one's lifestyle (more exercise and a healthy, balanced diet) or by pharmacological treatment and bariatric surgery when obesity is severe. Fat burners are food supplements that are freely available on the market, promising weight loss and reduced body fat accumulation through stimulation of lipid metabolism or inhibition of fat accumulation. The present review article focuses on the pharmacological properties, efficacy and safety of substances marketed as fat burners.

¹ Nika Juriševič, dr. med., Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana

² Prof. dr. Mojca Kržan, dr. med., Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana; mojca.limpel@mf.uni-lj.si

UVOD

Debelost je kronična bolezen, ki je opredeljena z indeksom telesne mase (ITM) $> 30 \text{ kg/m}^2$. Za debelost je značilno čezmerno kopičenje maščobe v telesu. Prekomerna telesna teža je predstopnja debelosti, ki prav tako vzbuja skrb. Opredeljena je z $\text{ITM} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ (1). Debelost povečuje možnost obolenja za številnimi boleznimi, skrajšuje življenjsko dobo, zmanjšuje kakovost življenja in je velik zdravstveni in družbeni problem.

Število ljudi s prekomerno telesno težo narašča vsak dan. Epidemiološki podatki kažejo, da je bilo v letu 2013 s prekomerno telesno težo 2,1 milijarde odraslih ljudi, starih 18 let ali več in 41 milijonov otrok, mlajših od pet let. V Sloveniji je bilo leta 2013 prekomerno prehranjenih ali debelih 24 % žensk in 31 % moških, ki si bili stari manj kot 20 let (2).

Proti debelosti se lahko borimo s svetovanjem spremembe življenjskega sloga in navad (več gibanja in zdrava, uravnotežena prehrana), v nekaterih primerih pa lahko pristopimo s farmakološkim in operativnim zdravljenjem (3). Slednje se izvaja le redko, in sicer pri osebah z $\text{ITM} > 35$ oz. manj, če ima oseba pridružene bolezni (4). Za zdravljenje debelosti imajo v ZDA dovoljenje za promet zdravila orlistat, sibutramin, rimonabant, lorkaserin, liraglutid in kombinaciji fenteramina in topiramata ter naltreksona in bupropiona (5). Zaradi pojava neželenih učinkov na srčno-žilni sistem so v ZDA opustili sibutramin in zaradi vpliva na razpoloženje rimonabant (6). Evropska agencija za zdravila je za zdravljenje debelosti do sedaj odobrila le orlistat, liraglutid in kombinacijo naltreksona in bupropiona (7, 8).

Večina odraslih oseb težko spremeni življenjske navade in pri njih vztraja, kar poleg omejenih možnosti spopadanja z debelostjo s pomočjo zdravil in bariatrične kirurgije vodi v cvetenje trga prehranskih dopolnil, ki obljublajo hitrejšo raz-

gradnjo maščob, slabšo absorpcijo zaužitih maščob, povečano izgubo telesne teže in povečano oksidacijo maščob med vadbo. V nadaljevanju prispevka predstavimo farmakološke lastnosti aktivnih učinkovin prehranskih dopolnil. V ospredju je predstavljena njihova učinkovitost, zato so povzeti tudi rezultati kakovostnih metaanaliz, dostopnih v podatkovni bazi Pubmed. V vseh kliničnih raziskavah so preiskovanci spremenili tudi življenjske navade. Več o varnosti prehranskih dopolnil, ki naj bi pospeševale izgorevanje maščob, je Žiga Jakopin povzel v članku, objavljenem v znanstveni reviji *Food and Chemical Toxicology* (9).

PREHRANSKA DOPOLNILA

Pravilnik o prehranskih dopolnilih opredeljuje prehranska dopolnila kot živila, katerih namen je dopolnjevati običajno prehrano. To so koncentrirani viri posameznih ali kombinacije več hranil oz. drugih snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom, ki so v prodaji v obliki kapsul, pastil, tablet, praškov in tekočin v ampulah, oblikovanih tako, da je njihovo uživanje mogoče v odmerjenih majhnih količinskih enotah. Prehranska dopolnila lahko poleg vitaminov in mineralov vsebujejo tudi aminokisliline, maščobne kisline, vlaknine, rastline, rastlinske izvlečke, mikroorganizme in druge snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom, pod pogojem, da je njihova varnost v prehrani ljudi znanstveno utemeljena (10).

SNOVI, KI POSPEŠUJEJO RAZGRADNJO MAŠČOB

Prehransko dopolnilo »fat burner« je snov, večinoma naravnega izvora, ki je prosto dostopna na trgu (11). Proizvajalci in trgovci jo oglašujejo kot snov, ki je zaradi večinoma naravnega izvora varna za uživanje. Izgubo telesne teže naj bi ta prehranska dopolnila povzročala s povečanjem razgradnje maščob in porabe energije, zmanjšanjem absorpcije maščob iz prebavil in

povečanjem oksidacije maščob med telesno aktivnostjo. Kljub dejstvu, da nekatere sestavine prehranskih dopolnil dokazano spodbujajo razgradnjo telesnih maščob bodisi s stimulacijo lipolize ali s preprečevanjem lipogeneze, je uporabnost spodaj naštetih snovi sporna (11).

PREDSTAVNIKI PREHRANSKIH DOPOLNIL, KI NAJ BI POMAGALI PRI HUJŠANJU

Soli kroma

V organizmu se bolje absorbirajo organske kromove spojine, zato je v prehranskih dopolnilih krom v obliki kromovega pikolinata. Po zaužitju se le majhen del (< 2 %) kromovega pikolinata absorbira iz prebavil v sistemski krvni obtok, vendar se lahko del absorbiranih kromovih soli kopiči v parenhimskih organih. V krvi se veže na transferin in se z njim prenese do tarčnih tkiv. Krom se iz organizma izloča z urinom (12).

Kromove soli v organizmu aktivirajo signalno pot receptorja za inzulin. Povečana kinazna aktivnost inzulinskega receptorja privede do večje aktivnosti glukoznih prenašalcev (angl. *glucose transporters*, GLUT) tipa 4 in posledično do večjega privzema glukoze v celico (13).

Odkar je leta 1993 Evans objavil rezultate prve raziskave, ki je pokazala, da uživanje kromovega pikolinata poveča mišično maso pri športnikih, so kromove soli med najbolj prodajanimi prehranskimi dopolnili za hujšanje oz. pridobivanje mišične mase pri športnikih (14). V letu 2013 je bila objavljena metaanaliza, s katero so preverili učinkovitosti kromovih soli pri izgubljanju telesne teže. V metaanalizo je bilo vključenih devet raziskav, v katerih je sodelovalo 622 prekomerno težkih ali debelih oseb, ki so v obdobju hujšanja (6–24 tednov) prejemale 200–1.000 mg kromovega pikolinata. Kontrolna skupina je prejemale placebo. Preiskovanci so poleg uživanja kromovega pikolinata ali placeba spremenili režim prehranjevanja in se več gibali. Osebe, ki so

prejemale kromov pikolinat so shujšale en kilogram več kot osebe, ki so prejemale placebo. Pri štirih preiskovancih so se pojavili resni neželeni učinki, zato so prekinili s sodelovanjem v raziskavi. Zaradi majhne količine dokazov, pridobljenih v raziskavah, so avtorji metaanalize zaključili, da zaenkrat učinkovitosti kromovega pikolinata pri izgubljanju telesne teže ne moremo ovrednotiti (15).

Kljub temu da se krom v kromovem pikolinatu nahaja v trivalentni obliki, ki je bolj varna kot šestvalentna oblika kroma, je predvsem pri dolgotrajnem jemanju kromovih soli potrebna previdnost. Kromove soli se lahko kopičijo v telesu in trivalentni krom se lahko v organizmu pretvori v šestvalentno obliko, ki pa lahko deluje kancerogeno in nevrotoksično, kar so že potrdili v razmerah *in vitro* (16, 17). Kljub tem ugotovitvam je Evropska komisija za varnost hrane (angl. *European Food Safety Authority*, EFSA) zagotovila, da je uživanje kromovega pikolinata do največjega dnevnega odmerka 260 mg/dan varno (18).

Kofein

Kofein je alkaloid, ki se nahaja v kavi, čaju in kokakoli. S standardno porcijo kave v telo vnesemo 40–150 mg kofeina, ki se skoraj popolnoma absorbira iz prebavil. Največjo koncentracijo v plazmi doseže 30–90 minut po zaužitju. Čas v katerem se iz plazme odstrani polovica kofeina znaša 4–6 ur (19).

V nizkih koncentracijah kofein deluje kot antagonist adenozijskih receptorjev, kar privede do sproščanja noradrenalina, serotonina in dopamina. Višje koncentracije (> 25 mg/l) kofeina zavrejo aktivnost encima fosfodiesteraze, kar vodi v povečanje znotrajcelične koncentracije cAMP in povečano aktivnost beljakovinske kinaze A. Povečana aktivnost simpatičnega živčevja vodi do povečane porabe energije, tvorbe toplote, spodbujanja lipolize in oksidacije maščobnih kislin in inhibicije lipogeneze (20).

Pri ljudeh kratkotrajno uživanje kofeina poveča bazalno metabolno aktivnost, ta učinek pa sčasoma (po nekaj dneh) verjetno zaradi razvoja tolerance zbledi (21). Astrup in sodelavci so raziskovali učinek kofeina v primerjavi s placebo pri hujšanju zdravih žensk z ITM 27–40. Preiskovanke so bile 24 tednov na dieti in kot dodatek dobivale efedrin, kofein, kombinacijo efedrina in kofeina ali placebo. Pri vseh skupinah je prišlo do znatne izgube telesne teže, vendar ni bilo statistično značilne razlike v izgubi telesne teže med skupino, ki je prejela le kofein oz. le efedrin in skupino, ki je prejela placebo. Statistično značilno razliko v izgubi telesne teže so opazili le v skupini, ki je poleg vztrajanja na manj kalorični dieti prejela kombinacijo efedrina in kofeina (22). Juedenkruip in Randell poudarjata, da sam kofein ne povzroča izgube telesne teže in le zmerno poveča hitrost oksidacije maščob (<20%) (11).

Kofein je varna snov, če ga ne uživamo več kot 400 mg/dan. Toksični učinki se pojavijo, če ga zaužijemo > 1 g/dan. Ob zaužitju > 2 g kofeina pride do slabosti, bruhanja, tahikardije, krčev in motenj v ravnotežju elektrolitov. Pri osebah, ki imajo zaradi genetskega polimorfizma manjšo aktivnost encima katechol-O-metil-transferaze (angl. *catechol-O-methyl transferase*, COMT) in citokroma P450 1A2, se lahko simptomi zaradi toksičnosti kofeina pojavijo že, če zaužijejo manjše odmerke. Po priporočilih EFSA je varno uživanje do 3 mg kofeina/kg telesne teže/dan (23).

Izvleček zelenega čaja

Zeleni čaj poleg kofeina vsebuje še polifenole. Biološko najbolj aktiven naj bi bil epigalokatehin-3-galat (angl. *epigallocatechin-3-gallate*, EGCG). EGCG je v razmerah *in vitro* inhibitor encima COMT, kar vodi do inhibicije razgradnje noradrenalina, povečane simpatične aktivnosti in večje porabe energije, česar pa v razmerah *in vivo* še niso dokazali, verjetno zato, ker se v organizmu

večinoma nahaja v konjugirani obliki. Dolgoročna učinka EGCG sta povečano izražanje genov za encime, vključene v β -oksidacijo maščob in zmanjšano izražanje genov za beljakovine, ki sodelujejo pri lipogenezi (24). EGCG doseže največjo plazemsko koncentracijo 1,3–1,6 ur po zaužitju in se iz plazme odstrani s razpolovnim časom, ki znaša 3,4 ure. EGCG se odstranjuje v konjugirani obliki prek ledvic (25).

