



*medicinski razgledi*

Med Razgl | Letnik 48 | Številka 3



Strani

Od 175–312

- |  |   |
|--|---|
| <p>175<br/>177<br/>189<br/>205<br/>219<br/>233<br/>243<br/>251<br/>257<br/>267<br/>277<br/>299<br/>309</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Uvodnik</li> <li>▶ Pojavnost glavnih srčno-žilnih dogodkov po vstavitvi navadnih opornic in opornic z zdravili – Darja Dobovšek, Tita Butenko, Igor Zupan</li> <li>▶ Predpisovanje antibiotikov v slovenskih zdravstvenih regijah in vzroki razlik v predpisovanju – Vida Vrečar</li> <li>▶ Insulinska rezistenca pri bolnicah s sindromom policističnih ovarijev – Matjaž Merc, Luka Notar, Andrej Janež</li> <li>▶ Cepljenje otrok z obolenji ledvic – Rina Rus, Breda Zakotnik</li> <li>▶ Perkutana zamenjava aortne zaklopke: nov način zdravljenja aortne stenoze – Miha Šušteršič, Matjaž Bunc</li> <li>▶ Pljučni zasevki – Janja Grošičar, Mihael Sok</li> <li>▶ TEA v primerjavi s PTA pri zdravljenju stenoze karotidnih arterij – Tomaž Šavli, Borut Geršak</li> <li>▶ Dermatološke manifestacije hipereozinofilnega sindroma – Maruška Marovt</li> <li>▶ Holesterolni embolizmi – Miša Fister, Jelka Lindič</li> <li>▶ Obravnavna bolnika s poklicno boleznijo – »poklicna anamneza« – Marjan Bilban</li> <li>▶ Novice</li> <li>▶ Seznam diplomantov</li> </ul> |
|--|---|

Strani	Od 175–312
175	▶ Uvodnik
177	▶ Pojavnost glavnih srčno-žilnih dogodkov po vstavitvi navadnih opornic in opornic z zdravili – Darja Dobovšek, Tita Butenko, Igor Zupan
189	▶ Predpisovanje antibiotikov v slovenskih zdravstvenih regijah in vzroki razlik v predpisovanju – Vida Vrečar
205	▶ Insulinska rezistenca pri bolnicah s sindromom policističnih ovarijev – Matjaž Merc, Luka Notar, Andrej Janež
219	▶ Cepljenje otrok z obolenji ledvic – Rina Rus, Breda Zakotnik
233	▶ Perkutana zamenjava aortne zaklopke: nov način zdravljenja aortne stenoze – Miha Šušteršič, Matjaž Bunc
243	▶ Pljučni zasevki – Janja Grošičar, Mihael Sok
251	▶ TEA v primerjavi s PTA pri zdravljenju stenoze karotidnih arterij – Tomaž Šavli, Borut Geršak
257	▶ Dermatološke manifestacije hipereozinofilnega sindroma – Maruška Marovt
267	▶ Holesterolni embolizmi – Miša Fister, Jelka Lindič
277	▶ Obravnava bolnika s poklicno boleznijo – »poklicna anamneza« – Marjan Bilban
299	▶ Novice
309	▶ Seznam diplomantov



## Uvodnik

Medicinski razgledi so revija z dolgo tradicijo. V vseh letih obstoja je njeno uredništvo, ki je bilo vedno sestavljeno izključno iz študentov, s trdim delom ustvarilo odlično revijo, ki še danes velja za merilo kakovosti strokovnega pisanja na slovenskem biomedicinskem področju. Čeprav je bil osnovni namen izdajati strokovno revijo, vsebinsko zanimivo predvsem za študente medicine in dentalne medicine, se je revija »prijela« tudi širše med zdravniki in drugimi, ki jih zanima področje biomedicine. To dokazuje tudi dejstvo, da kljub vsesplošnemu upadu na področju tiskanih revij Medicinski razgledi še vedno izhajajo z naklado več kot dva tisoč izvodov.

V uredništvu se bomo še naprej trudili objavljati zanimive in kakovostne pregledne ter strokovne članke. Posebno skrb bomo namenjali področjem, za katera si študentje želijo več dodatne in tudi temeljne študijske literature v slovenskem jeziku. Tudi v prihodnje bomo pripravljali posebne tematske številke, ki so med študenti izredno priljubljene. Želimo si, da bi v naslednjih številkah začeli redno objavljati poučne klinične primere, v katerih bo prikazana in razložena celovita obravnava pacienta – od sprejema do zdravljenja in končnega izida. Ne nazadnje imajo pomembno mesto v reviji tudi študentski raziskovalni članki. Za večino študentov predstavlja tak članek prvo in zelo koristno izkušnjo s pisanjem prispevka kot tudi s kasnejšim uredniškim postopkom od recenzije vse do zadnjih korektur pred tiskom.

Pisanje strokovnih prispevkov je večšina, za katero se od zdravnikov pričakuje, da jo

obvladajo, čeprav se o njej na fakulteti in tudi kasneje niso učili. Mladi zdravniki so zato pogosto v neprijetnem položaju, ko so kar nekajkrat primorani pisati strokovne prispevke. Z namenom vsaj nekoliko olajšati prve korake bomo Medicinski razgledi novembra organizirali delavnico »Kako pisati medicinske prispevke?«. Z delavnico bi radi na uporaben in slikovit način predstavili oblike in namene različnih prispevkov, kako iskati vire, predstaviti rezultate, citiranje, uredniški postopek ipd. Prvi dan bodo izkušeni pisci in znani predavatelji na kratko predstavili izbrane teme, drugi dan pa bo v manjših skupinah ob pomoči moderatorja potekala razprava in praktično delo na lastnih prispevkih.

Z roko v roki s pisanjem medicinskih prispevkov pa gre tudi raziskovalno delo. Prav to želimo promovirati z organizacijo »Študentskega medicinskega raziskovalnega kongresa«, ki bo potekal decembra. Na njem bodo študentje v obliki predavanj ali plakatov predstavili svoje raziskovalno delo svojim kolegom in tudi širši publiki. Ob tej priložnosti bomo tudi izdali posebno številko Medicinskih razgledov, v katerem bodo objavljeni izvlečki vseh predstavljenih del.

Ob zaključku vas vse še enkrat prav lepo vabim, da se udeležite delavnice in kongresa, ki ju pripravljamo v upanju, da pridobimo čim več kakovostnih piscev, ki bodo s svojimi prihodnjimi prispevki bogatili revijo Medicinski razgledi. Pa prijetno branje!

Klemen Žiberna,  
glavni urednik



Darja Dobovšek<sup>1\*</sup>, Tita Butenko<sup>2\*</sup>, Igor Zupan<sup>3</sup>

## Pojavnost glavnih srčno-žilnih dogodkov po vstavitvi navadnih opornic in opornic z zdravili

*Incidence of Major Adverse Cardiac Events after Bare Metal and Drug Eluting Stent Implantation*

---

### IZVLEČEK

---

**KLJUČNE BESEDE:** glavni srčno-žilni dogodki, perkutana koronarna intervencija z vstavitvijo stenta, klopidogrel

Najpogostejša oblika invazivnega zdravljenja za bolnike z zmanjšanim pretokom krvi skozi koronarne žile je perkutana koronarna intervencija z vstavitvijo žilne opornice. Po definiciji raziskave Taxus II med glavne srčno-žilne dogodke spadajo smrt zaradi srčnega vzroka, akutni miokardni infarkt in revaskularizacija tarčne žile; pod slednjo sodita perkutana koronarna intervencija z vstavitvijo žilne opornice in kirurška koronarna revaskularizacija na kateremkoli delu predhodno revaskularizirane žile. Primerjali smo uspešnost preprečevanja pojavljanja glavnih srčno-žilnih dogodkov po vstavitvi navadnih opornic (NO) in opornic z zdravili (OZ). Preučevali smo, ali prenehanje jemanja klopidogrela po vstavitvi OZ sovpada z višjo pojavnostjo glavnih srčno-žilnih dogodkov. V retrospektivno analizo smo vključili 461 bolnikov, ki so imeli v obdobju od 29. 4. 2005 do 30. 11. 2005 vstavljeno NO ali OZ. Popise bolnikov smo pridobili na internističnih oddelkih Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, potrebne anamnestične podatke pa od bolnikov. Delež bolnikov z glavnimi srčno-žilnimi dogodki v obdobju šestih mesecev po vstavitvi NO ali OZ smo med seboj primerjali z dvosmernim Pearsonovim  $\chi^2$  (Hi-) kvadrat testom. Pojavnost glavnih srčno-žilnih dogodkov po vstavitvi OZ smo pred zdravljenjem in po prenehanju zdravljenja s klopidogrelom določili s Kaplan-Meierjevo krivuljo. Pojavnost glavnih srčno-žilnih dogodkov v šestih mesecih po vstavitvi OZ je bila značilno ( $p < 0,05$ ) nižja kot pri NO, saj so se glavni srčno-žilni dogodki v skupini z OZ pojavili v 2,7 %, medtem ko so se v skupini z NO v 17,6 %; najpogostejša oblika glavnih srčno-žilnih dogodkov pri skupini z NO je bila srčna smrt, pri skupini z OZ pa ponovna perkutana koronarna intervencija z vstavitvijo žilne opornice, vendar je bila kljub temu pojavnost slednjega glavnega srčno-žilnega dogodka nižja v skupini z OZ glede na skupino z NO. Pojavnost glavnih srčno-žilnih dogodkov se šest mesecev po prenehanju jemanja klopidogrela oziroma osemnajst mesecev po vstavitvi OZ ni značilno povečala ( $p = 0,20$ ).

177

---

<sup>1</sup> Darja Dobovšek, abs. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana.

<sup>2</sup> Tita Butenko, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana.

<sup>3</sup> Prof. dr. Igor Zupan, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana.

\* Avtorici si delita mesto prvega avtorja.