Jurgens in sodelavci so primerjali rezultate 15 raziskav, kjer so proučevali vpliv izvlečkov zelenega čaja na izgubo telesne teže – spreminjanje ITM in obsega pasu pri 1.945 preiskovancih (1.030 na Japonskem), ki so 12–13 tednov prejeli izvlečke zelenega čaja ali placebo (26). Skupina preiskovancev, ki je ob dieti prejela še izvlečke zelenega čaja, je izgubila več telesne teže. V raziskavah, ki so jih izvajali na Japonskem, so preiskovanci, ki so prejeli izvlečke zelenega čaja, izgubili 0,2–3,5 kg več kot skupina, ki je prejela placebo. V raziskavah, ki so jih izvajali drugje po svetu in v katerih so bili preiskovanci pripadniki bele rase, pa so izvlečki zelenega čaja povečali izgubo telesne teže za 0,6–1,6 kg v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, vendar rezultati niso bili statistično značilni. Hursel in sodelavci so vpliv rase poskušali razložiti z dejstvom, da na Japonskem uživajo manj kofeina in da imajo Japonci drugačen genski zapis za adenoziński receptor A_{2A} in encim COMT, kar pa je potrebno še dokazati (27). V eni od raziskav so zabeležili tudi dva neželena učinka, ki sta zahtevala bolnišnično obravnavo, drugi neželeni učinki pa so bili blagi ali zmerni (26).

EGCG ima zaradi intenzivne konjugacije slabo biološko uporabnost (2%). V razmerah *in vitro* so dokazali tudi hepatotoksično delovanje pri alkoholnih izvlečkih zelenega čaja in inhibicijo hERG (angl. *human Ether-à-go-go-Related Gene*) kanalov v srcu, kar lahko privede do motenj srčnega ritma (28, 29). Opozorili bi, da se hepatotoksičnost izvlečkov zelenega čaja ne pojavlja le v raz-

merah *in vitro*, ampak povzročajo odpoved jeter tudi pri ljudeh (30–32). Zaenkrat EFSA še ni določila varne količine EGCG za vsakodnevno uživanje, izpostavili pa so, da 800 mg/dan v obliki prehranskega dopolnila lahko povzroči povečano aktivnost serumskih transaminaz v krvi (33).

Izvleček zelene kave

Klorogenska kislina, glavna sestavina izvlečka zelene kave, aktivira AMP-kinazno signalno pot, kar vodi do zaviranja sinteze maščobnih kislin in povečanja sproščanja adiponektina (34). Zmanjšano sintezo maščobnih kislin so potrdili tudi pri miših (35). Žal ima tudi klorogenska kislina relativno slabo biološko uporabnost (približno 30 %) (36). Klorogenska kislina se izloča delno nespremenjena, delno pa v obliki metabolitov z urinom (37).

Metaanaliza 13 raziskav je pokazala, da izvlečki zelene kave zmanjšajo ITM v primerjavi s placebo, predvsem, če jih kot dodatek pri hujšanju uporabljajo osebe, ki imajo $ITM \geq 25 \text{ kg/m}^2$ (38). Kljub temu pa EFSA v svojem poročilu zaključuje, da zaenkrat še ni vzročne povezave med uživanjem klorogene kisline, ki izvira iz kave in njenim vplivom na doseganje in vzdrževanje normalne telesne teže (39).

L-karnitin

L-karnitin se v telesu sintetizira v ledvicah in jetrih in sodeluje pri različnih fizioloških procesih (40). Nahaja se v skeletnem mišičju in v plazmi. L-karnitin olajša privzem maščobnih kislin v mišice in poveča β -oksidacijo. Glavna vloga L-karnitina v metabolizmu maščob je, da olajša prehod dolgoveržnih maščobnih kislin iz citosola v notranjost mitohondrija (41).

Iz prebavil se absorbira 50–80 % L-karnitina, ki izvira iz hrane, oz. 14–18 % odmerka L-karnitina, ki izvira iz prehranskih dopolnil. Privzeti L-karnitin se razporedi v dva razdelka, in sicer večji del v skeletne mišice in manjši del v parenhimske orga-

ne. Izloča se z urinom, iz katerega se lahko reabsorbira, s čimer se podaljša njegovo delovanje (42).

Prehodne raziskave na ljudeh niso dokazale, da uživanje L-karnitina pomaga pri hitrejši oksidaciji maščob ali pri zmanjšanju telesne teže, vendar so v metaanalizi devetih kliničnih raziskav pokazali, da so osebe, ki so med hujšanjem prejemale L-karnitin, izgubile povprečno 1,33 kg več kot osebe, ki so med hujšanjem prejemale placebo. Učinek L-karnitina je bil večji ob začetku raziskave, sčasoma pa je učinkovitost pojemala (43). V drugi metaanalizi, v kateri so zbrali in primerjali rezultate 43 kontroliranih kliničnih raziskav, so potrdili uspešnost L-karnitina pri znižanju telesne teže v primerjavi z osebami, ki so prejemale placebo. Osebe, ki so prejemale placebo so izgubile 1,129 kg manj kot osebe, ki so prejemale L-karnitin. Slednji je učinkoval le pri osebah z $ITM \geq 25 \text{ kg/m}^2$ (44).

EFSA je v svojem poročilu povzela, da je L-karnitin normalna sestavina človeškega telesa in za fiziološko uravnavanje metabolizma maščob ni potrebe po dodatnem vnosu eksogenega L-karnitina (45).

Fukoksantin

Fukoksantin je karotenoid, ki ga lahko izoliramo iz rjave morske alge (lat. *Undaria pinnatifida*). Zanj je značilna unikatna struktura z alenskim delom, ki ga sestavlja epoksid in devet konjugiranih dvojnih vezi (46). Raziskave o njegovem delovanju kažejo na to, da naj bi fukoksantin vplival na termogenezo, na oksidacijo maščobnih kislin in proizvodnjo toplote. Vpliva tudi na izražanje adrenergičnih receptorjev β_3 , ki so odgovorni za lipolizo in termogenezo in zmanjšuje izražanje genov encimov, ki so vključeni v sintezo lipidov (47). Informacije glede varnosti in toksičnosti fukoksantina so zelo omejene.

EFSA zagotavlja, da je varna količina vnešenega fukoksantina 15 mg/dan. Strokovna skupina pa ni našla vzročne povezave

med uživanjem fukoksantina in vzdrževanjem normalne teže (48).

Forskolin

Forskolin je diterpenska spojina, izolirana iz indijske koprive (lat. *Coleus forskohlii*). Najdemo jo lahko v vzhodni oz. ajurvedski medicini.

Raziskave v razmerah *in vitro* so pokazale, da forskolin neposredno vpliva na adenilat ciklazo in vodi v povečanje količine znotrajceličnega cAMP (49). V razmerah *in vivo* to lahko vpliva na metabolizem maščob, saj cAMP aktivira hormonsko odvisno lipazo, kar bi lahko privedlo do sproščanja maščobnih kislin iz maščobnega tkiva (50). Raziskava na podganah je pokazala, da forskolin pospeši lipolizo maščobnega tkiva (51). V raziskavi s 30 preiskovanci, ki so prejeli 250 mg forskolina dvakrat dnevno 12 tednov, se je količina maščevja v organizmu zmanjšala v primerjavi s skupino preiskovancev, ki so prejeli placebo (52).

Glukomanan

Glukomanan je polisaharid, ki ga lahko pridobivamo iz korenine rastline konjak (lat. *Amorphophallus konjac*) in je sestavljen iz monomerov D-manoze in D-glukoze, povezanih z β -1,4-glikozidno vezjo. Kot vsa vlakna, glukomanan absorbira velik volumen vode v prebavilih in se oblikuje v gel. Nastanek gela ustvarja občutek sitosti in hkrati zavira absorpcijo beljakovin in lipidov. Počasna absorpcija hranilnih snovi zmanjša izločanje postprandialnega inzulina, saj hitrejši pretok hrane do terminalnega ileuma vpliva na občutek sitosti in poveča nivo holecistokinina (53).

Onakpoya in sodelavci so opravili metaanalizo, v katero so vključili devet kliničnih raziskav. V osmih raziskavah so ugotovili, da med skupino preiskovancev, ki je med opazovanjem obdobjem prejela glukomanan in skupino, ki je prejela placebo ni bilo razlik v izgubi telesne teže. Osebe,

ki so prejemale glukomanan, so izgubile v povprečju 0,2 kg več kot osebe, ki so prejemale placebo. Preiskovanci, ki so prejeli glukomanan, so imeli tudi prebavne težave, drisko in zaprtje (54).

Izvleček pomaranče

Izvleček grenke pomaranče (lat. *Citrus aurantium*) že vrsto let uporabljajo v tradicionalni kitajski medicini. Vsebuje mnogo alkaloidov, vključno s para- in meta-sinefrini, ki so po zgradbi podobni efedrinu in kateholaminom (55). Sinefrini spodbujajo lipolizo večinoma preko aktivacije adrenergičnih receptorjev β_3 in v manjšem deležu preko adrenergičnih receptorjev α , tako da povečajo oksidacijo maščob (56). Bent in sodelavci so povzeli rezultate kliničnih raziskav, v katerih so proučevali vpliv grenke pomaranče na izgubo telesne teže, vendar niso dokazali statistično značilnega vpliva (57). V omenjenih raziskavah se je dodatek grenke pomaranče izkazal za varnega. Ker pa grenka pomaranča vsebuje simpatikomimetike m-sinefrine (fenilefrin), lahko njeno uživanje zviša krvni tlak, pulz in vpliva na delovanje srčno-žilnega sistema.

Malinin keton

Malinin keton je hlapna fenolna spojina, ki daje malinam značilen vonj. Uporabljamo ga lahko kot ojačevalec okusov ali kot dišavo. V zadnjih letih je veliko govora o njem kot čudežnem za izgubo telesne teže. Malinin keton lahko v omejenih količinah najdemo tudi v drugem sadju, vseeno pa večino izdelajo sintetično (58).

Raziskave na adipocitih so pokazale, da malinin keton poveča oksidacijo maščobnih kislin, zavira kopičenje maščob in poveča izločanje adiponektina (59). Pri ljudeh so opravili le eno klinično raziskavo, v kateri so proučevali vpliv kombinacije prehranskih dopolnil, ki je vsebovala tudi malinin keton, zato njegove učinkovitosti zaenkrat ne moremo ne potrditi ne ovreči (60).

Afriški divji mango

Afriški divji mango (lat. *Irvingia gabonensis*) je rastlina, bogata s polifenoli, vključno z elagično kislino, mono-, di- in tri-O-metil-elagično kislino in njihovimi sorodnimi glikozidi (58).

Raziskave na adipocitih so pokazale, da izvleček afriškega divjega manga zavira izražanje genov za receptor, aktiviran s proliferatorjem peroksisomov γ (angl. *peroxisome proliferator-activated receptor γ* , PPAR γ), leptin in adiponektin (61).

Ker je bila večina kliničnih raziskav slabše kakovosti, so avtorji metaanalize zaključili, da afriški divji mango sicer vpliva na izgubo telesne teže, vendar bodo za potrditev potrebne nadaljnje raziskave (62).

ZAKLJUČEK

Zdravilo je vsaka snov ali kombinacija snovi, ki ima lastnosti zdravljenja ali preprečevanja bolezni pri ljudeh ali živalih. Zdravilo je tudi vsaka snov ali kombinacija snovi, ki jo lahko uporabljamo pri ljudeh ali živalih z namenom, da bi se ponovno vzpostavile, izboljšale ali spremenile fiziološke funkcije prek farmakološkega, imunološkega ali presnovnega delovanja, ali da bi določili diagnozo. Vsako zdravilo mora biti dokazano učinkovito, varno in kakovostno izdelano.

Prehranska dopolnila so živila, koncentrirani viri posameznih ali kombiniranih hranil oz. drugih snovi s hranilnim ali

fiziološkim učinkom. Prehranska dopolnila ureja druga zakonodaja kot zdravila. V ZDA morata biti dokazani le kakovost in varnost prehranskih dopolnil, predpisi v EU pa tudi niso enotni, vendar učinkovitosti prehranskih dopolnil ni potrebno dokazovati s kontroliranimi kliničnimi raziskavami. Predpise tržniki prehranskih dopolnil uspešno zaobidejo in predvsem z inovativnimi in neustreznimi zdravstvenimi trditvami zavajajo potrošnike.

Prehranska dopolnila, ki pospešujejo izgorevanje maščob niso učinkovita *per se*. Tudi če jih jemljemo kot dodatek ob spremenjenem režimu prehrane in intenzivnejšem gibanju, imajo le manjši, včasih le prehodni vpliv na izgubo telesne teže.

Mnogo na trgu prisotnih prehranskih dopolnil je kakovostno izdelanih in vsebujejo le deklarirane sestavine. Varnost kakovostno izdelanih prehranskih dopolnil je sprejemljiva, k temu pa zelo pripomore tudi slaba biološka uporabnost nekaterih snovi (2–30 %). Številna prehranska dopolnila, ki so prisotna v spletnih trgovinah, prihajajo iz tretjih držav in imajo zato morebiti ugodnejšo ceno, niso pa izdelana skladno z dobro proizvodno prakso. Ker lahko vsebujejo precej škodljivih sestavin, se po njihovem zaužitju lahko pojavijo resni neželeni učinki, ki ne zahtevajo le hospitalizacije ampak tudi večji poseg, kot je presaditev jeter.

LITERATURA

1. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care*. 2016; 22 (Suppl 7): s176–85.
2. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014; 384: 766–81.
3. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63 (25 Pt B): 2985–3023.
4. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, et al. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. *Obes Facts*. 2008; 1 (2): 106–16.
5. Daneschvar HL, Aronson MD, Smetana GW. FDA-approved anti-obesity drugs in the United States. *Am J Med*. 2016; 129 (8): 879.e1–6.
6. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of anti-obesity medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review. *BMC Med*. 2016; 14: 191.
7. Haslam D. Weight management in obesity – past and present. *Int J Clin Pract*. 2016; 70 (3): 206–17.
8. Patel DK, Stanford FC. Safety and tolerability of new-generation anti-obesity medications: a narrative review. *Postgrad Med*. 2018; 130 (2): 173–82.
9. Jakopin Ž. Risks associated with fat burners: a toxicological perspective. *Food Chem Toxicol*. 2019; 123: 205–24.
10. Pravilnik o prehranskih dopolnilih. Uradni list RS, št. 66/13 z dne 5.8.2013.
11. Jeukendrup AE, Randell R. Fat burners: nutrition supplements that increase fat metabolism. *Obes Rev*. 2011; 12 (10): 841–51.
12. Laschinsky N, Kottwitz K, Freund B, et al. Bioavailability of chromium(III)-supplements in rats and humans. *BioMetals*. 2012; 25 (5): 1051–60.
13. Hua Y, Clark S, Ren J, et al. Molecular mechanisms of chromium in alleviating insulin resistance. *J Nutr Biochem*. 2012; 23 (4): 313–9.
14. Evans GW. Chromium picolinate is an efficacious and safe supplement. *Int J Sport Nutr*. 1993; 3 (1): 117–22.
15. Tian H, Guo X, Wang X, et al. Chromium picolinate supplementation for overweight or obese adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (11): CD010063.
16. Vincent JB. The potential value and toxicity of chromium picolinate as a nutritional supplement, weight loss agent and muscle development agent. *Sports Med*. 2003; 33 (3): 213–30.
17. Alquezar C, Felix JB, McCandlish E, et al. Heavy metals contaminating the environment of a progressive supranuclear palsy cluster induce tau accumulation and cell death in cultured neurons. *Sci Rep*. 2020; 10 (1): 569.
18. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific opinion on the risks to public health related to the presence of chromium in food and drinking water. *EFSA Journal*. 2014; 12 (3): 3595.
19. Brachtel D, Richter E. Absolute bioavailability of caffeine from a tablet formulation. *J Hepatol*. 1992; 16 (3): 385.
20. Shi J, Benowitz NL, Denaro CP, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of caffeine: tolerance to pressor effects. *Clin Pharmacol Ther*. 1993; 53 (1): 6–14.
21. Schubert MM, Irwin C, Seay RF, et al. Caffeine, coffee, and appetite control: a review. *Int J Food Sci Nutr*. 2017; 68 (8): 901–12.
22. Astrup A, Breum L, Toubro S. Pharmacological and clinical studies of ephedrine and other thermogenic agonists. *Obes Res*. 1995; 3 (Suppl 4): 537S–40S
23. EFSA panel on dietetic products, nutrition and allergies. Scientific opinion on the safety of caffeine. *EFSA Journal*. 2015; 13: 4102.
24. Hodgson AB, Randell RK, Jeukendrup AE. The effect of green tea extract on fat oxidation at rest and during exercise: evidence of efficacy and proposed mechanisms. *Adv Nutr*. 2013; 4 (2): 129–40.
25. Lee MJ, Maliakal P, Chen L, et al. Pharmacokinetics of tea catechins after ingestion of green tea and (-)-epigallocatechin-3-gallate by humans: formation of different metabolites and individual variability. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002; 11 (10 Pt 1): 1025–32.
26. Jurgens TM, Whelan AM, Kilian L, et al. Green tea for weight loss and weight maintenance in overweight or obese adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12: CD008650.

27. Hursel R, Viechtbauer W, Westerterp-Plantenga MS. The effects of green tea on weight loss and weight maintenance: a meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2009; 33 (9): 956–61.
28. Kormann R, Languille E, Amiot HM, et al. Dying for a cup of tea. *BMJ Case Rep*. 2012; bcr2012006805.
29. Wu AZ, Loh SH, Cheng TH, et al. Antiarrhythmic effects of (-)-epicatechin-3-gallate, a novel sodium channel agonist in cultured neonatal rat ventricular myocytes. *Biochem Pharmacol*. 2013; 85 (1): 69–80.
30. Liu Y, Flynn TJ, Ferguson MS, et al. Effects of dietary phenolics and botanical extracts on hepatotoxicity-related endpoints in human and rat hepatoma cells and statistical models for prediction of hepatotoxicity. *Food Chem Toxicol*. 2011; 49 (8): 1820–7.
31. Navarro VJ, Khan I, Björnsson E, et al. Liver injury from herbal and dietary supplements. *Hepatology*. 2017; 65 (1): 363–73.
32. Gavrić A, Ribnikar M, Šmid L, et al. Fat burner-induced acute liver injury: case series of four patients. *Nutrition*. 2018; 47: 110–4.
33. Younes M, Aggett P, Aguilar F, et al. Scientific opinion on the safety of green tea catechins. *EFSA Journal*. 2018; 16 (4): 5239.
34. Farias-Pereira R, Park CS, Park Y. Mechanisms of action of coffee bioactive components on lipid metabolism. *Food Sci Biotechnol*. 2019; 28 (5): 1287–96.
35. Ong KW, Hsu A, Tan BK. Anti-diabetic and anti-lipidemic effects of chlorogenic acid are mediated by ampk activation. *Biochem Pharmacol*. 2013; 85 (9): 1341–51.
36. Farah A, Duarte G. Bioavailability and metabolism of chlorogenic acids from coffee. In: Preedy VR, ed. *Coffee in health and disease prevention*. Elsevier; 2015. p. 789–801.
37. Farah A, Monteiro M, Donangelo CM, et al. Chlorogenic acids from green coffee extract are highly bioavailable in humans. *J Nutr*. 2008; 138 (12): 2309–15.
38. Gorji Z, Varkaneh-Kord H, Talaei S, et al. The effect of green-coffee extract supplementation on obesity: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytomedicine*. 2019; 63: 153018.
39. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to coffee, including chlorogenic acids from coffee, and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 1099, 3152, 4301), maintenance of normal blood glucose concentrations (ID 1100, 1962), and contribution to the maintenance or achievement of a normal body weight (ID 2031, 4326) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*. 2011; 9 (4): 2057.
40. Pekala J, Patkowska-Sokoła B, Bodkowski R, et al. L-carnitine – metabolic functions and meaning in humans life. *Curr Drug Metab*. 2011; 12 (7): 667–78.
41. Longo N, Frigeni M, Pasquali M. Carnitine transport and fatty acid oxidation. *Biochim Biophys Acta*. 2016; 1863 (10): 2422–35.
42. Rebouche CJ. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. *Ann N Y Acad Sci*. 2004; 1033: 30–41.
43. Pooyandjoo M, Nouhi M, Shab-Bidar S, et al. The effect of (L-) carnitine on weight loss in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2016; 17 (10): 970–6.
44. Askarpour M, Hadi A, Miraghajani M, et al. Beneficial effects of l-carnitine supplementation for weight management in overweight and obese adults: an updated systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2020; 151: 104554.
45. Turck D, Bresson JL, Burlingame B, et al. L-carnitine and contribution to normal lipid metabolism: evaluation of a health claim pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*. 2018; 16 (1): 1–9.
46. Wan-Loy C, Siew-Moi P. Marine algae as a potential source for anti-obesity agents. *Mar Drugs*. 2016; 14 (12): 222.
47. Gammone MA, D'Orazio N. Anti-obesity activity of the marine carotenoid fucoxanthin. *Mar Drugs*. 2015; 13 (4): 2196–214.
48. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific opinion on the substantiation of health claims related to *Undaria pinnatifida* (Harvey) Suringar and maintenance or achievement of a normal body weight (ID 2345) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*. 2009; 7 (10): 1302.
49. Litosch I, Hudson TH, Mills I, et al. Forskolin as an activator of cyclic AMP accumulation and lipolysis in rat adipocytes. *Mol Pharmacol*. 1982; 22 (1): 109–15.
50. Zhang H, Wen JJ, Zhang YN, et al. Forskolin reduces fat accumulation in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) through stimulating lipolysis and beta-oxidation. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2019; 230: 7–15.
51. Ros M, Northup JK, Malbon CC. Adipocyte G-proteins and adenylate cyclase. Effects of adrenalectomy. *Biochem J*. 1989; 257 (3): 737–44.

52. Godard MP, Johnson BA, Richmond SR. Body composition and hormonal adaptations associated with forskolin consumption in overweight and obese men. *Obes Res.* 2005; 13 (8): 1335–43.
53. Devaraj RD, Reddy CK, Xu B. Health-promoting effects of konjac glucomannan and its practical applications: a critical review. *Int J Biol Macromol.* 2019; 126: 273–81.
54. Onakpoya I, Posadzki P, Ernst E. The efficacy of glucomannan supplementation in overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Nutr.* 2014; 33 (1): 70–8.
55. Haaz S, Fontaine KR, Cutter G, et al. *Citrus aurantium* and synephrine alkaloids in the treatment of overweight and obesity: an update. *Obes Rev.* 2006; 7 (1): 79–88.
56. Seifert JG, Nelson A, Devonish J, et al. Effect of acute administration of an herbal preparation on blood pressure and heart rate in humans. *Int J Med Sci.* 2011; 8 (3): 192–7.
57. Bent S, Padula A, Neuhaus J. Safety and efficacy of *Citrus aurantium* for weight loss. *Am J Cardiol.* 2004; 94 (10): 1359–61.
58. Rios-Hoyo A, Gutiérrez-Salmeán G. New dietary supplements for obesity: what we currently know. *Curr Obes Rep.* 2016; 5 (2): 262–70.
59. Morimoto C, Satoh Y, Hara M, et al. Anti-obese action of raspberry ketone. *Life Sci.* 2005; 77 (2): 194–204.
60. Arent SM, Walker AJ, Pellegrino JK, et al. The combined effects of exercise, diet, and a multi-ingredient dietary supplement on body composition and adipokine changes in overweight adults. *J Am Coll Nutr.* 2018; 37 (2): 111–20.
61. Oben JE, Ngondi JL, Blum K. Inhibition of *Irvingia gabonensis* seed extract (OB131) on adipogenesis as mediated via down regulation of the PPARgamma and leptin genes and up- regulation of the adiponectin gene. *Lipids Health Dis.* 2008; 7: 44.
62. Lee J, Chung M, Fu Z, et al. The effects of *Irvingia gabonensis* seed extract supplementation on anthropometric and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Nutr.* 2019; 1–9.

Prispelo 6. 3. 2020

Uroš Tršan¹

Odbojkar, ki je na igrišču pustil srce

V ambulantno internistične prve pomoči je prišel 23-letni fant, ki je med rekreativno odbojkar-sko tekmo začutil nenavadno razbijanje srca, utrujenost in zadihanost. Te simptome v blažji obliki opaža že nekaj časa. Ima pogoste težave s členki na roki, saj si jih pogosto poškoduje med odbojgarskimi tekmami. Pred enim letom je imel operacijo na očesu zaradi dislokacije leče, sicer pa do zdaj ni imel hujših zdravstvenih težav. Visok je kar 203 cm (ostali družinski člani so nižje rasti), je suhe postave in ima dolge roke in noge.

Klinični pregled pokaže rahlo skoliozo torakalnega predela v desno. Med avskultacijo srca je slišen klik v sredini sistole, ki mu sledi pozni sistolični šum. Ta je največje jakosti nad konico srca, slišen pa je celo na hrbtu. UZ srca pokaže prolaps anteriornega lista mitralne zaklopke z mitralno regurgitacijo, koren aorte pa je razširjen na 5 cm. Narejena je bila tudi CTA-preiskava, ki je pokazala, da do disekcije žile še ni prišlo.