---

**ABSTRACT**

---

**KEY WORDS:** major adverse cardiac events, percutaneous coronary intervention, clopidogrel

Percutaneous coronary intervention with stent implantation is the therapy of choice for the treatment of patients with decreased blood flow through the coronary arteries. According to the Taxus II-Trial definition, major adverse cardiac events include cardiac death, acute myocardial infarction and target vessel revascularization; the latter includes percutaneous coronary intervention with stent implantation or coronary artery bypass graft on the same, previously revascularized vessel. Our analysis compared two types of stents to find out which one is better in the prevention of major adverse cardiac events. Another objective was to ascertain whether the discontinuation of clopidogrel has any effects on the incidence of major adverse cardiac events after drug eluting stent implantation. This retrospective analysis included 461 consecutive patients who had bare metal stent or drug eluting stent implanted between the 29<sup>th</sup> of April 2005 and the 30<sup>th</sup> of November 2005. The necessary data on the patients and their medical histories were gathered at various internal medicine departments of the Ljubljana University Medical Center, while the remaining data were obtained from the patients themselves. The incidence of major adverse cardiac events was calculated for the period of the first six months after the implantation of bare metal stents or drug eluting stents and a comparison of the two groups was performed using the two-sided Pearson's chi-square test. The incidence of major adverse cardiac events after the implantation of drug eluting stents before and after the discontinuation of therapy with clopidogrel was determined using the Kaplan-Meier cumulative survival curve. During the first six months after the implantation of drug eluting stents, the incidence of major adverse cardiac events was significantly lower ( $p < 0.05$ ) compared to bare metal stents because major adverse cardiac events were present in 2.7% of patients from the group with drug eluting stents and in 17.6% of patients from the group with bare metal stents. The most frequent subgroup of major adverse cardiac events present in the group with bare metal stents was cardiac death, and in the group with drug eluting stents it was repeated percutaneous coronary intervention with stent implantation. The incidence of major adverse cardiac events was not significantly higher six months after the discontinuation of therapy with clopidogrel or eighteen months after implantation of drug eluting stents, respectively ( $p = 0.20$ ).

---

**UVOD**

Perkutana koronarna intervencija (PCI) je ena izmed oblik zdravljenja bolnikov z zmanjšanim pretokom krvi skozi koronarno ožilje. Več raziskav je pokazalo, da s PCI bistveno zmanjšamo smrtnost in pojavnost ponavljajočega se akutnega miokardnega infarkta (AMI) v primerjavi z intravenskim fibrinolitičnim zdravljenjem (IFT) pri bolnikih z AMI (1). Koronarne žilne opornice oziroma stenti so najpogosteje uporabljena metoda v okviru PCI, s pomočjo katere stabiliziramo obolelo koronarno arterijo (2).

**NAJPOGOSTEJŠI OBLIKI ISHEMIČNE BOLEZNI SRCA****Kronična stabilna angina pectoris**

Kronična stabilna angina pectoris (SAP) je ena izmed kliničnih slik zožitve koronarne ožilja zaradi ateroskleroze, pri kateri pride do značilnih epizod pomanjkanja kisika za srčno mišico.

**Akutni koronarni sindrom**

Akutni koronarni sindrom (AKS, angl. *acute coronary syndrome*) je ena izmed treh pojavnih

oblik ishemične srčne bolezni (ISB). Nastane zaradi nestabilnega aterosklerotičnega plaka in posledične tromboze, ki lahko deloma ali popolnoma zapre svetlino koronarne arterije (3, 4). V okviru AKS poznamo več klinično razpoznavnih oblik, ki so odvisne od stopnje in trajanja pomanjkanja kisika za srčno mišico. Glede na spremembe v elektrokardiogramu ločimo AKS z dvigom spojnice ST (angl. ST – *segment elevation myocardial infarction* – STEMI) in AKS brez dviga spojnice ST, ki imata različen način zdravljenja in napoved izida. Slednjega glede na porast označevalcev mrtvine srčne mišice delimo na netransmuralni miokardni infarkt (angl. non ST – *segment elevation myocardial infarction* – NSTEMI) in nestabilno angino pectoris (NAP), ki ima negativne označevalce. AMI zajema STEMI in NSTEMI (5, 6).

## METODE ZDRAVLJENJA ISB

Uveljavljene metode zdravljenja ISB so zdravljenje z zdravili, žilne opornice, balonska angioplastika (BA) ter kirurška koronarna revaskularizacija (angl. *coronary artery bypass graft* – CABG), medtem ko je le še pri redkih bolnikih s STEMI možna tudi tromboliza z infuzijo tkivnega aktivatorja plazminogena (t-PA).

### PCI z vstavitvijo žilne opornice

PCI z uporabo balonskega katetra se uporablja od leta 1983 in je pri bolnikih z AKS in določenih ogroženih bolnikih s SAP učinkovitejša kot zdravljenje z zdravili. Od leta 1987 pa je vstavljanje žilnih opornic, ki sledi BA, povečalo uspešnost preprečitve ponovne zožitve obolenih koronarne arterije, pa tudi zmanjšalo pojavnost razslojevanja stene, ki se pojavlja pri uporabi zgolj BA. Ob uvedbi vstavljanja žilnih opornic je visoka pojavnost tromboz uporabo le-teh omejevala, vendar so to težavo kasneje premostili z antitrombotičnim zdravljenjem, podpornim zdravljenjem (npr. blokator glikoproteinskih trombocitnih receptorjev IIb/IIIa – BGP IIb/IIIa-receptorjev), s samo tehniko vstavljanja žilnih opornic in s tipi žilnih opornic. Iz omenjenih razlogov se danes pri večini bolnikov, ki potrebujejo PCI, vstavi žilna opornica. Le-ta namreč nudi žili mehansko podporo in spre-

meni lokalno krvno okolje ter na ta način omogoča kratkoročen in dolgoročen uspeh vstavljanja žilne opornice ter podpornega zdravljenja (7).

### Vrste koronarnih žilnih opornic

Danes sta v uporabi predvsem dve vrsti koronarnih žilnih opornic: navadne opornice (NO, angl. *bare metal stents*) in opornice z zdravili (OZ, angl. *drug eluting stents*).

Zaradi potrebe po zmanjšanju ponovnih zožitev po uporabi NO je prišlo do razvoja OZ, ki imajo aktivno prevleko, s pomočjo katere zavirajo ponovno zožitev v sami žilni opornici, kar je do danes potrdilo več raziskav (8–15). Omenjena prevleka žilne opornice je sestavljena iz nosilca, ki je navadno polimer, ter zdravila, ki preprečujejo ponovno zožitev. Nosilec v OZ je odporen na mehanske poškodbe med samo vstavitvijo, primeren je za sterilizacijo ter omogoča časovno kot tudi količinsko nadzorovano sproščanje zdravila. Sproščeno zdravilo je citostatik, ki blokira razvoj celic v različnih fazah celičnega ciklusa in naj bi s tem preprečeval zaporedje dogodkov, ki vodijo v razmnoževanje intimalnih celic žilne stene po vstavitvi žilne opornice. Od učinkovine je odvisen različen uspeh posameznih vrst OZ (16). Pomembna lastnost OZ je, da dovaja zdravilo neposredno na prizadeto mesto v arteriji in tako omogoča izognitev visokim dozam sistemskega zdravljenja.

Najpogosteje uporabljeni žilni opornici, ki sproščata zdravila, sta sirolimus (sproščujoča žilna opornica, angl. *sirolimus eluting stent* – SES) in paklitaksel (sproščujoča žilna opornica, angl. *paclitaxel eluting stent* – PES) (17).

### Zapleti po vstavitvi koronarnih žilnih opornic

Najpogostejši zaplet po vstavitvi koronarnih žilnih opornic je ponovna zožitev, ki nastane postopoma zaradi razmnoževanja intime, le-to pa OZ zavira uspešneje kot NO, zato je pogostnost ponovnih zožitev pri OZ nižja (18).

Za razliko od ponovne zožitve je tromboza žilne opornice redkejši, vendar resnejši zaplet, saj v tretjini do polovici primerov vodi v smrt (19). Večletne raziskave so preučevale le pozen pojav tromboz, ki zajema obdobje od enega meseca do enega leta po vstavitvi



žilne opornice (2), in pokazale, da je pogostnost pojavljanja le-teh enaka po vstavitvi NO in OZ, in sicer 0,5–0,7 % (20). Zadnje raziskave pa so se osredotočile na zelo pozen pojav tromboz, ki zajema obdobje nad enim letom po vstavitvi žilne opornice. Le-te so dokazale, da je pogostnost pojavljanja tromboze žilne opornice višja po vstavitvi OZ v primerjavi z NO.

### **Vrednotenje zapletov po perkutani koronarni intervenciji z vstavitvijo žilne opornice**

Tako ponovna zožitev kot tudi tromboza lahko vodita v glavne srčno-žilne dogodke (angl. *major adverse cardiac events* – MACE). Po definiciji raziskave Taxus II zajema MACE smrt zaradi srčnega vzroka, AMI in revaskularizacijo tarčne žile (target vessel revascularization – TVR); pod slednjo sodita PCI in CABG na kateremkoli delu predhodno revaskularizirane žile.

V naši raziskavi smo zaradi lažje primerjave z drugimi raziskavami povzeli naslednja časovna obdobja MACE. Zgodnji pojav MACE smo definirali kot obdobje do trideset dni po vstavitvi žilne opornice, pozni pojav MACE kot obdobje od trideset dni do šest mesecev, in zelo pozno obdobje, če se je MACE pojavil od šestega meseca do osemnajst mesecev po vstavitvi žilne opornice (21, 22).

### **NAMEN IN HIPOTEZE**

Glede na pojavnost MACE smo želeli ugotoviti razliko med koronarnimi žilnimi opornicami tipa NO in OZ. V raziskavi BASKET – LATE, objavljeni decembra 2006, so ugotovili zvišano pojavnost poznih tromboz žilnih opornic po sedmih do osemnajstih mesecih po prenehanju jemanja klopidozela pri bolnikih z vstavljenjo OZ (21). Zato smo pri skupini bolnikov z vstavljenjo OZ želeli preveriti pojavnost poznih tromboz žilne opornice, in sicer vsaj šest mesecev po prenehanju zdravljenja s klopidozrelom.

Naše delovne hipoteze so bile:

1. da je pojavnost MACE po vstavitvi OZ nižja v primerjavi s pojavnostjo po vstavitvi NO,
2. da se pojavnost MACE po prenehanju zdravljenja s klopidozrelom po vstavitvi OZ poveča.

Za NO smo uporabili zgolj žilno opornico tipa Flexmaster F1, za OZ pa Cypher in Taxus.

### **METODE**

V retrospektivno raziskavo smo vključili 602 bolnika iz arhiva katetrskega laboratorija Kliničnega oddelka za kardiologijo (KOK) ter Centra za intenzivno interno medicino (CIIM) Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Ljubljana. Izbrani bolniki so imeli v obdobju od 29. 4. 2005 do 30. 11. 2005 vstavljeno pri nas najpogosteje uporabljeno NO (Flexmaster F1 Coronary Stent, Abbott Vascular Instruments, Rangendingen, Nemčija) ali OZ (Cypher-Cordis, Johnson & Johnson, Miami Lakes, Florida in Taxus, Boston Scientific Corp., Natick, Massachusetts).

### **Bolniki**

Raziskava je bila opravljena v skladu z določbami in načeli helsinško-tokijske deklaracije o biomedicinskih raziskavah. Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko je ugotovila, da je raziskava sprejemljiva z etičnega vidika (21p/09/07).