Vprašanja

1. Kakšna bi bila vaša delovna diagnoza?
2. Kakšna je patologija bolezní?
3. Kateri znaki in simptomi so v skladu z delovno diagnozo?
4. Kako bi diagnosticirali bolezen? Zakaj se jo odkrije pozno?
5. Kako bi se lotili zdravljenja in kakšna je prognoza?

Odgovore na vprašanja najdete na naslednji strani.

¹ Uroš Tršan, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; trsan.uros@gmail.com

Odgovori

1. Marfanov sindrom s srčnožilnimi zapleti. Marfanov sindrom je relativno pogosta dedna bolezen, ki prizadene vezivno tkivo in tako oslabi delovanje srca, oči, žil in okostja. Njena pojavnost je 1/3000–5000 posameznikov. Bolezen je skoraj vedno podedovana, deduje pa se avtosomno dominantno. Kljub temu pa 25 % posameznikov z Marfanovim sindromom nima obolelih staršev in bolezen razvije *de novo*. Bolniki so običajno visoki, suhi, imajo neproporcionalno dolge okončine, nestabilne sklepe, skoliozo in *pectus carniatum* (nepravilna oblika prsnega koša z izbočeno prsnico in rebri). Bolniki imajo lahko tudi druge značilne fizične in predvsem obrazne spremembe, vendar pa se zaradi raznolikega fenotipskega izražanja diagnoza pogosto postavi šele zelo pozno, ko je izraženih že veliko napredovalih kliničnih znakov. Težave, ki jih povzročajo, so lahko blage ali pa zelo resne in celo smrtne. Smrtnost boleznici je tesno povezana z resnostjo srčnožilnih okvar. Zelo slaba napovedna kazalca napredovanja boleznici sta prolaps mitralne zaklopke in disekcija aorte – ta je najpogostejši vzrok smrti pri posameznikih z Marfanovim sindromom (1–3).
2. Tip I oz. klasični Marfanov sindrom je povezan z mutacijo gena FBN1. Ta leži na 15. kromosomu in nosi zapis za miofibrilarni glikoprotein fibrilin 1, ki sodeluje pri tvorbi elastičnih vlaken, zlasti pri odlaganju elastina. Kakršnokoli znižanje v količini fibrilina oslabi odpornost vezivnega tkiva na zunanje dejavnike in lahko že pri normalnem fizičnem stresu povzroči poškodbe in značilne mišično-skeletne znake (3). V manj kot 10 % primerov pa pri posamezniku z Marfanovim sindromom ni prisotna mutacija za fibrilin 1, temveč se predvideva, da je za razvoj fenotipa kriva mutacija gena, ki nosi zapis za transformirajoči rastni dejavnik beta receptorjev (angl. *transforming growth factor-beta receptors*, TGFBR) (2).
Najbolj ogrožujoči zapleti so srčno-žilne narave. Pri večini primerov namreč pride do dilatacije aorte. Do tega pride zaradi medialne cistične nekroze žilne stene, pri kateri medialni sloj aorte postane hipoceličen in dobi lakunarni izgled. Največkrat pride do razširitve v korenu aorte na mestu aortnega sinusa. Zmanjšana količina elastičnih vlaken v steni žile zaradi Marfanovega sindroma v kombinaciji s stalnimi sistoličnimi pritiski iz levega prekata in anatomsko obliko korena aorte so najverjetnejši razlog za nastanek razširitve. Do dilatacije tega predela aorte pride pri 60–80 % bolnikov z Marfanovim sindromom. Ko se premer aorte večja, se večja tudi nevarnost disekcije. Ta je definirana kot pretrganje intime, ki povzroči intramuralno krvavitev in razslojitev slojev arterijske stene, ter posledični nastanek lažne svetline v mediji. Sama dilatacija je pogosto počasi napredujoča, medtem ko je disekcija aorte zelo hitro potekajoč zaplet in se kaže s trgajočo bolečino v prsih in hrbtu. Če se disekcije pravočasno ne popravi, lahko vodi v rupturo žile in smrt (4).
Posamezniki z Marfanovim sindromom imajo 40 % prevalenco prolapsa mitralne zaklopke, kar je približno 20-krat več kot pri preostali populaciji in pojasnjuje tudi veliko večjo verjetnost pojava mitralne regurgitacije (12 %). Najpogostejši je prolaps anteriornega lista zaklopke. Prolaps mitralne zaklopke slabša klinično sliko, saj poleg mitralne regurgitacije povzročajo tudi srčno popuščanje in večjo verjetnost okužbe endokarda (4).

3. Fant iz kliničnega primera se v večji meri sklada z diagnozo Marfanovega sindroma. Je namreč zelo visok, ima dolge okončine, probleme s stabilnostjo sklepov, skoliozo, imel pa je tudi probleme z očesno lečo, kar je zelo značilno za posameznika z Marfanovim sindromom, saj oslabljena vzdržnost vezivnega tkiva pogosto povzroča dislokacijo očesne leče. Avskultacija srca je pokazala šum v času sistole, UZ srca pa potrdil mitralno regurgitacijo, ki je najverjetneje razlog za bolnikovo utrujenost, zadihanost in bolečine. Vendar pa dvom v diagnozo postavlja dejstvo, da v bolnikovi družinski anamnezi ni drugih posameznikov z Marfanovim sindromom, saj se ta le redko pojavi *de novo*.
4. Diagnoza Marfanovega sindroma temelji predvsem na izpolnitvi kliničnih diagnostičnih kriterijev po Ghentovi lestvici (2). To je lestvica, ki je sestavljena iz različnih kriterijev, ki naj bi omogočali zgodnje prepoznavanje sindroma, kar je ključnega pomena pri preprečevanju resnih zapletov. Največjo težo nosita anevrizma korena aorte in dislokacija leče. Prisotnost obeh simptomov je dovolj za gotovo diagnozo Marfanovega sindroma (že brez obremenjujoče družinske anamneze). Ob odsotnosti enega od teh dveh simptomov je za gotovo diagnozo treba dokazati mutacijo FBN1 ali pa 7 ali več točk na lestvici systemskega točkovanja (5).

Lestvica systemskega točkovanja:

- | | |
|--|--|
| • pozitiven zapestni ^a in palčni znak ^b
(3 točke) | • spontani pnevmotoraks (2 točki) |
| • pozitiven zapestni ali palčni znak
(1 točka) | • duralna ektazija (2 točki) |
| • <i>pectus carniatum</i> (2 točki) | • skolioza (1 točka) |
| • <i>pectus excavatum</i> ali prsna asimetrija
(1 točka) | • zmanjšana zmožnost ekstenzije
komolca (1 točka) |
| • nepravilna oblika pete (2 točki) | • obrazne spremembe (1 točka) |
| • ravno, plosko stopalo (1 točka) | • kožne strije (1 točka) |
| | • huda kratkovidnost (1 točka) |
| | • prolaps mitralne zaklopke (1 točka) |

^a Zapestni znak je pozitiven, ko konica palca prekriva celotno površino nohta petega prsta, ko ga posameznik ovije okoli kontralateralnega zapestja.

^b Palčni znak je pozitiven, ko celotna distalna falanga abduciranega palca seže preko ulnarne meje dlani (5).

Pomembno vlogo pri zgodnji diagnozi imajo osebni zdravniki in predvsem zobozdravniki, saj so prav težave z zobmi prvi izmed simptomov, zaradi katerih posamezniki z Marfanovim sindromom pridejo v stik z zdravstvenim sistemom. Ker imajo s pravilnim zdravljenjem bolniki normalno pričakovano življenjsko dobo, je zato pomembno čim prej odkritje bolezni (3).

5. Bolezen nima zdravila, zato je zdravljenje usmerjeno predvsem v preprečevanje zapletov. V preteklosti so posamezniki z Marfanovim sindromom umirali zgodaj, vendar pa lahko dandanes z rednim spremljanjem in modernimi metodami zdravljenja taki posamezniki dosežejo normalno življenjsko dobo. Najpogosteje uporabljamo zdravila, ki nižajo krvni tlak in tako preprečujejo razširitev aorte, posledično pa nižajo tudi

verjetnost nastanka disekcije. Nevarno razširjene aorte lahko popravimo z operativno odstranitvijo okvarjenega dela in nadomestitvijo z žilno protezo. Tudi nekatere težave z vidom lahko popravimo z operacijo, kot jo je imel fant iz diagnostičnega primera, ali pa se jih obvladuje z uporabo očal in kontaktnih leč. Zelo pomembno je tudi nadzorovanje življenjskega sloga, saj lahko huda telesna obremenitev poslabša žilne okvare. Zato se posameznikom z Marfanovim sindromom odsvetuje ukvarjanje z intenzivnimi športi, fant iz diagnostičnega primera pa se bo najverjetneje moral odpovedati igranju odbojke (1).

ZAHVALA

Za pomoč pri točnosti kliničnih znakov in za mentorstvo pri sestavi tega diagnostičnega izziva se najlepše zahvaljujem izr. prof. dr. Borutu Jugu, dr. med., MSc (VB).

LITERATURA

1. Marfan syndrome [internet]. Mayo clinic; 2019 Jun 22 [citirano 2020 Apr 28]. Dosegljivo na: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/marfan-syndrome/symptoms-causes/syc-20350782>
2. Naidoo P, Ranjith N, Zikalala Z, et al. Marfan syndrome: a case report and pictorial essay. *Pan Afr Med J*. 2018; 30: 171.
3. Jain E, Pandey RK. Marfan syndrome. *BMJ Case Rep*. 2013.
4. Isekame Y, Gati S, Aragon-Martin JA, et al. Cardiovascular management of adults with Marfan syndrome. *Eur Cardiol*. 2016; 11 (2): 102–10.
5. The Marfan Foundation Summary of Diagnostic Criteria [internet]. 2014 [citirano 2020 Apr 28]. Dosegljivo na: <https://www.marfan.org/dx/rules>

Konverzijo akutne fibrilacije preddvorov je mogoče učinkovito in hitro opraviti na urgentnem oddelku

Lancet, februar 2020

Akutna fibrilacija preddvorov je najpogostejša motnja srčnega ritma, zaradi katere bolniki iščejo nujno zdravniško pomoč. Cilj raziskave RAFF2, ki je potekala na urgentnih oddelkih 11 akademskih bolnišnic v Kanadi, je bil primerjati uspešnost kardioverzije z zdravili s kasnejšo električno kardioverzijo in uspešnost samo električne kardioverzije. Poročilo o rezultatih je bilo objavljeno v februarški številki revije Lancet.

Od julija 2013 do oktobra 2018 so vključili 396 bolnikov. Do ponovne vzpostavitve sinusnega srčnega ritma je prišlo pri 96 % bolnikov, ki so jim kardioverzijo opravili z zdravili in električnim sunkom (pri 52 % že po infuziji zdravila), in pri 92 % bolnikov, ki so jim kardioverzijo opravili samo električno. Razlika med skupinama ni imela statističnega pomena. Velika večina bolnikov iz obeh skupin je bila odpuščena domov (97 % oziroma 95 %). V nadaljnjih 14 dneh sledenja niso zabeležili resnih škodljivih dogodkov. Od 306 bolnikov (77 %), ki so jim ob kontrolnem pregledu po 14 dneh posneli

EKG, jih je imelo sinusni srčni ritem 95 %. V tem obdobju je 42 bolnikov (11 %) ponovno iskalo nujno zdravniško pomoč zaradi fibrilacije preddvorov; pri 13 bolnikih so opravili ponovno kardioverzijo, 8 pa so jih sprejeli v bolnišnico.

Bolniki so bili stari povprečno 60 let, 66 % je bilo moških. Na urgentnem oddelku so bili obravnavani povprečno 10 ur po pojavu simptomov. Nekaj več kot dve tretjini bolnikov je imelo epizode fibrilacije preddvorov že poprej, povprečna frekvenca srčnega utripa ob začetku obravnave je bila 119/min. Bolnike so naključnostno razporedili v dve skupini. V prvi skupini so najprej poskusili kardioverzijo opraviti z intravensko infuzijo prokainamida (15 mg/kg v 30 minutah) in nato po potrebi opravili še električno kardioverzijo (do trije sunki vsaj 200 J). V drugi skupini so bolniki najprej prejeli infuzijo placeba, nato pa so jim opravili električno kardioverzijo. Zdravljenje z zdravilom je bilo opravljeno v dvojno slepi raziskavi.

Vitamini ne izboljšajo izida pri kritično bolnih bolnikih s septičnim šokom

The Journal of the American Medical Association, februar 2020

Dodatek vitamina C in tiamina k zdravljenju s hidrokortizonom pri kritično bolnih bolnikih s sepsom ne prinaša koristi, so pokazali rezultati randomizirane raziskave VITAMINS, ki je potekala v 10 središčih v Avstraliji, Braziliji in na Novi Zelandiji. V februarski številki jih je objavila revija *The Journal of the American Medical Association*.

216 bolnikov s septičnim šokom so ob sprejemu v intenzivno po naključnostnem izboru razporedili v dve skupini. Prva skupina je ob intravenskem zdravljenju s hidrokortizonom (50 mg vsakih 6 ur) prejela še iv. odmerke vitamina C (1,5 g vsakih 6 ur) in tiamina (200 mg vsakih 12 ur), druga skupina pa je prejela samo hidrokortizon.

Zdravljenje ni bilo zaslepljeno. Bolniki so bili stari povprečno nekaj manj kot 62 let, 63 % je bilo moških. Za končno analizo so bili na voljo podatki za 211 bolnikov.

Skupni čas preživetja brez zdravljenja z zdravili za vzdrževanje krvnega tlaka v prvih 7 dneh je bil v skupini, ki je prejela vitamine in hidrokortizon, podoben kot v skupini, ki je prejela samo hidrokortizon (srednja vrednost 122,1 ure proti 124,6 ure). Raziskovalci so poudarili, da se skupini nista pomenljivo razlikovali v 9 od 10 v protokolu raziskave opredeljenih dodatnih meril, vključno z umrljivostjo v prvih 90 dneh sledenja, ki je bila 28,6 % oziroma 24,5 %.

Čas za delo z elektronsko zdravstveno dokumentacijo zajema znaten delež delovnega dneva ameriškega zdravnika

Annals of Internal Medicine, februar 2020

Čas, ki ga ameriški zdravniki porabijo za delo z elektronsko zdravstveno dokumentacijo med ambulantno obravnavo, predstavlja znaten delež njihovega delovnega dneva, je v februarski številki revijeala skupina ameriških raziskovalcev.

Skupina je preučila zapise dnevniških datotek računalniškega sistema za delo z me-

dicinsko dokumentacijo Cerner Millennium za 13 klinično usmerjenih opravil za leto 2018. Podatki so zajemali približno 100 milijonov ambulantnih nekirurških obravnav, ki jih je opravilo 155.000 zdravnikov iz 417 zdravstvenih ustanov. Ugotovili so, da so zdravniki za delo z elektronsko zdravstveno dokumentacijo v povprečju porabi-

li 16 minut in 14 sekund na posamezno obravnavo, od tega 33 % časa za pregled izvidov, 24 % časa za dokumentiranje in

17 % časa za naročanje. Deleži časa za posamezna opravila so bili v vseh strokah podobni.

Dodatek β -laktamskega antibiotika ne izboljša izida standardnega zdravljenja bolnikov z MRSA bakteriemijo

The Journal of the American Medical Association, februar 2020

Bakteriemija ob okužbi z na meticilin odpornim stafilokokom (angl. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) ima razmeroma veliko smrtnost. Dodatek protistafilokoknega β -laktamskega antibiotika k standardnemu zdravljenju naj bi izboljšal izide, vendar o tem doslej ni bilo dokazov iz ustreznih randomiziranih kliničnih raziskav. Ugotovitve, ki so jih predstavili raziskovalci iz mreže Australasian Society for Infectious Diseases Clinical Research Network v februarški številki revije *The Journal of the American Medical Association*, ne kažejo, da bi bil ta terapevtski ukrep učinkovit.

Raziskava CAMERA2 (*Combination Antibiotics for Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*) je potekala v letih 2015–2018 v 27 bolnišnicah v 4 državah. Vanjo so vključevali bolnike z MRSA bakteriemijo, ki so bili zdravljeni v bolnišnici. Po naključnostnem izboru so jih brez zaslepitve razporedili v skupino, ki je ob standardnem intravenskem zdravljenju z vankomicinom ali daptomicinom prejela še intravenske odmerke flukloksacilina, kloksacilina ali cefazolina, in v skupino, ki je prejela

samo standardno zdravljenje. Trajanje standardnega zdravljenja je bilo prepuščeno presoji posameznega zdravnika, zdravljenje z beta-laktamskimi antibiotiki pa je trajalo 7 dni. Glavno merilo učinkovitosti je bila skupna pogostnost smrti v 90 dneh, vztrajanja bakteriemije po 5 dneh zdravljenja ter ponovitve okužbe in neuspeha zdravljenja po mikrobioloških merilih.

Odbor za nadzor podatkov in varnosti je priporočil prekinitve raziskave zaradi varnostnih zadržkov po vključitvi 440 bolnikov, od katerih jih je bilo za zdravljenje naključnostno razporejenih 352. Analiza podatkov je pokazala, da glede glavnega merila učinkovitosti med skupinama ni bilo statistično pomembne razlike (35 % v skupini s kombiniranim in 39 % v skupini s standardnim zdravljenjem). Med skupinama tudi ni bilo razlik v 7 od 9 dodatnih meril učinkovitosti, opredeljenih v protokolu raziskave. V skupini, ki je prejela standardno zdravljenje in β -laktamski antibiotik, so zabeležili 4,5 odstotne točke večjo umrljivost v 90 dneh (21 % proti 16 %) in 17,2 odstotne točke večjo pogostost akutne okvare delovanja ledvic.

Srčni infarkt tipa 2 vse pogostejši

Circulation, februar 2020

Srčni infarkt tipa 2 (po univerzalni opredelitvi iz leta 2007) nastane zaradi porušenega ravnotežja med potrebo po kisiku in prekrvitvijo srčne mišice brez aterosklerotične zapore koronarne arterije. Doslej je bilo malo zanesljivih podatkov o njegovi pogostnosti. Ameriški raziskovalci s klinike Mayo v Rochestru so zato opravili populacijsko raziskavo, v kateri so preučili vse primere zvišanja srčnega troponina T nad 99. percentil referenčnega območja v geografsko zaključenem področju v desetletnem obdobju 2003–2012.

Raziskovalci so zbrali podatke o 5.460 bolnikih, ki so jim v zdravstveni ustanovi v okrožju Olmsted v ameriški zvezni državi Minnesota vsaj enkrat izmerili zvišano raven srčnega troponina. Skrbna analiza zbrane medicinske dokumentacije je pokazala, da je šlo pri 1.365 bolnikih za srčni infarkt tipa 1 (aterotrombotična zapora koronarne arterije), pri 1.054 bolnikih pa za srčni infarkt tipa 2. V opazovanem obdobju se je letna pojavnost srčnega infarkta tipa 1 zmanjšala z 202 na 84 primerov na 100.000 oseb, letna pojavnost srčnega infarkta tipa 2 pa s 130 na 78 primerov na 100.000 oseb. Bolniki, ki so utrpeli srčni infarkt tipa 2, so bili v povprečju starejši

(73,3 proti 68,5 leta) in v manjšem deležu moški (46 % proti 63 %) kot bolniki, ki so utrpeli srčni infarkt tipa 1. Pridružene bolezni, kot sta kronična obstruktivna pljučna bolezen ali kronična bolezen ledvic, so bile pri njih pogostejše, razširjenost tradicionalnih srčno-žilnih dejavnikov tveganja pa je bila večja pri bolnikih s srčnim infarktom tipa 1.

Statistična analiza, v kateri so upoštevali starost in spol, je pokazala, da je bila umrljivost zaradi vseh vzrokov pri bolnikih s srčnim infarktom tipa 2 večja kot pri bolnikih s srčnim infarktom tipa 1 (52 % proti 31 % v 5 letih). K razliki je največ prispevala večja zgodnja umrljivost zaradi vzrokov, ki niso bili povezani s srcem ali žiljem, umrljivost zaradi srčno-žilnega vzroka pa je bila po obeh vrstah srčnega infarkta približno 20 %. Dodatna razvrstitev srčnega infarkta tipa 2 glede na vzrok je razkrila, da je bila napoved boljša pri bolnikih, pri katerih je do infarkta prišlo zaradi aritmije, in slabša pri bolnikih, pri katerih je do infarkta prišlo po operaciji oziroma zaradi hipotenzije, anemije ali hipoksije. Po prvem srčnem infarktu tipa 2 je bil ponoven srčni infarkt najpogosteje istega tipa, medtem ko je bila pogostost srčnega infarkta tipa 1 majhna (9,7 % proti 1,7 % v 5 letih).

Obdavčitev zmanjša prodajo pijač z dodanim sladkorjem

Annals of Internal Medicine, marec 2020

Uvedba davka na pijače z dodanim sladkorjem je pomembno zmanjšala prodajo obdavčenih pijač v okrožju Cook ameriške zvezne države Illinois, so ameriški raziskovalci z University of Illinois poročali v marčni številki revije *Annals of Internal Medicine*. V raziskavi so primerjali prodajo pijač z dodanim sladkorjem pred uvedbo davka leta 2017 in po njej v omenjenem okrožju in v ožjem področju zunaj meja okrožja (kjer obdavčitev pijač z dodanim sladkorjem ni bilo). Podatke so pridobili iz čitalcev črtne kode večine trgovin, v katerih prodajajo tovrstne pijače.

Ugotovili so, da se je v primerjavi s sosednjim okrožjem količina na novo obdavčenih

pijač v okrožju Cook v štirimesečnem obdobju po uvedbi davka v povprečju zmanjšala za 27 % oziroma za 21 % ob upoštevanju povečanja neobdavčenih nakupov zunaj meja okrožja. Učinek je bil na posamezne vrste pijač različen, saj se je prodaja gaziranih pijač zmanjšala za 32 %, energijskih pijač pa za 11 %. Zmanjšanje prodaje pijač z umetnimi sladili je bilo večje kot zmanjšanje prodaje pijač z dodanim sladkorjem (37 % oziroma 25 %), zmanjšanje prodaje pijač v družinskem pakiranju pa večje kot zmanjšanje prodaje posamičnih pijač (29 % oziroma 19 %). Prodaja pijač, ki niso bile zajete v novo obdavčitev, se v opazovanem obdobju ni spremenila.

Popolna artroplastika kolka s pristopom od spredaj povezana z večjo pogostnostjo zapletov?

The Journal of the American Medical Association, marec 2020

Popolna artroplastika kolka je ena najpogostejših načrtovanih ortopedskih operacij, število opravljenih posegov vseskozi narašča. V zadnjih letih so skušali nekatere pomanjkljivosti stranskega ali zadajšnjega kirurškega pristopa preseči s pristopom od spredaj. Dokazi o varnosti tega pristopa pa so bili doslej pomanjkljivi in jih ni

bilo mogoče posploševati. Raziskovalci iz več središč v Torontu (Kanada) so pogostnost zapletov preučili z analizo podatkov, ki jih zbira Kanadski inštitut za zdravstveno informatiko. Od leta 2015 v podatkovnih zbirkah tega inštituta beležijo tudi podatek o kirurškem pristopu pri operaciji kolka.

Raziskovalci so preučili vse popolne artroplastike kolka zaradi artroze, ki so jih opravili odraslim bolnikom (povprečna starost $67 \pm 10,7$ let, 53,4 % žensk) v kanadski provinci Ontario v času od aprila 2015 do marca 2018. Skupaj 30.098 bolnikov so sledili vsaj 1 leto po operaciji. Glavno merilo varnosti je bila skupna pogostost večjih kirurških zapletov (kirurška oskrba globoke okužbe, dislokacija endoproteze, zaradi katere je potrebna odprta ali zaprta redukcija, in ponovna operacija).

Operacijo so pri 10 % opravili s spredajšnjim, pri 70 % s stranskim in pri 20 % z zadajšnjim pristopom. V primerjavi z ostalimi so bili bolniki, ki so jih operirali s spredajšnjim pristopom, v povprečju mlajši in

so imeli manj pogosto pridružene bolezni in stanja, kot so debelost, sladkorna bolezen ali zvišan krvni tlak. Pogosteje so bili operirani v bolnišnicah, ki opravijo veliko operacij kolka. V statistični analizi so ob upoštevanju dejavnikov, ki prispevajo k odločitvi za posamezen kirurški pristop, primerjali skupini 2.993 bolnikov s spredajšnjim oziroma stranskim in zadajšnjim pristopom. Izračuni so pokazali, da je bilo tveganje za večji kirurški zaplet večje v skupini, v kateri so operacijo opravili s spredajšnjim pristopom (2 % proti 1 %). Absolutna razlika 1,07 odstotne točke je bila majhna, vendar statistično pomenljiva (95 % razpon zaupanja 0,46–1,69 %).