V začetku junija 2006 smo iz arhiva katetrskega laboratorija UKC Ljubljana na podlagi dejstva, da je moralo od posega miniti vsaj šest mesecev, začeli z izborom prvih bolnikov, ki so imeli SAP ali AKS in posledično vstavljeno NO ali OZ. Zato so bili prvi bolniki, vključeni v našo raziskavo, tisti, ki so imeli eno izmed zgoraj naštetih žilnih opornic vstavljeno 30. 11. 2005. V UKC Ljubljana je Flexmaster F1, izmed treh obravnavanih žilnih opornic naše raziskave, najpogosteje uporabljena NO. Z namenom, da bi bil vzorec bolnikov statistično reprezentativen, predvsem na račun manjšega števila vstavljenih OZ, in sicer Cypher in Taxus, smo v našo raziskavo zajeli obdobje šestih mesecev, torej do 29. 4. 2005. Bolniki z NSTEMI in vstavljeno NO ter vsi bolniki z vstavljeno OZ naj bi v skladu z uveljavljenimi smernicami jemali klopidozrel dvanajst mesecev po vstavitvi žilne opornice, medtem ko naj bi ga vsi ostali bolniki jemali en mesec po vstavitvi žilne opornice. Zaradi omenjene dolžine jemanja klopidozrela smo bolnike z vstavljeno OZ spremljali osemnajst mesecev po vstavitvi opornice z namenom, da smo lahko določili

vpliv prenehanja jemanja klopidozola na pojavnost MACE v prvih šestih mesecih po prenehanju zdravljenja.

Potrebne podatke o bolnikih (ime in priimek, spol, leto rojstva, naslov bivališča ter telefonsko številko) in njihovem poteku bolezni smo poleg arhiva kateterskega laboratorija UKC Ljubljana pridobili iz kartotek na KOK in CIIM. Nato smo večino bolnikov telefonsko kontaktirali in zbrali preostale potrebne podatke. Tiste, ki jih na omenjeni način ni bilo možno dobiti, smo povabili na izredni kontrolni pregled v Kardiološko ambulantno Polikliniko v Ljubljani, kjer so bili pregledi opravljeni izven rednega delovnega časa. Pri pregledu smo se osredotočili na pridobivanje istih podatkov, kot smo jih zbirali pri telefonskem kontaktiranju.

V okviru omenjenega časovnega obdobja sta bila zbrana skupno 602 bolnika, od tega 505 z vstavljeno NO in 97 z vstavljeno OZ. Od 505 bolnikov z vstavljeno NO jih je bilo 118 izločenih iz naše raziskave zaradi izselitve, spremembe naslova ali zavrnitve sodelovanja, saj tako omenjenih bolnikov nikakor ni bilo mogoče kontaktirati oziroma pregledati. Od 97 bolnikov, ki so imeli vstavljeno OZ, jih je bilo 23 izločenih iz raziskave, in sicer zaradi enakih vzrokov kot v skupini z NO. Končno število obravnavanih bolnikov je bilo 461, od tega 387 z vstavljeno NO in 74 z OZ. V obe skupini smo vključili tudi tiste, ki so bili v času raziskave že pokojni. Podatke o smrti smo dobili iz ustrezne dokumentacije ali s strani svojcev.

### **Analizirani podatki pri bolnikih**

Podatki, pridobljeni iz kartotek, so bili: starost, spol, dejavniki tveganja za ISB, predhodni AMI, predhodna PCI z vstavitvijo žilne opornice in CABG na isti žili kot na v raziskavi obravnavani koronarni arteriji ter datum omenjenih posegov, prisotnost NAP pred vstavitvijo žilne opornice, indikacija za vstavitve žilne opornice, koronarna arterija, v katero je bila vstavljena žilna opornica, tip vstavljene žilne opornice ter uporaba BGP IIb/IIIa-receptorjev.

Med dejavnike tveganja smo uvrstili zvišan krvni tlak (višji od 140/90 mmHg), sladkorno bolezen (glukoza v venski plazmi  $\geq 7$  mmol/l na tešče ali  $\geq 11,1$  mmol/l kadar-

koli), povišan skupni holesterol (po definiciji  $\geq 5,2$  mmol/l v venski plazmi) ter kajenje, pri čemer smo preiskovance razvrstili na nekadilce, kadilce in bivše kadilce; med slednje smo uvrstili tiste, ki so prenehali kaditi pred vsaj šestimi meseci (6, 23).

Indikacije za vstavev žilne opornice so bile kronična SAP, NAP in AMI.

Skupine žil z opornicami smo glede na anatomski potek razdelili na desno koronarno arterijo (angl. *right coronary artery* – RCA), deblo leve koronarne arterije (angl. *left main coronary artery* – LCA), prednjo levo navzdolnjo koronarno arterijo (angl. *left anterior descending coronary artery* – LAD) in krožno vejo leve koronarne arterije (angl. *left circumflex artery* – LCX) (6).

Anamnestični podatki, pridobljeni iz telefonskih pogovorov ter ambulantnih pregledov, so bili ponovni AMI in TVR.

Pojavnost AMI in TVR smo po telefonskem pogovoru ali ambulantnem pregledu naknadno preverili v kartotekah bolnikov.

Podatek, ki je bil pridobljen tako iz kartotek kot iz heteroanamneze svojcev, je bil vzrok o smrti bolnikov.

### **Obdelava in statistična analiza podatkov**

Pri statistični obdelavi rezultatov za osnovne značilnosti bolnikov ter vstavitve koronarnih žilnih opornic smo s Kolmogorov-Smirnovim testom ugotovili normalno razporeditev rezultatov. Vse zvezne spremenljivke smo izrazili z aritmetično sredino  $\pm$  standardnim odklonom. Atributivne spremenljivke smo opisali z deleži. Za primerjave zveznih spremenljivk smo uporabili neodvisni dvosmerni Student t-test (oziroma Mann-Whitneyjev test za neparametrične spremenljivke), za nezvezne spremenljivke pa metodo dvosmernega Pearsonovega  $\chi^2$  (Hi-) kvadrat testa.

Za statistično primerjavo med NO in OZ v preprečevanju zgodnjega in poznega MACE smo uporabili dvosmerni Pearsonov  $\chi^2$  (Hi-) kvadrat test. Vrednost p, manjšo od 0,05 (5% nivo tveganja), smo upoštevali kot statistično značilno.

Pojavnost MACE po prenehanju jemanja klopidozola smo prikazali s Kaplan-Meierjevo krivuljo. Razliko smo ovrednotili s Pearsonovim  $\chi^2$  (Hi-) kvadrat testom.

## REZULTATI

### Značilnosti bolnikov in vstavitve koronarnih žilnih opornic

V raziskavi smo obravnavali 461 bolnikov, katerih osnovne značilnosti so razvidne iz tabele 1.

V celotni populaciji obravnavanih bolnikov je bilo 73,1 % moških s povprečno starostjo  $67,2 \pm 11,8$  let. Najpogostejši dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni je bil povišan krvni tlak. Najpogostejša indikacija za vstavi-

tev žilne opornice je bil AMI, najpogostejša žila z vstavljenjo žilno opornico pa je bila LAD.

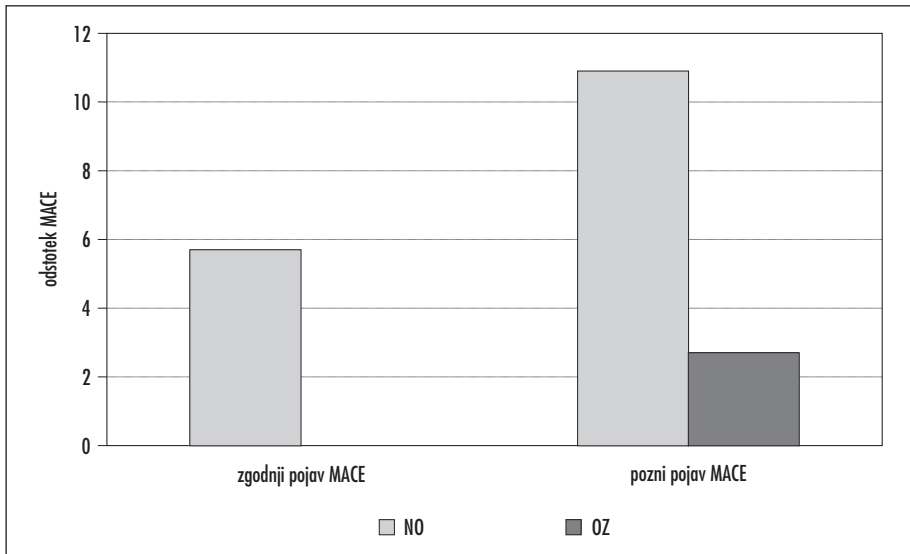
### Uspešnost NO in OZ v preprečevanju zgodnjega in poznega pojavljanja MACE

Pri proučevanju zgodnjega pojava MACE smo ugotovili, da se le-ta po vstavitvi NO pojavlja v 5,7 %, medtem ko se po vstavitvi OZ ni pojavljal (0 %). Pozni pojav MACE je bil po vstavitvi NO prisoten v 10,9 %, pri OZ pa v 2,7 %.

Rezultati so prikazani na sliki 1.

Tabela 1. Osnovne značilnosti bolnikov in vstavitve koronarnih žilnih opornic; NO – navadna opornica, OZ – opornica z zdravlili, p – raven tveganja, AMI – akutni miokardni infarkt, PCI – perkutana koronarna intervencija (angl. percutaneous coronary intervention), CABG – kirurška koronarna revaskularizacija (angl. coronary artery bypass graft), NAP – nestabilna angina pektoris, SAP – stabilna angina pektoris, RCA – desna koronarna arterija (angl. right coronary artery), LCA – deblo leve koronarne arterije (angl. left main coronary artery), LAD – prednja leva navzdoljna koronarna arterija (angl. left anterior descendent coronary artery), LCX – krožna veja leve koronarne arterije (angl. left circumflex coronary artery), BGP IIb/IIIa-receptorjev – blokator glikoproteinskih trombocitnih receptorjev.

	Skupaj (n = 461)	NO (n = 387)	OZ (n = 74)	P
starost, leta $\pm$ standardni odklon	67,2 $\pm$ 11,8	68,1 $\pm$ 11,4	62,3 $\pm$ 12,7	0,35
št. moških, n (%)	337 (73,1)	287 (71,8)	59 (79,7)	0,16
<b>anamnestični podatki, n (%)</b>				
trenutni kadilci	75 (16,3)	67 (17,3)	8 (10,8)	0,16
bivši kadilci	67 (14,5)	58 (15,0)	9 (12,2)	0,11
povišan krvni tlak	361 (78,3)	299 (77,3)	62 (83,3)	0,21
sladkorna bolezen	112 (24,3)	87 (22,5)	25 (33,8)	0,04
hiperholesterolemija	317 (68,8)	258 (66,7)	59 (79,7)	0,03
predhodni AMI	112 (24,3)	85 (22,0)	27 (36,5)	0,01
predhodna PCI	25 (5,4)	23 (5,9)	2 (2,7)	0,25
predhodni CABG	10 (2,2)	9 (2,3)	1 (1,4)	0,59
NAP	173 (37,5)	145 (37,5)	28 (37,8)	0,95
<b>indikacija za vstavev žilne opornice, n (%)</b>				
SAP	74 (16,1)	49 (12,7)	25 (33,8)	0,00
NAP	137 (29,7)	112 (28,9)	25 (33,8)	0,40
AMI	250 (54,2)	226 (58,4)	24 (32,4)	0,00
<b>žila z opornico, n (%)</b>				
večžilna bolezen	56 (12,2)	50 (13,1)	6 (8,2)	0,22
RCA	142 (30,8)	129 (33,3)	13 (17,6)	0,01
deblo LCA	2 (0,4)	2 (0,5)	0 (0,0)	0,53
LAD	186 (40,3)	136 (35,1)	50 (67,6)	0,00
LCX	75 (16,3)	70 (18,1)	5 (6,8)	0,02
uporaba BGP IIb/IIIa-receptorjev, n (%)	87 (18,9)	75 (19,4)	12 (16,2)	0,52



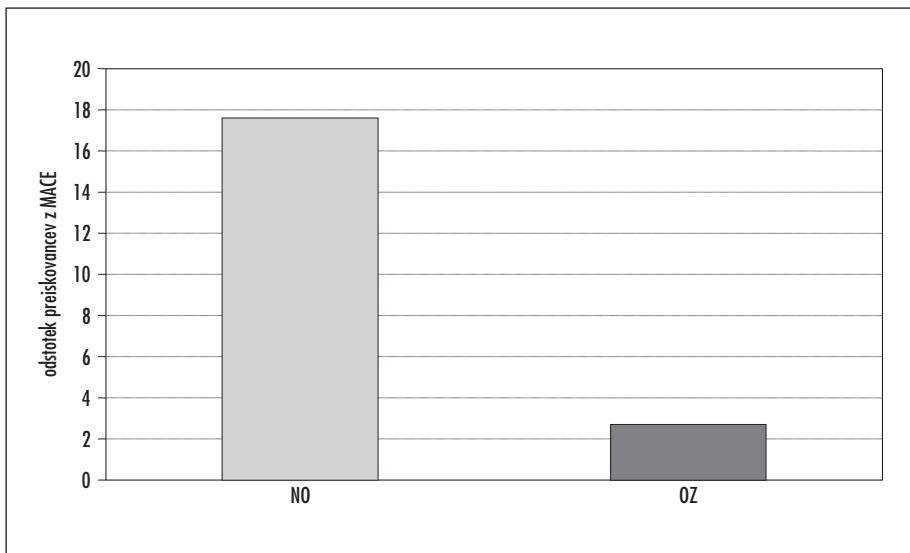
Slika 1. Pojavljanje zgodnjega in poznega MACE po vstavitvi NO in OZ; MACE – glavni srčno-žilni dogodki (angl. major adverse cardiac events), NO – navadna opornica, OZ – opornica z zdravili.

### Primerjava pojavnosti MACE po vstavitvi NO in OZ

V obdobju od vstavitve žilne opornice do šest mesecev po vstavitvi se je, od skupno 461 bolnikov, MACE pojavil pri 70 bolnikih (15,2%).

V skupini z vstavljenno NO se je pojavil MACE pri 68 (17,6%) bolnikih, v skupini z OZ pa pri 2 (2,7%) bolnikih. Razlika je v našem primeru statistično pomembna ( $p < 0,05$ ).

Rezultati so prikazani na sliki 2.



Slika 2. Primerjava pojavnosti MACE po vstavitvi NO in OZ za obdobje prvih šest mesecev; MACE – glavni srčno-žilni dogodki (angl. major adverse cardiac events), NO – navadna opornica, OZ – opornica z zdravili.

### Primerjava posameznih oblik MACE v obdobju šestih mesecev po vstavitvi NO in OZ

Srčna smrt je bila v obdobju šestih mesecev po vstavitvi NO najpogostejša oblika MACE, medtem ko je bila PCI najpogostejša oblika MACE pri skupini OZ.

Srčna smrt je bila pogostejša po vstavitvi NO (7,8%) v primerjavi z OZ (1,4%), kar je statistično pomembno ( $p < 0,05$ ).

AMI in CABG sta se po vstavitvi NO pojavila v 2,3%, medtem ko sta se pri OZ v 1,4%. Torej sta se AMI in CABG pojavljala pogosteje po vstavitvi NO. Razlika ni statistično pomembna ( $p = 0,60$ ).

Tudi PCI je bila po vstavitvi NO (5,9%) pogostejša v primerjavi s pojavnostjo PCI po vstavitvi OZ (2,7%); razlika ni statistično pomembna ( $p = 0,26$ ).

TVR se je pri NO pojavila v 8,5%, pri OZ pa v 4,1%, kar statistično ni pomembno ( $p = 0,19$ ).

Rezultati so prikazani na sliki 3.

### Primerjava pojavnosti MACE pred prenehanjem jemanja klopidogeta in po prenehanju jemanja po vstavitvi OZ

Po vstavitvi OZ je bila pojavnost MACE po šestih mesecih 2,7%, medtem ko je bila po osemnajstih mesecih (šest mesecev po prenehanju jemanja klopidogeta) 4,1%.

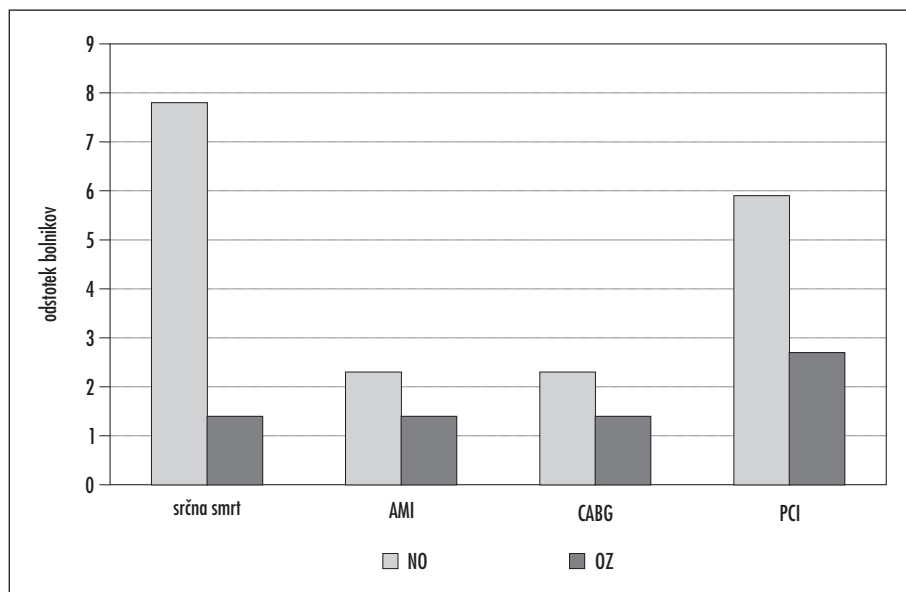
Rezultate smo statistično ovrednotili s Kaplan-Meierjevo krivuljo. Vrednost  $p$ , manjšo od 0,05 (5% nivo tveganja), smo upoštevali kot statistično značilno. Razlika torej ni bila statistično značilna ( $p = 0,20$ ).

Rezultati so prikazani na sliki 4.

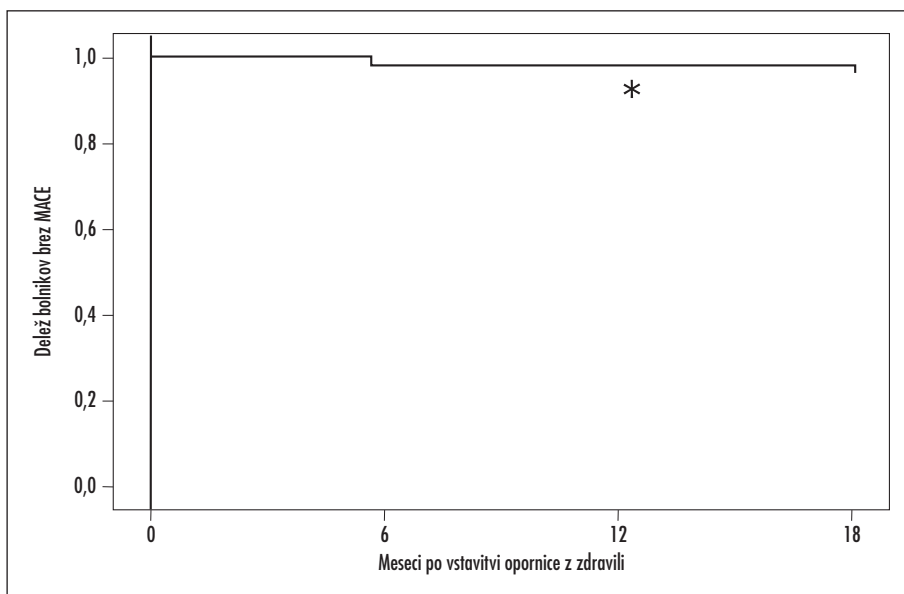
## RAZPRAVLJANJE

### Primerjava pojavnosti MACE po vstavitvi NO in OZ

Spremljali smo pojavnost MACE po vstavitvi NO in OZ v obdobju od vstavitve žilne opornice do šest mesecev po vstavitvi. Za NO smo



Slika 3. Primerjava posameznih oblik MACE po vstavitvi NO in OZ; MACE – glavni srčno-žilni dogodki (angl. major adverse cardiac events), NO – navadna opornica, OZ – opornica z zdravlili, AMI – akutni miokardni infarkt, CABG – kirurška koronarna revascularizacija (angl. coronary artery bypass graft), PCI – perkutana koronarna intervencija (angl. percutaneous coronary intervention).



Slika 4. Delež bolnikov brez MACE po vstavitvi opornice z zdravili pred prenehanjem in po prenehanju zdravljenja s klopidoogrelom; MACE – glavni srčno-žilni dogodki (angl. major adverse cardiac events), \* – čas prenehanja jemanja klopidoogrela.

uporabili zgolj žilno opornico tipa Flexmaster F1, za OZ pa Cypher in Taxus.

Dosedanje raziskave so pokazale, da naj bi bila pojavnost MACE v prvih šestih mesecih po vstavitvi žilne opornice nižja po vstavitvi OZ v primerjavi z NO (24–26). Predvidevali smo, da je v obdobju prvih šestih mesecev po vstavitvi žilna opornica tipa OZ pri preprečevanju MACE uspešnejša od žilne opornice tipa NO.

Na podlagi dobljenih rezultatov smo ugotovili, da je pojavnost MACE v šestih mesecih po vstavitvi OZ bistveno nižja kot pri NO. MACE se je pojavil v 2,7 % v skupini z OZ, medtem ko je bila pojavnost MACE v skupini z NO 17,6 %, kar je statistično pomembno ( $p < 0,05$ ).