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti v Ljubljani od 14. februarja do 6. maja 2020

Diplomanti medicine

Berus Ana	14. 2. 2020	Tomič Maja	28. 2. 2020
Brecelj Karmen	17. 2. 2020	Plohl Primož	11. 3. 2020
Gregorčič Vito	17. 2. 2020	Tomažin Tjaša	11. 3. 2020
Ušaj Tina	17. 2. 2020	Kurnik Špela	13. 3. 2020
Matjašec Ines	19. 2. 2020	Meden Sara	7. 4. 2020
Kalamutova Ana	21. 2. 2020	Korošec Hudnik Liam	22. 4. 2020
Harej Nežka	26. 2. 2020	Podnar Sernec Lana	22. 4. 2020
Bošković Ana	27. 2. 2020	Vajdl Teo	22. 4. 2020
Levašič Nastja	27. 2. 2020	Planinc Jan	23. 4. 2020
Sluga Metka	28. 2. 2020	Režun Neža	24. 4. 2020

Diplomanti dentalne medicine

Tomšič Katja	17. 2. 2020	Mihelič Eva	31. 3. 2020
Berdnik Neža	21. 2. 2020	Markoja Romana	6. 4. 2020
Brlogar Neža	2. 3. 2020	Fras Patricia	20. 4. 2020
Majdič Hana	3. 3. 2020	Dolenc Maja	28. 4. 2020
Tratnik Soraja	9. 3. 2020	Jezernik Tonka	28. 4. 2020
Dichlberger Jan	12. 3. 2020		

Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

Forstnerič Grega	14. 2. 2020	Cestnik Anja	3. 3. 2020
Zabavnik Piano Pia	19. 2. 2020	Sterle Rok	3. 3. 2020
Breznik Klemen	21. 2. 2020	Založnik Amadeja	4. 3. 2020
Verhnjak Florjan	21. 2. 2020	Casar Nuša	5. 3. 2020
Vrčko Vesna	27. 2. 2020	Mernik David	5. 3. 2020
Kramberger Jan	2. 3. 2020	Kuntu Filip	9. 4. 2020
Rajh Ronja	2. 3. 2020		

Navodila avtorjem

Medicinski razgledi so recenzirana strokovna revija z več kot 50-letno tradicijo, ki izhaja štirikrat letno. V reviji so objavljeni raziskovalni in pregledni članki z vseh področij biomedicinskih znanosti ter klinični primeri. Namen revije je ciljnemu bralstvu, predvsem študentom splošne in dentalne medicine ter družinskim zdravnikom v splošni praksi, v slovenskem jeziku posredovati najnovejša dognanja na področju biomedicine. S tem želimo pripomoči k napredku in uveljavljenosti slovenske biomedicinske znanosti. Cilj uredništva je objavljati kakovostne znanstvene prispevke, ne glede na vrsto in tematiko, pri čemer dajemo prednost raziskovalnim člankom in zanimivim kliničnim primerom iz prakse.

PRIPRAVA PRISPEVKA

Prispevki morajo biti pripravljani v skladu s priporočili, ki jih objavlja International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) – Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. Priporočila so dostopna na <http://www.icmje.org/recommendations/>

Uredništvo sprejema samo prispevke, ki še niso bili in ne bodo objavljeni drugje. Izjemoma lahko uredništvo presodi, da v uredniški postopek sprejme že objavljen oz. podoben prispevek, za katerega je koristno, da doseže najširši krog bralstva (npr. klinične smernice in priporočila), pri čemer morajo avtorji to uredništvu sporočiti ob oddaji prispevka in zagotoviti pristanek odgovornega urednika revije, kjer je prispevek že bil objavljen. Vse oddane prispevke uredništvo pregleda s programsko opremo za odkrivanje plagiatov. Dele prispevka, ki so povzeti po drugi literaturi (predvsem slike in tabele), mora spremljati dovoljena avtorja in založnika prispevka za reprodukcijo.

Jezik besedila

Zaželeno je, da so prispevki v slovenskem jeziku, pri čemer jih mora obvezno spremljati prevod izvlečka (angl. *abstract*) in ključnih besed (angl. *key words*) v angleščini.

Avtorstvo

Pogoji za avtorstvo so natančno opisani v priporočilih ICMJE, ključni pa so naslednji kriteriji:

- znatno sodelovanje pri zasnovi in oblikovanju prispevka oz. pri zbiranju, analizi in interpretaciji podatkov,
- zasnovanje osnutka prispevka oz. pregled vsebine le-tega,
- pregled in strinjanje s končno verzijo prispevka in
- strinjanje s prevzemom odgovornosti za prispevek in pripravljenost k razreševanju vseh vprašanj, povezanih z natančnostjo in integriteto prispevka.

Avtorji prispevka morajo izpolnjevati vse štiri zgoraj navedene kriterije. Samo zbiranje podatkov ne zadostuje za avtorstvo. Kakršnekoli spremembe v avtorstvu prispevka po oddaji prispevka uredništvu morajo s podpisom potrditi vsi avtorji prvotno oddanega prispevka.

Etična načela in navzkrižje interesov

Pri prispevkih, ki obravnavajo raziskave na ljudeh ali živalih, mora biti v poglavju metode navedeno ustrezno soglasje pristojne komisije oz. ustanove, da je raziskava etično sprejemljiva in v skladu z načeli Helsinške deklaracije oz. ostalimi pomembnimi dokumenti, ki obravnavajo etičnost biomedicinskih raziskav. Za klinične študije (angl. *clinical trial*) je zaželeno registracija študije pri enem od javnih registrov, odobrenih s strani ICMJE, v skladu s standardi Svetovne zdravstvene organizacije. Več informacij,

vključno z definicijo klinične študije, je dostopnih na <http://www.who.int/ictrp/en/>

Obvezno je, da avtorji kliničnih primerov (angl. *case report*) pridobijo privolitev bolnikov (oz. če to ni mogoče, bližnjih svojcev) za objavo kliničnega primera. Privolitev ni potrebna le v primeru, če lahko avtorji prispevka zanesljivo zagotovijo, da istovetnost bolnika ni ugotovljiva.

Avtorji so uredništvu dolžni posredovati informacije o vseh (finančnih, osebnih, akademskih itd.) navzkrižjih interesov (angl. *conflict of interest*), ki bi lahko vplivala na objektivnost in verodostojnost prispevka.

Struktura prispevka

Prispevek naj bo pripravljen v programskem paketu Microsoft Word® ali OpenOffice.org (datoteke s končnicama .doc ali .docx), pisava naj bo Times New Roman, velikost črk 12pt, razmik med vrsticami 1,5 in širina robov 2,5 cm. Skupaj z naslovno stranjo in literaturo naj prispevek obsega največ 30 strani. Prispevek mora obvezno imeti naslovno stran, izvlečka in ključne besede v slovenskem in angleškem jeziku ter seznam literature. Raziskovalni članki naj bodo členjeni na naslednja poglavja: izhodišča, metode, rezultati in razprava. Pregledni članki in klinični primeri so lahko zasnovani drugače, pri čemer naj bo delitev na poglavja in podpoglavja jasno razvidna, obvezno pa morajo vsebovati uvod in zaključek.

Naslovna stran

Obsega naj naslov prispevka v slovenskem in angleškem jeziku, imena avtorjev z natančnimi akademskimi in strokovnimi naslovi, kontaktnim elektronskim naslovom ter popoln naslov ustanove, inštituta ali klinike, kjer je prispevek nastal. Naslov naj bo kratek in natančen, opisen in ne trdilen (povedi v naslovih niso dopustne). Navedeni naj bodo viri finančnih sredstev, opreme, zdravil itd., potrebnih za izvedbo raziskave, in izjava avtorjev o možnih navzkrižjih interesov.

Izvleček in ključne besede

Druga stran naj obsega izvlečka v slovenskem in angleškem jeziku. Izvlečka naj obsegata od 150 do 250 besed. Izvleček raziskovalnega članka naj bo strukturiran (izhodišča, metode, rezultati in zaključki), izvlečki ostalih prispevkov so nestrukturirani. V izvlečku naj bo predstavljen osnovni namen prispevka, vsebinsko naj povzema in ne le našteva bistvene vsebine prispevka. Izvleček ne sme vsebovati kratic in okrajšav. Avtorji naj navedejo do sedem ključnih besed, ki natančneje opredeljujejo vsebino prispevka.

Izhodišča, uvod

V izhodiščih (pri raziskovalnih člankih) oz. uvodu (pri preglednih člankih in kliničnih primerih) avtorji predstavijo temo prispevka v logičnem zaporedju, od širšega konteksta in trenutno veljavnih dejstev, do ožje opredeljenega specifičnega problema oz. novih spoznanj, ki jih želijo predstaviti v prispevku (t. i. struktura lijaka). Pri raziskovalnih člankih mora biti v izhodiščih jasno oblikovana hipoteza.

Metode

V poglavju metode avtorji opišejo protokol, s katerim so želeli razjasniti zastavljeni problem oz. potrditi hipotezo. Opis protokola mora biti dovolj natančen in temeljit, da bi bilo enako raziskavo možno ponoviti. Avtorji morajo navesti tip in proizvajalca opreme ter imena zdravilnih učinkovin, uporabljenih v raziskavi. Prav tako morajo navesti statistične metode in programsko opremo, ki je bila uporabljena za analizo podatkov. Obvezna je izjava o etični ustreznosti raziskave (več podrobnosti najdete v poglavju Etična načela in navzkrižje interesov).

Rezultati

V besedilu poglavja rezultati avtorji predstavijo glavne ugotovitve raziskave oz. odgovor na raziskovalno vprašanje, podrob-

ne podatke pa podajo v tabelah ali slikah. Avtorji se morajo izogibati podvajanju podatkov iz tabel ali slik v besedilu. P-vrednosti je treba podati najmanj na tri decimalke natančno.

Razprava, zaključek

Razprava ni namenjena ponovnemu navajanju rezultatov, temveč njihovi interpretaciji in primerjavi s sorodnimi objavami v literaturi. Treba je podati zaključek (pri preglednih člankih in kliničnih primerih naj bo to samostojno poglavje), kjer avtorji razpravljajo o uporabnosti in pomembnosti svojega prispevka ter možnih usmeritvah za prihodnje delo.

Tabele

Tabele naj bodo smiselno vstavljene v besedilo prispevka. Ločeno jih oštevilčite po vrstnem redu, na vsako tabelo se je treba sklicevati v besedilu. Nad tabelo sodi spremno besedilo, ki naj vsebuje zaporedno številko tabele in kratek naslov, pojasnjene naj bodo tudi vse kratice, okrajšave in nestandardne enote, ki se pojavljajo v tabeli.

Slike

Slike morajo biti profesionalno izdelane ali fotografirane. Slike sprejemamo samo v digitalni obliki in samo v kvaliteti, primerni za tisk (300 DPI). Sprejemamo slike v rastrskih zapisih (datoteke s končnicami .jpeg, .tiff, .png, .gif itd.) ali v vektorskem zapisu (datoteke s končnicami .ai, .eps, .cdr itd.). Preproste sheme lahko narišete tudi s pomočjo programskega paketa Microsoft Word®. Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomanjšani sliki. Fotografijam, na katerih se lahko ugotovi istovetnost bolnika, obvezno priložite pisno dovoljenje bolnika.

Na vsako sliko se je treba sklicevati v besedilu prispevka. Slik ne vstavljajte le v besedilo prispevka, ampak jih posredujte tudi v samostojnih datotekah, poimeno-

vanih z zaporedno številko slike in imenom prvega avtorja. Pod vsako sliko morate obvezno dodati spremno besedilo, ki naj vsebuje zaporedno številko slike, naslov slike in potrebno razlago vsebine. Slika skupaj s spremnim besedilom mora biti razumljiva tudi brez branja ostalega besedila. Pojasniti morate vse okrajšave na sliki. Če imate kakršnekoli dvome glede kakovosti slik, se predhodno posvetujte z uredništvom.

Merske enote

V besedilu uporabljajte enote, ki so v skladu z mednarodnim sistemom enot (SI).

Kratice in okrajšave

V naslovih (pod)poglavij in izvlečkih naj ne bo kratic. Na mestu, kjer se kratica prvič pojavi v besedilu, naj bo le-ta polno izpisana, kratica pa naj bo napisana v oklepaju. Izjema so mednarodno veljavne oznake merskih enot in splošno uveljavljene okrajšave (3D, aids, AMP, ATP, cAMP, cGMP, CT, DNA, EKG, EUR, GMP, GTP, HIV, MRI, RNA, RTG, UZ, ZDA).

Literatura

Vsako navajanje trditve ali dognanj drugih morate podpreti z referenco. Reference v besedilu, slikah in tabelah navedite ležeče v oklepaju z arabskimi številkami na koncu citirane trditve, pred piko oz. dvopičjem (t. i. Vancouverški sistem citiranja). Reference naj bodo v besedilu oštevilčene po vrstnem redu, tako kot se pojavljajo. Reference, ki se pojavljajo samo v tabelah ali slikah, naj bodo oštevilčene tako, kot se bodo pojavile v besedilu. Seznam citirane literature naj bo na koncu prispevka. Literaturo citirajte po navodilih, ki jih navaja ameriška National Library of Medicine v vodiču Citing Medicine (dosegljivo na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>), za pomoč pri citiranju imen revij priporočamo uporabo spletnega portala PubMed (dosegljivo na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). V citatu navedite vse avtorje, le v primeru, da so avtorji več kot

trije, navedite le prve tri in pripišite et al. Isto velja za navajanje urednikov knjig.

V nadaljevanju navajamo nekaj primerov pravilnega citiranja literature:

Članek v reviji

Petek Šter M, Švab I. Bolniki s sočasnimi boleznimi v družinski medicini. *Med Razgl.* 2008; 48 (2): 205–11.

Bajuk Studen K, Preželj J, Kocjan T, et al. Mehanizmi srčno-žilne ogroženosti žensk s sindromom policističnih ovarijev. *Zdrav Vestn.* 2009; 78: 129–35.

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, et al. Blood pressure levels before dementia. *Arch Neurol.* 2005; 62 (1): 112–6.

Članek v reviji, kjer je avtor organizacija

American Diabetes Association. Diabetes update. *Nursing.* 2003; Suppl: 19–20, 24.

Volumen s suplementom

Vesel S. Spremembe na srcu pri Kawasaki-jevi bolezni. *Med Razgl.* 2002; 41 Suppl 2: 139–43.

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect.* 1994; 102 Suppl 2: 275–82.

Številka s suplementom

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol.* 1996; 23 (1 Suppl 2): 89–97.

Posamezni deli članka (izvlečki, pisma uredništvu ipd.)

Clement J, De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy (HVN) [izvleček]. *Kidney Int.* 1992; 42: 1285.

Jackson B, Fleming T. A drug is effective if better than a harmless control [pismo uredništvu]. *Nature.* 2005; 434 (7037): 1067.

Knjiga

Ahčan U. Prva pomoč: priročnik s praktičnimi primeri. Ljubljana: Rdeči križ Slovenije; 2007.

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a handson guide. New York: Oxford University Press; 2005.

Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; c2002.

Advanced Life Support Group. Acute medical emergencies: the practical approach. London: BMJ Books; 2001.

Poglavje v knjigi

Možina M, Jamšek M, Šarc L, et al. Zastrupitve. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina.* Ljubljana: Littera picta; 2005. p. 1143–507.

Rojko JL, Hardy WD Jr. Feline leukemia virus and other retroviruses. In: Sherding RG, ed. *The cat: diseases and clinical management.* New York: Churchill Livingstone; 1989. p. 229–332.

Kone BC. Metabolic basis of solute transport. In: Brenner BM, Rector FC, eds. *Brenner and Rector's the kidney.* 8th ed. Vol. 1. Philadelphia: Saunders Elsevier; c2008. p. 130–55.

Poročila s kongresov

Ferreira de Oliveira MJ, ed. Accessibility and quality of health services. Proceedings of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHS); 2002 Jul 28–Aug 2; Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany): Peter Lang; c2004.

10th International Psoriasis Symposium; 2004 Jun 10–13; Toronto, ON. Chicago: Skin Disease Education Foundation; 2004.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, et al. Canabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, eds. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17–22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; c2003. p. 437–68.

Doktorska in magistrska dela, raziskovalne naloge

Šabovič M. Mehanizem fiziološkega in farmakološkega raztapljanja krvnih strdkov [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 1992.

Liu-Ambrose TY. Studies of fall risk and bone morphology in older women with low bone mass [doktorsko delo]. Vancouver (BC): University of British Columbia; 2004.

Weisbaum LD. Human sexuality of children and adolescents: a comprehensive training guide for social work professionals [magistrsko delo]. Long Beach (CA): California State University, Long Beach; 2005.

Pravne listine in zakoni

Zakon o zdravniški službi 1999. Uradni list RS št. 98/1999.

Internetna stran

AMA: helping doctors help patients [internet]. Chicago: American Medical Association; c1995–2007 [citirano 2007 Feb 22]. Dosegljivo na: <http://www.ama-assn.org/>

Članek na internetu

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a casecontrol study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [internet]. 2006 [citirano 2007 Jan 5]; 27 (1): 347. Dosegljivo na: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Knjiga na internetu

Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al., eds. *Harrison's online* [internet]. 16th ed. Colum-

bus (OH): McGraw-Hill Companies; c2006 [citirano 2006 Nov 20]. Dosegljivo na: <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=4>

Podatkovna baza na internetu

Online Archive of American Folk Medicine [internet]. Los Angeles: Regents of the University of California. 1996 [citirano 2007 Feb 1]. Dosegljivo na: <http://www.folkmed.ucla.edu/>

Članek na CD-ju, DVD-ju ipd.

Kauffman CA, Bonilla HF. Trends in antibiotic resistance with emphasis on VRE. FPR [CD-ROM]. 1998; 20 (10).

Knjiga na CD-ju, DVD-ju ipd.

Kacmarek RM. Advanced respiratory care [CD-ROM]. Verzija 3.0. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; c2000.

Računalniški program na CD-ju, DVD-ju ipd.

Meader CR, Pribor HC. *DiagnosisPro: the ultimate differential diagnosis assistant* [CD-ROM]. Verzija 6.0. Los Angeles: MedTech USA; 2002.

Neobjavljeni prispevek

Laking G, Lord J, Fischer A. The economics of diagnosis. *Health Econ*. V tisku 2006.

ODDAJA PRISPEVKA

Prispevke in slike pošljite po elektronski pošti na naslov prispevki@medrazgl.si

V elektronskem sporočilu, s katerim odgovornemu uredniku oddajate prispevek, na kratko predstavite vsebino prispevka in pomembne nove ugotovitve v njem ter navedite korespondenčnega avtorja (s polnim naslovom, telefonsko številko in elektronskim naslovom), ki bo skrbel za komunikacijo z uredništvom in ostalimi avtorji.

Oddani prispevek mora obvezno spremljati izjava o avtorstvu in avtorskih pravicah, s katero potrjujete, da izpolnjujete kriterije ICMJE za avtorstvo prispevka in da

se strinjate s prenosom avtorskih pravic na Društvo Medicinski razgledi. Izjavo morajo lastnoročno podpisati vsi avtorji in originalni izvod poslati po navadni pošti na naslov uredništva: Društvo Medicinski razgledi, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana. Dokler izjave ne prejmemo, prispevka ne bomo objavili. Izjavo najdete na naši spletni strani: http://www.medrazgl.si/arhiv/mr_izjava_o_avtorstvu.pdf

UREDNIŠKO DELO

Odgovorni urednik vsak oddani prispevek pregleda in se odloči o uvrstitvi v uredniški postopek. Prispevke, uvrščene v uredniški postopek, posreduje ostalim članom uredniškega odbora, ki poskrbijo za tehnične in slogovne popravke, ter popravljen prispevek vrnejo avtorjem v pregled. Nato vsebino prispevka oceni strokovni recenzent, ki avtorjem ni znan, prav tako strokovni recenzent

ni seznanjen z identiteto avtorjev. Prispevek pregledata tudi lektorja za slovenski in angleški jezik. Avtor pred objavo prispevka dobi na vpogled krtačne odtise (t. i. prve korekture), vendar na tej stopnji upoštevamo samo popravke tiskarskih napak. Komentarje na krtačne odtise morate vrniti v treh dneh, sicer menimo, da nimate pripomb.

Uredništvo pri svojem delu upošteva priporočila Committee on Publication Ethics (COPE), objavljena na <http://publication-ethics.org/>

Pri prispevkih, kjer je eden od avtorjev glavni urednik, odgovorni urednik, tehnični urednik ali član uredniškega odbora Medicinskih razgledov, se držimo priporočil COPE za zagotavljanje neodvisnega in preglednega uredniškega postopka.

Navodila avtorjem prispevkov so bila nazadnje posodobljena 23. 3. 2014. Navodila so dostopna na <http://www.medrazgl.si/>

Guidelines for Authors

Medicinski razgledi is a quarterly peer-reviewed scientific journal, which has been in continuous publication for over 50 years. It publishes research and review articles from all fields of biomedical sciences as well as clinical case reports. The scope of Medicinski razgledi is to offer its target readership, specifically medical and dental students as well as family doctors, information about the latest biomedical developments in Slovenian language and thus contribute to the advancement and recognition of Slovenian biomedicine. The aim of the editorial board is to publish good scientific manuscripts, regardless of topic and form, with a special emphasis on research articles and interesting clinical case reports.

MANUSCRIPT PREPARATION

Manuscripts must conform to the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals published by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). The recommendations are available at <http://www.icmje.org/recommendations/>

Only manuscripts that have not already been submitted and will not be submitted elsewhere are accepted. It is at the editorial board's discretion to decide whether a duplicate or an overlapping publication might be justifiable due to the nature of the manuscript (e.g. clinical guidelines and recommendations, published with the intent of reaching the broadest audience possible). If such an exception is to be made, the authors have to notify the editorial board of a possible duplicate or an overlapping publication in advance and obtain the permission of the editor of the journal to which the manuscript was originally submitted. All submitted manuscripts will be analyzed with plagiarism detection soft-

ware. If a part of a submitted manuscript was taken from another publication (e.g. figures and tables), the authors must obtain copyright permission from the author of the original publication and its publisher.

Language

The preferred language of Medicinski razgledi is Slovenian. The abstract and key words should be submitted in both Slovenian and US English.

Authorship

As per ICMJE recommendations, determination of authorship is based on the following four criteria:

- substantial contributions to the conception or design of the manuscript; or the acquisition, analysis, or interpretation of data,
- drafting of the manuscript or critical revision for important intellectual content,
- final approval of the version to be published, and
- agreement to be accountable for all aspects of the manuscript in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the manuscript are appropriately investigated and resolved.

All designated authors of a manuscript should meet all aforementioned criteria for authorship. Participation in data acquisition alone is insufficient for manuscript authorship. Any changes in the authorship of the manuscript after submission have to be confirmed to the editorial board in writing by everyone listed as authors in the originally submitted manuscript.

Ethical considerations and conflicts of interest

Manuscripts based on research involving humans or animals must list under methods

the approval of an appropriate ethical review board which states that the research was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and other important documents pertaining to the ethics of biomedical research. Clinical trials should be registered in one of ICMJE-approved public trials registries in accordance with the World Health Organization standards; more information regarding clinical trial registration is available at <http://www.who.int/ictrp/en/>

It is mandatory for the authors of case reports to obtain permission from the patient (or, if that is not possible, close relatives) before submitting the case report. Permission is not required only if the authors can guarantee that the case cannot be identified.

Authors should disclose information on any possible conflict of interest (financial, personal, academic etc.) that could influence the objectivity and validity of the manuscript.

Organization of the manuscript

Manuscripts should be edited using Microsoft Word® or OpenOffice.org software and submitted as .doc or .docx files. The font should be Times New Roman, size 12 pt, with line spacing of 1.5 and margins of 2.5 cm. The length of the manuscript should not exceed 30 pages, including the first (title) page and references. The manuscript must contain a first page, abstracts and key words in Slovenian and English as well as a list of references. Research articles should have the following structure: introduction, methods, results and discussion. Review articles and case reports can be structured differently, but have to include an introduction and conclusions.

First (title) page

The first page should carry the article title in both Slovenian and English, full names of the authors (including their academic and

professional titles), contact e-mail and address of the institution, institute or clinic to which the work should be attributed. The title should be concise, descriptive and not affirmative (no sentences). Sources of financial support, equipment, drugs etc. should be stated along with the disclosure of conflicts of interest.