Rezultati naše raziskave kažejo, da je bila srčna smrt najpogostejša pojavna oblika MACE v skupini NO, medtem ko je bila PCI najpogostejša oblika MACE pri skupini z vstavljeno OZ. Srčna smrt je bila za 6,4 % pogostejša pri skupini z NO, medtem ko je bila PCI za 3,2 % pogostejša prav tako v skupini z NO, kar je v prvem primeru statistič-

no pomembno ( $p < 0,05$ ), v drugem pa ne ( $p = 0,26$ ).

AMI in CABG sta se po vstavitvi NO pojavila v 2,3 %, medtem ko sta se pri OZ v 1,4 %. Torej sta se AMI in CABG pogosteje pojavljala po vstavitvi NO. Razlika v obeh primerih ni statistično pomembna ( $p = 0,60$ ).

Izsledki naše raziskave so potrdili hipotezo, da je pojavnost MACE po vstavitvi OZ nižja v primerjavi s pojavnostjo pri NO, predvsem zaradi nižje pojavnosti srčne smrti.

Na naše rezultate verjetno vpliva dejstvo, da skupini NO in OZ nista statistično primerljivi v vseh parametrih, kar je bila tudi omejitev naše raziskave.

### Primerjava pojavnosti MACE pred prenehanjem jemanja klopidoogrela in po prenehanju jemanja po vstavitvi OZ

V BASKET – LATE raziskavi, ki je bila decembra 2006 objavljena v *Journal of the American College of Cardiology*, so prvič ugotovili povišano pojavnost zelo poznih tromboz žilne opornice po vstavitvi OZ. Pozna srčna smrt

in AMI sta bila po prenehanju zdravljenja s klopidogetrom pri skupini z vstavljeno OZ višja v primerjavi z bolniki z vstavljeno NO. Glavni vzrok omenjene razlike naj bi bila povišana pojavnost tromboz, ki imajo višje tveganje za srčno smrt in AMI v primerjavi s ponovno zožitvijo. Najpogosteje naj bi se pojavljale med pol meseca in dvanajstimi meseci po prenehanju jemanja klopidogetra. Najvišja pojavnost tromboz se je pojavljala pri bolnikih, ki so imeli AMI oziroma so potrebovali ob PCI BGP IIb/IIIa-receptorjev, ter pri tistih, ki so imeli zaprto stransko vejo ali vstavljeno žilno opornico v obvodni žili. Čeprav je OZ zelo učinkovita pri preprečevanju TVR, pa lahko zgoraj omenjeni zapleti pripeljejo do zmanjšane uporabe OZ.

OZ naj bi upočasnila endotelizacijo in s tem omejevala zdravljenje notranje plasti žile po vstavitvi žilne opornice. Pri tem delno sodelujejo tudi preobčutljivostne in vnetne reakcije ter tako podaljšajo časovno okno, v katerem je žilna opornica nagnjena k trombozi, kar so tudi angiopskopsko potrdili. Raziskave pred BASKET – LATE raziskavo so ugotovile nižjo pojavnost tromboz kot sama BASKET – LATE raziskava. Slednja je namreč upoštevala več rizičnih karakteristik (kompleksnejše lezije, večina bolnikov je bila po AKS in ukinitve klopidogetra po šestih mesecih), ki so se izkazale za dober napovedni dejavnik za dogodke, ki so povezani z zelo pozno trombozo (2, 19, 21, 27, 28).

V naši raziskavi je bila pojavnost MACE šest mesecev po prenehanju jemanja klopidogetra 4,1%, kar je za 1,4% višja kot pojavnost MACE po šestih mesecih po vstavitvi OZ.

Izsledki naše raziskave kažejo, da se pojavnost MACE šest mesecev po prenehanju jemanja klopidogetra oziroma osemnajst mesecev po vstavitvi OZ poveča, vendar razlika ni statistično značilna ( $p = 0,20$ ).

Z rezultati smo ovrgli našo hipotezo, saj smo predvidevali, da se bo pojavnost MACE po prenehanju jemanja klopidogetra statistično značilno povišala, v našem primeru pa zvišanje ni bilo statistično pomembno.

Glavna omejitev pri preučevanju zelo poznih tromboz po prenehanju jemanja klopidogetra je bilo prekratko časovno obdobje spremljanja bolnikov. Raziskave so namreč pokazale, da se pojavnost zelo poznih tromboz in njenih zapletov najbolj izrazi po sedmem do osemnajstem mesecu po prenehanju jemanja klopidogetra (21). Verodostojnost rezultatov je omejena tudi zaradi voljnosti bolnikov glede jemanja klopidogetra. Predvidevali smo, da so bolniki redno jemali klopidogetl dvanajst mesecev po vstavitvi OZ, česar pa se v praksi ne da preveriti.

## ZAKLJUČKI

1. Vstavev OZ je učinkovita v preprečevanju tako zgodnjega kot tudi poznega MACE. Pojavnost MACE šest mesecev po vstavitvi OZ je bila značilno nižja od pojavnosti MACE po vstavitvi NO.
2. Prenehanje jemanja klopidogetra ni bistveno vplivalo na povečano pojavnost zelo poznega MACE po vstavitvi OZ v našem opazovanem obdobju. Pojavnost zelo poznega MACE namreč ni bila statistično značilna pred potekom šestih mesecev po prenehanju jemanja klopidogetra in po njem.

## ZAHVALA

Avtorici se zahvaljujeta mentorju prof. dr. Igorju Zupanu, dr. med., za možnost opravljanja raziskovalnega dela ter za strokovno pomoč pri pisanju članka.

## LITERATURA

1. Harrington RA, Califf RM. Late ischemic events after clopidogrel cessation following drug – eluting stent. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2592–5.
2. Jaffe R, Strauss BH. Late and very late thrombosis of drug – eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1192–7.
3. Erbel R, Heusch G. Coronary microembolization. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 22–4.
4. Bentzon JF, Falk E. Coronary plaques calling for action – why, where and how many? *Eur Heart J Supplements* 2001; 3: 13–19.



5. Alpert JS, Thygesen K. The joint European society of cardiology/American college of cardiology committee. Myocardial infarction redefined – a consensus document of the joint European society of cardiology/American college of cardiology committee for redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1502–13.
6. Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. *Interna medicina*. 3. izdaja. Ljubljana: Littera Picta; 2005.
7. Topol EJ. *Acute coronary syndromes*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Marcel Dekker; 2001..
8. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE. A randomized comparison of a sirolimus – eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773–80.
9. Moses JW, Leon MB, Popma JJ. Sirolimus – eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315–23.
10. Stone GW, Ellis SG, Cox DA. A polymer – based, paclitaxel – eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 221–31.
11. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M. The Canadian study of the sirolimus – eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1110–5.
12. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH. Sirolimus – eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double – blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1093–9.
13. Stone GW, Ellis SG, Cannon L. Comparison of a polymer – based paclitaxel – eluting stent with a bare-metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 1215–23.
14. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G. Clinical efficacy of polymer – based paclitaxel – eluting stents in the treatment of the complex long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial. *Circulation* 2005; 112: 3306–13.
15. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ. Randomised, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine – encapsulated stent for treatment for native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the Endeavor II trial. *Circulation* 2006; 114: 798–806.
16. Serruys PW, Kutryk MJB, Ong ATL. Coronary – artery stents. *N Engl J Med* 2006; 354: 483–95.
17. Kim YH, Park SW, Lee SW, et al. Sirolimus – eluting stent versus paclitaxel – eluting stent for patients with long coronary artery disease. *Circulation* 2006; 114: 2148–53.
18. Kandzari DE, Leon MB, Popma JJ, et al. Comparison of zotarolimus – eluting and sirolimus – eluting stents in patients with native coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2240–7.
19. Kaul S, Shah PK, Diamond GA. As time goes by. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 128–37.
20. Tunk R, Kaul S, Diamond GA, et al. Narrative review: drug – eluting stents for the management of restenosis: a critical appraisal of the evidence. *Ann Intern Med* 2006; 144: 913–9.
21. Pfisterer M, Brunner-LaRocca HP, Buser PT, et al. BASKET – LATE Investigators. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug – eluting stents: an observational study of drug – eluting versus bare – metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2584–91.
22. Schampaert E, Moses JW, Schofer J, et al. Sirolimus – eluting stents at two years: a polled analysis of SIRIUS, E-SIRIUS, and C-SIRIUS with emphasis on late revascularizations and stent thromboses. *Am J Cardiol* 2006; 98: 36–41.
23. Chen MS, John JM, Chew DP, et al. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J* 2006; 151: 1260–4.
24. Jensen LO, Maeng M, Kaltoft A, et al. Stent thrombosis, myocardial infarction and death after drug – eluting and bare – metal stent coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 463–70.
25. Carrié D, Lhermusier T, Hmem M, et al. Clinical and angiographic outcome of paclitaxel – eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery bifurcation narrowing. *Eurointerv* 2006; 1: 396–402.
26. Moreno R, Fernandez C, Sanchez – Recalde A, et al. Clinical impact of in – stent late loss after drug – eluting coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2007; 28: 1583–91.
27. Pasceri V, Patti G, Speciale G, et al. Meta – analysis of clinical trials on use of drug – eluting stents for treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2007; 153: 749–54.
28. Kastrati A, Schömig A. Drug – eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 146–8.

Prispelo 20. 5. 2008



**NOLPAZA®**  
pantoprazol



**Lanzul®**  
lansoprazol



**ULTOP®**  
omeprazol

**NOLPAZA®** pantoprazol  
tablete, 20 mg, 40 mg

**ULTOP®** omeprazol  
kapsule, 10 mg, 20 mg in 40 mg  
prašek za raztopino za injiciranje in infundiranje, 40 mg

**LANZUL®** lansoprazol  
kapsule, 15 mg, 30 mg

## Izberite svobodo

**Indikacije** Zdravljenje refluksne bolezni požiralnika ter spremljajočih simptomov, zdravljenje refluksnega ezofagitisa, preprečevanje ponovitve refluksnega ezofagitisa, zdravljenje razjede na želodcu in na dvanajstniku, odstranitev bakterije *Helicobacter pylori*, preprečevanje razjed na želodcu in dvanajstniku, ki jih povzročajo neselektivna nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR) pri bolnikih z velikim tveganjem, ki se morajo stalno zdraviti z neselektivnimi NSAR, zdravljenje Zollinger-Elisonovega sindroma in drugih stanj s povečanim izločanjem želodčne kisline. **Odmerjanje** Običajni odmerek pantoprazola je 20 mg do 40 mg enkrat na dan. **Opozorilo** Pri bolnikih z zelo zmanjšanim jetrnim delovanjem dnevni odmerek ne sme preseči 20 mg pantoprazola. Pri starejših bolnikih in pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem dnevni odmerek pantoprazola ne sme preseči 40 mg. Izjema je kombinirano zdravljenje za odstranitev bakterije *H. pylori*, ko starejši bolniki en teden jemljejo običajni odmerek pantoprazola (2-krat po 40 mg na dan). **Splošna navodila** Tableta Nolpaza se ne sme žvečiti ali zdrobiti. **Kontraindikacije** Preobčutljivost za pantoprazol ali katerokoli pomožno snov. Bolniki z zelo zmanjšanim jetrnim ali ledvičnim delovanjem ne smejo jemati tablet Nolpaza 40 mg v kombinaciji z antibiotiki pri odstranitvi bakterije *H. pylori*. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Pantoprazol lahko zmanjša absorpcijo zdravil, ki se absorbirajo v kislem okolju. **Uporaba med nosečnostjo in dojenjem** Klinične izkušnje pri nosečnicah so omejene. Zdravilo lahko uporabljamo samo, če je korist za mater večja od morebitne nevarnosti za plod ali dojenčka. **Neželeni učinki** Bolečine v trebuhu, driska, zaprtje, vetrovi in glavobol. Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti. **Oprema** 14 gastrorezičnih tablet po 40 mg pantoprazola. 28 gastrorezičnih tablet po 20 mg ali 40 mg pantoprazola. **Način izdajanja zdravila** Samo na zdravniški recept. **Imetnik dovoljenja za promet** SALLUS, Ljubljana, d. d., Mažera-Spasičeva ulica 10, 1000 Ljubljana, Slovenija. **Datum priprave besedila** Marec 2009.

## Tradicija vrhunske kakovosti

**Indikacije** Odstranitev bakterije *Helicobacter pylori*, razjeda na dvanajstniku, preprečevanje ponovitve razjede na dvanajstniku, želodčna razjeda, neulcusna dispepsija, razjeda na dvanajstniku ali želodcu, ki so jo povzročila nesteroidna protivnetna zdravila, preprečevanje ponovitve razjede na dvanajstniku ali želodcu in dispeptičnih simptomov, ki jih povzročajo nesteroidna protivnetna zdravila, refluksna bolezen požiralnika, dolgotrajno vzdrževalno zdravljenje za preprečevanje ponovitve refluksne bolezni požiralnika, Zollinger-Elisonov sindrom in druga stanja s povečanim izločanjem želodčne kisline. **Odmerjanje in način uporabe** Običajni odmerek za odrasle je 1 kapsula Ultopa (20 mg) ali 1 kapsula Ultopa S (10 mg) enkrat na dan pred zajtrkom. Otroci, starejši od 2 let, naj jemljejo od 0,7 do 1,4 mg omeprazola na kg telesne mase na dan, vendar ne več kot 40 mg na dan. Infuzijska raztopina Ultopa se običajno daje enkrat na dan po 40 mg. **Kontraindikacije** Preobčutljivost za omeprazol ali druge sestavine zdravila. **Uporaba med nosečnostjo in dojenjem** Jemanje je indicirano v primerih, ko pričakovana korist za mater opravičuje morebitno tveganje za plod. Med zdravljenjem odsvetujemo dojenje. **Neželeni učinki** Ob kratkotrajnem jemanju Ultopa in Ultopa S se redko pojavijo neželeni učinki, ki so navadno blagi in prehodni. Najpogostejši so na začetku zdravljenja. Med dolgotrajnim zdravljenjem se njihova pogostost zmanjša in je podobna kot pri ranitidinu. **Oprema** Ultop: 14 in 28 kapsul po 20 mg; 14 in 28 kapsul po 40 mg; 1 viala s 40 mg praška za raztopino za injiciranje in infundiranje; Ultop S: 28 kapsul po 10 mg. **Način izdajanja zdravila** Samo na zdravniški recept. **Datum priprave besedila** Marec 2009.

## Hitro, varno, zanesljivo

**Indikacije** Zdravljenje razjede na dvanajstniku, benigne želodčne razjede, razjede na dvanajstniku ali v želodcu zaradi jemanja nesteroidnih protivnetnih zdravil, preprečevanje ponovitve razjed in erozij v želodcu in na dvanajstniku ter dispeptičnih simptomov zaradi jemanja nesteroidnih protivnetnih zdravil, preprečevanje bakterije *Helicobacter pylori*, zdravljenje Zollinger-Elisonovega sindroma in drugih stanj s povečanim izločanjem želodčne kisline. **Odmerjanje in način uporabe** Običajni odmerek lansoprazola je 15 mg do 30 mg enkrat na dan. **Kontraindikacije** Preobčutljivost za lansoprazol ali katerokoli pomožno snov. **Uporaba med nosečnostjo in dojenjem** Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost. Lansoprazol se izloča v mleku, zato med zdravljenjem odsvetujemo dojenje. **Neželeni učinki** Neželeni učinki lansoprazola so praviloma blagi in prehodni. Možni so driska, slabost, zaprtje, glavobol, kožni izpuščaji, utrujenost in drugi. **Oprema** Lanzul: 14 kapsul po 30 mg, Lanzul S: 28 kapsul po 15 mg. **Način izdajanja zdravila** Samo na zdravniški recept. **Datum priprave besedila** Marec 2009.

Samo za strokovno javnost. Pred predpisovanjem prebrajte celoten povzete glavni značilnosti zdravila. Objavljen je tudi na [www.krka.si](http://www.krka.si).

Vida Vrečar<sup>1</sup>

# Predpisovanje antibiotikov v slovenskih zdravstvenih regijah in vzroki razlik v predpisovanju

*Antibiotic Prescribing in Slovene Health Regions and Reasons for Differences in the Number of Prescriptions*

---

## IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** antibiotiki, poraba, penicilin, makrolidi, trimetoprim-sulfametoksazol, kinoloni, zdravstvene regije, bolezni dihal, odsotnost z dela

Retrospektivna raziskava je skušala ugotoviti razlike v porabi antibiotikov v slovenskih zdravstvenih regijah v obdobju 2000–2006 in poiskati demografske, ekonomske, socialne ter druge dejavnike, ki bi pojasnili te razlike. Najvišja povprečna poraba antibiotikov je bila v ravenski in mariborski regiji in najnižja v novogoriški ter koprski regiji. Pri celotni populaciji so zdravniki najpogosteje predpisovali peniciline, sledijo makrolidi z linkozamidi. Pri otrocih za tem sledijo cefalosporini in trimetoprim-sulfametoksazol, pri odraslih pa trimetoprim-sulfametoksazol in kinoloni. Med porabo antibiotikov in dejavnikov za le-to za celotno populacijo nismo ugotovili nobene visoke povezave. Pri otroški populaciji smo ugotovili visoko povezavo samo za leto 2001, in sicer med porabo in ugotovljenimi boleznimi dihal, ki pa je statistično neznačilna. Visoke povezave pri populaciji nad 15 let smo ugotovili med porabo in trajanjem odsotnosti z dela za vsa opazovana leta. Med leti 2002 in 2005 je bila visoka negativna povezava med porabo in prebivalstvom, starim nad 65 let, v letu 2002 pa smo ugotovili visoko povezavo med porabo in deležem starih med 20 in 44 let. Rezultati predstavljajo osnovo za načrtovanje nadaljnje strategije zmanjševanja porabe.

---

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** antibiotics, usage, penicillin, macrolides, co-trimoxazole, quinolones, health regions, diseases of respiratory tract, work absence

The aim of our retrospective study was to determine antibiotic usage in Slovenian health regions during the period of 2000–2006 and to find demographical, economical, social and other factors that would explain the differences in usage. In our retrospective study we analysed antibacterial agent usage for systemic treatment in all of the Slovenian health regions in the whole population as well as separately in both child and adult populations. During the period between 2000–2006 the average use of antibiotics was the highest in the regions of Ravne and Maribor and the lowest in the regions of Nova Gorica and Koper. In the whole population study penicillins were prescribed the most, followed by macrolides and lincozamides. In children the third most prescribed were cephalosporins followed by co-trimoxazole. In the adult population the third most prescribed was co-trimoxazole followed by quinolones. There were no correlating factors found in the whole population study. In children the number of respiratory tract infections was the only correlating factor found with regard to consumption in 2001. In those over fifteen years of age antibiotic usage was highly correlated to the duration of work absence. In those over 65 years there was highly negative correlation with regard to work absence during the years 2002–2005. A high correlations was also found in those aged 20–44 in the year 2002. The results represent a base for further measures in the field of appropriate antibiotic use.

---

<sup>1</sup> Vida Vrečar, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1104 Ljubljana.

## UVOD

Antibiotiki so učinkovine, ki v razredčeni obliki zavirajo rast ali razgradijo bakterije in druge mikroorganizme. Nekatere antibiotike, ki jih imenujemo tudi antibiotiki v ožjem pomenu besede, izločajo mikroorganizmi, drugi, imenovani kemoterapevtiki, so sintetizirani umetno. V našem prispevku enačimo antibiotike s protibakterijskimi učinkovinami.

Raziskave kažejo, da je 80–90 % antibiotikov predpisanih bolnikom izven bolnišnic, preostanek pa v bolnišnicah. V 20–50 % primerov je raba antibiotikov vprašljiva (1). Posledice neupravičene in nepravilne rabe antibiotikov so pojav odpornih mikroorganizmov, povečujejo se stranski učinki na protimikrobna zdravila in stroški zdravljenja. Sevi, odporni na antibiotike, ogrožajo njihovo učinkovitost. Večjo porabo namreč spremlja večja odpornost mikroorganizmov. Zaradi razvoja odpornosti mikroorganizmov uporabljamo vedno več antibiotikov mlajših generacij, ki so običajno dražji, vendar mikroorganizmi postajajo odporni tudi na le-te. Druga neprijetna posledica, ki jo prinaša nepotrebna raba antibiotikov, so stranski učinki, ki so posebej nevarni pri starostnikih in otrocih v razvojni dobi. Nikakor pa ne smemo spregledati tudi povečanih stroškov zdravljenja.

Evropska komisija je leta 2001 ustanovila projekt ESAC (angl. *European Surveillance of Antimicrobial Consumption*), da bi z njim ugotovila stanje in pridobila primerljive podatke o porabi zdravil v celotnem evropskem prostoru. Ta projekt uporablja standardiziran sistem in metodologijo zbiranja podatkov. Zbrani podatki bi lahko služili kot sredstvo za ocenjevanje javnozdravstvenih strategij in kot vodilo za primernejše predpisovanje antibiotikov (2). V ta projekt je vključena tudi Slovenija (3, 4).

### Pregled porabe antibiotikov po svetu

#### Stanje v Evropi

Projekt ESAC ni prvi poskus zbiranja podatkov o porabi antibiotikov, saj so pred njim že poročali Cars in sodelavci (2). Pri delu so se le-ti srečevali z mnogimi metodološkimi težavami in prišli do zaključka, da potrebujejo

usklajeno metodologijo. Odločili so se za izražanje porabe po anatomski terapevtski klasifikaciji zdravil ATC (angl. *Anatomic Therapeutic Classification*). Porabo so izražali v definirani dnevni dozi (DDD) na 1000 prebivalcev na dan (angl. *DDD/1000 inhabitants per day – DID*).