Abstract and key words

The second page should contain the abstracts in Slovenian and English. The abstracts should be between 150 and 250 words in length. Research article abstracts should have the following structure: backgrounds, methods, results and conclusions. Review article abstracts and case report abstracts should be unstructured. The purpose of the abstract is to present the aim of the manuscript while recapitulating the content. The abstract should not contain abbreviations. Authors must list up to seven key words, which summarize the content of the manuscript.

Introduction

The authors should present the problem in a brief, yet structured way, proceeding from the general, broad context and already known facts, to the problem itself and its solutions within the manuscript (the so-called funnel structure). In research articles, the introduction should contain a clear hypothesis.

Methods

The methods chapter should describe the protocol authors used to find an answer to a problem or to test the hypothesis. Protocol description should be precise enough to allow for the repeatability of the research. Authors have to state the type and manufacturer of the scientific equipment and chemicals used in the research. Methods and software used for statistical analysis have to be clearly described. The approval of relevant ethical committees must also be

stated (for more information see chapter Ethical considerations and conflicts of interest).

Results

The text of the results chapter should clearly state the main findings, with additional details provided in tables and figures. Authors should avoid repeating the data from the tables and figures in the text. They should provide exact P-values (at least three decimal places).

Discussion, conclusions

The purpose of the discussion is not to recapitulate results, but to interpret them and compare them with relevant existing publications. Conclusions (in review articles or in clinical case reports they should form a separate chapter), are intended for the authors to discuss the implications of their findings and possible considerations for future research.

Tables

Tables should be logically inserted into the text and sequentially numbered. Each table has to be referenced in the text of the manuscript. Tables should contain a title with the sequential number and an explanation of all the abbreviations and non-standard units used in the table.

Figures

Figures should be professionally designed or photographed and submitted in digital form and in print quality (300 DPI). Figures can be submitted as raster graphics (.jpeg, .tiff, .png, .gif etc.) or as vector graphics (.ai, .eps, .cdr etc.) Simple schemes can be created using Microsoft Word® software. Letters, numbers or symbols shown in the figures should be clear, uniform, and large enough to be readable once the figure is minimized. Figures from which the identity of the patient can be determined must be accompanied by written consent of the patient.

In the text, every figure has to be referenced. As well as being inserted into the appropriate place in the manuscript, figures should be also submitted as separate files, with file names containing the sequential number of the figure and the name of the first author of the manuscript. Legends under the figures should contain the sequential number, figure title and the information necessary for the understanding of figure content. Figures together with accompanying legends should be understandable without reading the body text. All abbreviations in the figures must be explained. If you have any doubts about the technical adequacy of figures, please consult the editorial board before submission.

Units of measurement

All units of measurement used in the manuscript should be stated using the International System of Units (SI).

Abbreviations

The chapter headings and abstracts should not contain abbreviations. All non-standard abbreviations should be explained in the following way: the term should be written in full the first time it appears in the text, followed by the abbreviation in parentheses. The exception to this rule are standard units of measurement and abbreviations (3D, aids, AMP, ATP, cAMP, cGMP, CT, DNA, EKG, EUR, GMP, GTP, HIV, MRI, RNA, RTG, US, USA).

References

Every citation or fact stated in the text, figures or tables must be supported with a reference. References should be listed with sequential Arabic numbers in parentheses before the full stop or colon, written in italic formatting (so-called Vancouver citation style). The reference numbers included only in the figures and tables should follow the same sequence as in the text. The section listing all the references appearing

in the manuscript should be included at the end of the manuscript. Reference formatting described in the National Library of Medicine's Citing Medicine guide (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>) should be used. Journal names should be abbreviated as on PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). The names of the first three referenced authors of the manuscript should be stated, followed by et al.

Examples of correct reference formatting:

Journal article

Petek Šter M, Švab I. Bolniki s sočasnimi boleznimi v družinski medicini. *Med Razgl.* 2008; 48 (2): 205–11.

Bajuk Studen K, Preželj J, Kocjan T, et al. Mehanizmi srčno-žilne ogroženosti žensk s sindromom policističnih ovarijev. *Zdrav Vestn.* 2009; 78: 129–35.

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, et al. Blood pressure levels before dementia. *Arch Neurol.* 2005; 62 (1): 112–6.

Journal article with organization as author

American Diabetes Association. Diabetes update. *Nursing.* 2003; Suppl: 19–20, 24.

Journal article volume with supplement

Vesel S. Spremembe na srcu pri Kawasaki-jevi bolezni. *Med Razgl.* 2002; 41 Suppl 2: 139–43.

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect.* 1994; 102 Suppl 2: 275–82.

Journal article issue with supplement

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol.* 1996; 23 (1 Suppl 2): 89–97.

Journal article with type of article indicated

Clement J, De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy (HVN) [izvleček]. *Kidney Int.* 1992; 42: 1285.

Jackson B, Fleming T. A drug is effective if better than a harmless control [pismo uredništvu]. *Nature.* 2005; 434 (7037): 1067.

Book

Ahčan U. Prva pomoč: priročnik s praktičnimi primeri. Ljubljana: Rdeči križ Slovenije; 2007.

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; 2005.

Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; c2002.

Advanced Life Support Group. Acute medical emergencies: the practical approach. London: BMJ Books; 2001.

Chapter in a book

Možina M, Jamšek M, Šarc L, et al. Zastrupitve. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina.* Ljubljana: Littera picta; 2005. p. 1143–507.

Rojko JL, Hardy WD Jr. Feline leukemia virus and other retroviruses. In: Sherding RG, ed. *The cat: diseases and clinical management.* New York: Churchill Livingstone; 1989. p. 229–332.

Kone BC. Metabolic basis of solute transport. In: Brenner BM, Rector FC, eds. *Brenner and Rector's the kidney.* 8th ed. Vol. 1. Philadelphia: Saunders Elsevier; c2008. p. 130–55.

Conference proceedings

Ferreira de Oliveira MJ, ed. Accessibility and quality of health services. *Proceedings*

of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHs); 2002 Jul 28–Aug 2; Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany): Peter Lang; c2004.

10th International Psoriasis Symposium; 2004 Jun 10–13; Toronto, ON. Chicago: Skin Disease Education Foundation; 2004.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, et al. Canabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, eds. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17–22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; c2003. p. 437–68.

Dissertations and theses, scientific reports

Šabovič M. Mehanizem fiziološkega in farmakološkega raztapljanja krvnih strdkov [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 1992.

Liu-Ambrose TY. Studies of fall risk and bone morphology in older women with low bone mass [doktorsko delo]. Vancouver (BC): University of British Columbia; 2004.

Weisbaum LD. Human sexuality of children and adolescents: a comprehensive training guide for social work professionals [magistrsko delo]. Long Beach (CA): California State University, Long Beach; 2005.

Legal documents

Zakon o zdravniški službi 1999. Uradni list RS št. 98/1999.

Web sites

AMA: helping doctors help patients [internet]. Chicago: American Medical Association; c1995–2007 [citirano 2007 Feb 22]. Dosegljivo na: <http://www.ama-assn.org/>

Journal articles on the internet

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after

femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [internet]. 2006 [citirano 2007 Jan 5]; 27 (1): 34–7. Dosegljivo na: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Books on the internet

Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al., eds. *Harrison's online* [internet]. 16th ed. Columbus (OH): McGraw-Hill Companies; c2006 [citirano 2006 Nov 20]. Dosegljivo na: <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=4>

Databases on the internet

Online Archive of American Folk Medicine [internet]. Los Angeles: Regents of the University of California. 1996 [citirano 2007 Feb 1]. Dosegljivo na: <http://www.folk-med.ucla.edu/>

Journal articles on CD-ROM, DVD, or Disk

Kauffman CA, Bonilla HF. Trends in antibiotic resistance with emphasis on VRE. FPR [CD-ROM]. 1998; 20 (10).

Books on CD-ROM, DVD, or Disk

Kacmarek RM. *Advanced respiratory care* [CD-ROM]. Verzija 3.0. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; c2000.

Computer programs on CD-ROM, DVD, or Disk

Meader CR, Pribor HC. *DiagnosisPro: the ultimate differential diagnosis assistant* [CD-ROM]. Verzija 6.0. Los Angeles: Med-Tech USA; 2002.

Forthcoming journal articles

Laking G, Lord J, Fischer A. The economics of diagnosis. *Health Econ*. V tisku 2006.

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

Manuscripts and figures should be submitted via e-mail to prispevki@medrazgl.si

The submission should be accompanied by a Letter to the Editor stating the topic

and major findings of the manuscript along with corresponding author's information (full name, phone number and e-mail address).

All submitted manuscripts must be accompanied by the Authorship and Copyright Statement Form, with which the authors confirm that they fulfill the ICMJE criteria for manuscript authorship and that the copyright of all material published is vested in Društvo Medicinski razgledi. All authors must sign the statement form and send the original to the following address: Društvo Medicinski razgledi, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana, Slovenia. Accepted manuscripts will not be published until signed statements from all authors have been received. The Authorship and Copyright Statement Form is available at http://www.medrazgl.si/arhiv/mr_statement_of_authorship.pdf

EDITORIAL WORK

The editor reviews every submitted manuscript. Accepted manuscripts are forwarded to editorial board members for technical

editing. The manuscripts are then returned to the authors and subsequently forwarded to peerreviewers. The peerreview process is confidential with neither the authors nor the peerreviewers being aware of each other's identity. Manuscripts are also proofread by readers for Slovenian and English. Before publication, authors receive page proofs. The authors must notify the editorial board of any print errors in the page proofs in three working days, as no further corrections are possible afterwards.

The editorial board conducts its work in accordance with the Committee on Publication Ethics (COPE) guidelines, which are available at <http://publicationethics.org/>

Manuscripts which are co-authored by the editor-in-chief, editor, production editors or members of the editorial board are subject to COPE recommendations for an independent and unbiased editing.

Guidelines for manuscript authors were last updated on 23. 3. 2014 and are available at <http://www.medrazgl.si>

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedical research, professional and review articles

EDITORIAL OFFICE

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenia

T +386 1 524 23 56 **F** +386 1 543 70 11

E info@medrazgl.si

W www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

EDITOR-IN-CHIEF

Tilen Kristanc

MANAGING EDITOR

Gašper Tonin

PRODUCTION EDITORS

Anžej Hladnik, Anamarija Hribar, Gaja Markovič, Jurij Martinčič, Anita Meglič

EDITORIAL BOARD

Lucija Kobal, Nina Kobal, Katja Kores, Filip Korošec, Ana Karin Kozjek, Naneta Legan Kokol, Zala Roš, Uroš Tršan, Nika Vrabič, Ines Žabkar, Nika Žagar, Sandra Žunič

READERS FOR SLOVENIAN

Mateja Hočevar Gregorič, Gašper Tonin

READERS FOR ENGLISH

Lucija Skarlovnik, Lea Turner

DTP

SYNCOMP d. o. o.

PRINTING PRESS

Nonparel d. o. o.

FRONT COVER

Gaja Markovič

SUPPORTED BY

Faculty of Medicine, university of Ljubljana
Slovenian Research Agency

Medicinski razgledi is published in four issues a year, 1,800 copies per issue.

Regular price per copy is **6 €**, for students **4 €**, for institutions **10 €**.

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2020

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means without written permission from the publisher.



- 149** The Effect of Nephilysin Inhibitor Sacubitril in Combination with Valsartan on Endothelial Function and Exercise Capacity of Patients with Chronic Heart Failure – *Tajda Košir Božič, Jurij Aleš Košir*
- 165** Managing the First Episode of Schizophrenia in Children and Adolescents – *Sanja Zupanič, Maja Drobnič Radobuljac*
- 179** Aging-Related Changes of Soft and Hard Facial Tissues in Adults – *Dominik Kočever, Nataša Ihan Hren*
- 193** Laryngospasm in Anaesthesia – *Robert Erat, Janez Benedik*
- 201** Pharmacological Therapy of Benign Prostatic Hyperplasia – *Klemen Lovšin, Mojca Kržan, Tomaž Smrkolj*
- 213** Systemic Right Ventricle in Adult Patients with Congenital Heart Disease – *Nejc Pavišič, Polona Koritnik, Katja Prokšelj*
- 223** Recommendations for the Treatment of Pelvic Inflammatory Disease – *Katarina Barbara Bajec, Igor But*
- 231** Fat Burners – Food Supplements That Increase Fat Metabolism – *Nika Juriševič, Mojca Kržan*
- 241** Diagnostic challenge
- 245** News
- 251** List of Graduated Students
- 259** Guidelines for Authors