Prvi poskus zbiranja podatkov projekta ESAC se je osredotočil na podatke ambulantne in bolnišnične porabe protibakterijskih učinkovin v Evropi med letoma 1997 in 2003. Za leto 2002 je podatke prispevalo 24 evropskih držav, za šestletno obdobje 18 držav, za sedemletno obdobje pa 14 držav (3, 5).

V Evropi je bila srednja poraba antibiotikov 20 DDD/1000 prebivalcev na dan. Največ antibiotikov se je predpisalo leta 1999. Kasneje se je poraba znižala (3). Raziskava je pokazala stalno povečevanje rabe antibiotikov v Grčiji, na Hrvaškem, Irskem, Portugalskem in Danskem. Začetnemu zmanjševanju je sledilo ponovno povečanje porabe v Veliki Britaniji in Španiji, začetnemu povečevanju pa je sledilo zmanjševanje potrošnje v Belgiji, Franciji, Sloveniji, na Češkem, Madžarskem, Švedskem in Poljskem (3). V Grčiji, Franciji, Luksemburgu in na Portugalskem je bila celokupna poraba več kot 25 DDD/1000 prebivalcev na dan, v manjšem številu držav, kot so skandinavske in baltičske države, Velika Britanija, Nizozemska, Nemčija in Avstrija, pa je bila poraba pod 15 DDD/1000 prebivalcev na dan. Struktura porabe je bila v šestih letih opazovanja približno enaka. V letu 2003 so bili najpogosteje predpisovani antibiotiki penicilini, sledijo tetraciklini, makrolidi, cefalosporini, kinoloni in sulfonamidi (6).

Opazne so bile tudi geografske razlike med državami. Države, ki so na severu Evrope, so imele nizko porabo antibiotikov, države na jugu pa visoko, medtem ko je bila poraba zmerna v državah vzhodne Evrope (5).

Poleg razlik v sami porabi so bile opazne tudi razlike glede na letne čase. Tako se je poraba v državah na severu (Norveška, Švedska, Danska, Finska, Irsko, Velika Britanija, Nizozemska, Nemčija in Avstrija) med zimo povečala za 23 %, v državah na jugu (Portugalska, Španija, Italija, Grčija, Francija, Belgija in Luksemburg), kjer je poraba že tako visoka, pa za 38 %. Države na vzhodu (Esto-

nija, Latvija, Poljska, Češka, Slovaška, Slovenija, Madžarska in Hrvaška) so imele v zimskih mesecih porabo povečano za 42 % (5).

Razlike obstajajo tudi v pogostosti odporosti bakterij. Odpornost bakterij je izjemno visoka v južni in vzhodni Evropi, medtem ko je v severnih državah odpornost nižja (6).

Med razloge za različno porabo antibiotikov avtorji navajajo razlike v incidenci okužb, kulturne in socialne razlike, poznavanje antibiotikov s strani prebivalstva, dostopnost do zdravil, farmacevtski trg in zdravstveni sistem. Na mnoge izmed naštetih dejavnikov je možno vplivati z izobraževalnimi aktivnostmi ali pa s predpisi, ki uravnavajo predpisovanje (3).

### **Primerjava porabe antibiotikov v Združenih državah Amerike in v Evropi**

V letu 2004 so Goossens in sodelavci primerjali porabo antibiotikov v ZDA in v Evropi. Ugotovili so, da je poraba v ZDA v povprečju višja kot v Evropi. Le tri evropske države (Grčija, Francija in Italija) porabijo več antibiotikov kot ZDA. V letu 2004 so v ZDA uporabljali 81 različnih protimikrobnih učinkovin, v 27 evropskih državah pa 153. V strukturi porabe antibiotikov vidimo, da je v ZDA zelo visoka poraba tetraciklinov, makrolidov in fluorokinolonov. V ZDA porabijo več azitromicina in levofloksacina kot v katerikoli evropski državi (4). Razlogov za različno predpisovanje je več, med pomembnejše pa zagotovo spadata trženje in različni zdravstveni sistemi.

Razlike v porabi antibiotikov pa se ne kažejo le ob primerjavi evropskih držav med seboj, temveč so opazne tudi znotraj številnih držav (7–10).

### **Stanje v Švici**

V Švici so v letu 2002 zabeležili najnižjo porabo antibiotikov v Evropi (7). Nizka poraba je ostala tudi med letoma 2003 in 2004. Posebnost v strukturi porabe je zelo velik delež porabe kinolonov, saj je poraba le-teh znašala kar 20,1 % celokupne rabe vseh antibiotikov, kar je več kot v drugih evropskih državah, kjer znaša poraba kinolonov 7,3 %. Poleg tega v Švici opažajo razlike porabe antibiotikov med posameznimi kantoni. Najvišjo porabo imajo kantoni, ki ležijo na jugozahodu Švice

(npr. Ženeva in Vaud), najnižjo pa kantoni, ki so na severovzhodu (npr. Thurgau, Schaffhausen in Zurich). Med razloge za razlike navajajo socialni status, stopnjo izobrazbe, število zdravnikov in različen odstotek starejših nad 65 let (7).

### **Stanje na Madžarskem**

Tudi na Madžarskem so med posameznimi regijami ugotovili razlike v porabi antibiotikov. V obdobju 1996–2004 je bila razlika med najvišjo in najnižjo porabo kar 1,5-kratna. Razlike se v 8-letnem obdobju niso spreminjale. Tudi razdelitev glede na porabo se v tem obdobju ni spreminjala. Največje medregionalne razlike so bile v porabi penicilinov s širokim spektrom in cefalosporinov prve in tretje generacije (8). Ugotovili so visoko porabo le-teh na vzhodu in nizko na zahodu države, kar je v nasprotju z ostalo Evropo, kjer opažajo najvišjo porabo na jugu in najnižjo na severu (3).

Med pomembnimi vzroki za različno porabo naštevajo dostopnost do izbranih zdravil v javnem zdravstvenem sistemu in število oseb, ki redno prejemajo socialno podporo. Ni pa popolnoma jasno, ali to pomeni, da imajo prebivalci, ki prejemajo podporo, slabše zdravstveno stanje in posledično več okužb. Raziskovali so še druge vzroke, kot so starost populacije, prevalenco cepljenja, bruto domači proizvod, bruto mesečni dohodek, vendar statično pomembnih povezav niso ugotovili (8).

### **Stanje v Nemčiji**

Leta 2003 so v Nemčiji povprečno porabili 13,6 DID. Razpon predpisanih antibiotikov je bil od 9,2 DID (Brandenburg) do 17,9 DID (Pfalz). Opazen je vzorec razporeditve dežel z nizko porabo na vzhodu in jugu, medtem ko so dežele z visoko porabo na zahodu, ob meji z Luksemburgom, Francijo in Belgijo (9). Največkrat uporabljeni so bili penicilini, vendar niso bili povsod predpisani enako pogosto. Pogosteje so bili predpisani v vzhodnih deželah in redkeje v zahodnih. Druga najpogosteje predpisana zdravila so bili tetraciklini, ki pa so bili predpisovani bolj homogeno (9). Prave in utemeljene razloge za razlike v predpisovanju je potrebno še poiskati (9).

### Stanje v Španiji

Španija spada med države z visoko in nehomogeno porabo antibiotikov. Od začetka raziskave ESAC leta 1997 pa do leta 2001 je bil opazen trend zmanjševanja porabe, ki pa se je leta 2001 obrnil v povečevanje porabe v letu, ki je sledilo (3). Pri vrednotenju podatkov o porabi je potrebno upoštevati, da nekateri raziskovalci menijo, da je le dve tretjini antibiotikov v španskih gospodinjstvih predpisanih s strani zdravnika, eno tretjino antibiotikov pa dobijo prebivalci v lekarni brez recepta (6). Opravili so več raziskav, ki so zajemale celotno državo kot tudi manjše geografske enote. Izkazalo se je, da starostna sestava nima velikega vpliva na porabo antibiotikov, medtem ko je bila celokupna poraba v urbanih regijah večja kot v ruralnih. Večja je bila tudi poraba antibiotikov v hladnejših krajih, kjer so bile pogostejše okužbe spodnjih dihal (10).

### Stanje v Sloveniji

V primerjavi z drugimi evropskimi državami je ambulantna poraba antibiotikov v Sloveniji zmerna (1, 4, 6). V letu 2005 smo opazili razlike predvsem v predpisovanju antibiotikov med slovenskimi zdravstvenimi regijami. Najnižja poraba pri otrocih (0–14 let), izražena v številu predpisanih receptov na 1000 prebivalcev/dan, je bila v kranjski (KR), novogoriški (NG) in ljubljanski (LJ) regiji, najvišja pa v mariborski (MB), ravenski (RA) in murskosoboški regiji (MS) (12). Odraslim bolnikom (nad 15 let) so zdravniki predpisali največ antibiotikov v ravenski, murskosoboški in celjski regiji (CE) ter najmanj v istih regijah kot pri otrocih. Podrobnejša analiza porabe, izražena v DDD/1000 prebivalcev na dan, je pokazala najnižjo porabo v novogoriški (12,76 DDD/1000 prebivalcev na dan) in najvišjo v mariborski regiji (21,74 DDD/1000 prebivalcev na dan). Otrokom so zdravniki največkrat predpisali peniciline (8,95–15,10 DDD/1000 otrok na dan), sledijo makrolidi in lincosamidi (1,95–3,04), cefalosporini (0,87–3,14), sulfonamidi in trimetoprim (0,41–1,07), tetraciklini (0,05–0,21), kinoloni (0,00–0,03) in aminoglikozidi (0,00–0,06) (11).

### Vzroki različnega regionalnega predpisovanja antibiotikov

Celokupna poraba antibiotikov je v Evropi različna. Skupno prizadevanje vseh držav je, da se zmanjša poraba antibiotikov in s tem tudi odpornost bakterij nanje. Med iskanjem vzrokov za različno celokupno rabo in strukturo rabe antibiotikov po Evropi so se osredotočili na statistične povezave med številnimi dejavniki. Iskali so povezave z demografskimi dejavniki (gostoto populacije, odstotkom starejših oseb, odstotkom populacije pod 20 let, odstotkom tujcev, odstotkom ljudi z nižjo izobrazbo (brez neobvezne), številom oseb na 100 sob, odstotkom domov z kopalnico), ekonomskimi dejavniki (prihodkom na družino ali prebivalca, bruto domačim proizvodom, odstotkom nezaposlenosti, odstotkom ljudi pod pragom revščine, številom oseb, ki redno prejemajo socialno podporo na 10.000 prebivalcev), zdravstvenimi dejavniki (številom bolniških postelj na prebivalstvo, številom bolnišničnih obravnav na populacijo, številom zdravnikov na populacijo, številom lekarn, gostoto lekarn, ceno dnevne doze protimikrobnega zdravila, incidenco okužb s kampilobaktrom, incidenco respiratornih okužb, prevalenco obstruktivne pljučne bolezni, prevalenco diabetesa, prevalenco malignih neoplazem, odstotkom otrok izključno dojenih 6 mesecev od rojstva, odstotkom vsaj delno dojenih otrok do šestega meseca, prevalenco cepljenja proti influenci, mortaliteto, številom oseb, ki imajo prost dostop do izbranih zdravil iz javnega zdravstvenega sistema brez količinskih omejitev na 10.000 prebivalcev, številom oseb na enega zdravnika, letnim številom obiskov in domačih obiskov na zdravnika (7–10)).

Kako zagotoviti učinkovito zmanjševanje porabe oz. povečati njeno smotrnost je kompleksno vprašanje, na katerega ni preprostih odgovorov, kajti tudi dejavniki, ki vplivajo na vzorce porabe, so zelo raznoliki že med samimi regijami posamezne države, ta vzorec pa se prenaša tudi na celotno Evropo. Regionalne razlike opazamo tudi v Sloveniji, ki je sicer majhna država, vendar je kljub temu opazna velika razlika v porabi protimikrobnih zdravil pri otrocih glede na to, iz katere zdravstvene regije prihajajo (12).



## NAMEN IN HIPOTEZA

Cilj raziskave je bil pridobiti in urediti podatke o porabi antibiotikov ter poiskati statistične povezave med različnimi dejavniki (ekonomskimi, socialnimi in demografskimi) in porabo antibiotikov po posamezni regiji v Sloveniji. Delovni hipotezi sta sledeči: prvič, da obstaja poseben vzorec porabe po regijah v Sloveniji, in drugič, da obstajajo različni dejavniki, ki imajo določen vpliv na porabo antibiotikov po regijah Slovenije.

## METODE

V retrospektivni raziskavi smo pridobili in uredili podatke o porabi po regijah ter statistično primerjali porabo antibiotikov v zdravstvenih regijah v Sloveniji z izbranimi parametri.

### Podatki o porabi protimikrobnih zdravil v Sloveniji

V Sloveniji zbiramo podatke o porabi zdravil, vključno s porabo protimikrobnih zdravil, zdravil izdanih na recept in podatke o porabi protimikrobnih zdravil v bolnišnicah v sklopu projekta ESAC. Podatke o ambulantni rabi vseh zdravil, vključno s protimikrobnimi učinkovinami, zbirata redno tudi Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije in Zavod za zdravstveno zavarovanje Republike Slovenije (13, 14). Pri prikazovanju podatkov o porabi zdravil uporabljamo anatomsko terapevtsko klasifikacijo (ATC) in definirano dnevno dozo (DDD). ATC deli zdravila v različne skupine glede na mesto delovanja, terapevtske in kemijske značilnosti. Zdravila so razvrščena v 14 glavnih skupin. DDD je povprečen odmerek, ki se uporablja pri odraslem bolniku za glavno indikacijo zdravila. DDD se lahko razlikuje od dejansko predpisanega dnevnega odmerka. To velja posebno za otroke, saj so pri njih odmerki praviloma manjši.

Za namen raziskave smo zbrali podatke o porabi protibakterijskih učinkovin v devetih zdravstvenih regijah v Sloveniji (Celje, Kranj, Koper, Ljubljana, Maribor, Murska Sobota, Novo mesto, Nova Gorica in Ravne na Koroškem) za obdobje 2000–2006. Podatke o številu porabljenih škatel ali komadov nam je posredoval Inštitut za varovanje zdravja (gospa Silva Čad Pečar), ki sodeluje

v sklopu projekta ESAC. Porabo smo izrazili v DDD/1000 prebivalcev na dan in jo posebej izračunali za otroke, stare 0–14 let in starejše.

### Dejavniki, ki lahko vplivajo na porabo protimikrobnih zdravil

Podatke o možnih razlogih za različno ambulantno predpisovanje antibiotikov smo iskali v statističnih bazah Inštituta za varovanje zdravja Republike Slovenije, Statističnega urada Republike Slovenije in Zdravniške zbornice (podatke so nam poslali) (15, 16).

Sestavili smo anketni list s sledečimi dejavniki.

#### DEMOGRAFSKI DEJAVNIKI

1. gostota poselitve
2. odstotek starejših  $\geq 65$  let
3. odstotek otrok  $< 15$  let
4. stopnja onesnaženosti zraka in vode

#### EKONOMSKI DEJAVNIKI

5. povprečni dohodek
6. odstotek zaposlenih
7. odstotek nezaposlenih
8. m<sup>2</sup> stanovanja na prebivalca

#### SOCIALNI DEJAVNIKI

9. število bolniških postelj na prebivalca
10. število zdravnikov
11. število lekarn
12. incidenca okužb dihal in okužb kože
13. prevalenca KOPB, prevalenca diabetesa, prevalenca malignih neoplazem
14. odstotek dojenih otrok
15. povprečno trajanje dojenja
16. odstotek cepljenih proti gripi
17. odstotek cepljenih proti pnevmokokni pljučnici
18. starost zdravnikov
19. odstotek otrok v vrtcih
20. povprečna starost otrok ob vstopu v vrtec
21. število otrok na družino na regijo
22. odstotek ljudi v domovih za ostarele
23. razmerje pediatrov proti splošnim zdravnikom
24. število receptov
25. število šolskih zdravnikov
26. število laboratorijev
27. odstotek kmetov

28. število obiskov enega pacienta pri zdravniku
29. število napotnic za laboratorijske preiskave
30. odstotek respiratornih okužb, poslanih v laboratorij
31. število pediatrov

#### DRUGI DEJAVNIKI

32. stopnja izobrazbe pacientov
33. dostop do interneta
34. stopnja industrializiranosti

Vseh zelenih podatkov nismo uspeli dobiti, saj nekaterih v statističnih bazah ni bilo. Tako na primer nismo dobili podatka o stopnji onesnaženosti zraka in vode, ker na Agenciji Republike Slovenije za okolje združenih podatkov o tem nimajo. Težave nam je povzročalo tudi dejstvo, da se je v preiskovanem obdobju spremenila sestava občin v zdravstvenih regijah.

Pridobljene podatke smo nato uredili v tabele glede na leto, iz katerega so izhajali. Tako razdeljene podatke glede na regijo in leto smo statistično primerjali s podatki o porabi antibiotikov, ki so bili zbrani za vse starostne skupine skupaj in vse skupine antibiotikov skupaj.

Kot statistično metodo pri oceni stopnje povezanosti med možnimi vzroki in skupno porabo antibiotikov smo izračunali korelacijski koeficient po Pearsonu (17). Treba je

poudariti, da je zaradi problema množičnih testiranj (znotraj let in za obdobje več let) potrebno vse statistične analize interpretirati zgolj na opisnem nivoju. Povezav s p – vrednostjo pod 0,05 torej ne smemo obravnavati kot statistično značilnih, kljub temu pa kažejo na najverjetnejše povezave.

## REZULTATI

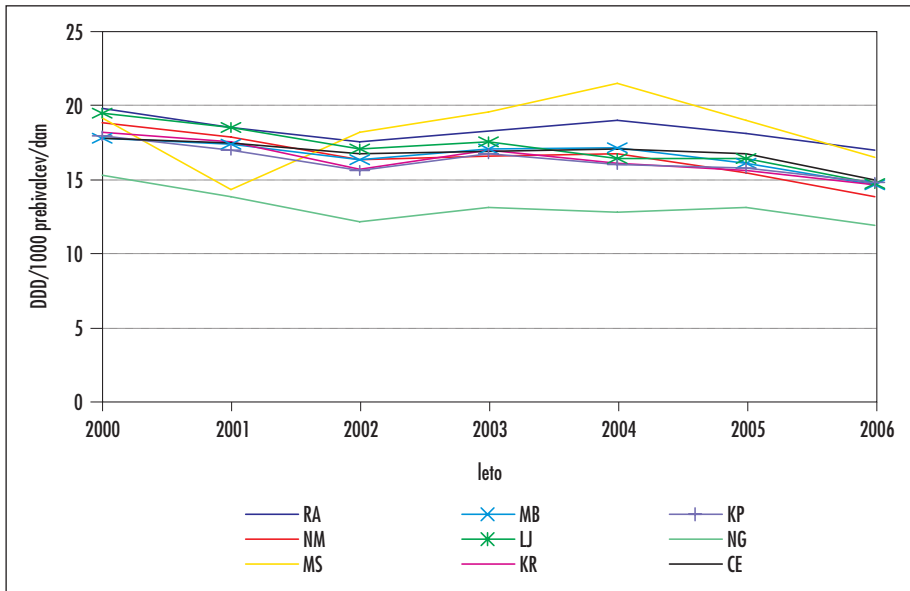
### Celokupna ambulantna poraba antibiotikov po regijah v Sloveniji

Regija Nova Gorica ima v celotnem opazovanem obdobju najmanjšo porabo antibiotikov, medtem ko se regiji z največjo porabo izmenjujeta (leta 2000, 2006 – Ravne in leta 2001, 2002, 2004, 2005 – Murska Sobota). Opazen je torej vzorec visoke porabe na severovzhodu in nizke na jugozahodu (tabela 1, slika 1).

Poraba se je v vseh zdravstvenih regijah z leti zmanjševala. Najizrazitejše zmanjšanje je bilo zabeleženo v regiji Novo mesto, kjer je bila leta 2000 poraba 18,74 DDD na 1000 prebivalcev na dan, leta 2006 pa 13,77 DDD na 1000 prebivalcev na dan. Poraba antibiotikov je najmanj padla v regiji Murska Sobota, kjer je bila leta 2000 19,04 DDD na 1000 prebivalcev na dan, leta 2006 pa 16,46 DDD na 1000 prebivalcev na dan (tabela 1, slika 1).

Tabela 1. Celokupna ambulantna poraba antibiotikov vsega prebivalstva po regijah v obdobju 2000–2006 v Sloveniji. Poraba je izražena v definirani dnevni dozi na 1000 prebivalcev na dan (DDD/1000 preb./dan).

Regija	Leto	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Povprečje porabe
RA		19,71	18,43	17,50	18,20	18,91	18,03	16,91	18,24
MS		19,04	14,30	18,08	19,50	21,42	18,89	16,46	18,24
LJ		19,41	18,39	17,01	17,45	16,36	16,34	14,64	17,09
CE		17,70	17,35	16,67	16,80	16,96	16,67	14,93	16,73
MB		17,71	17,29	16,28	16,96	17,10	16,00	14,60	16,56
NM		18,74	17,76	16,25	16,49	16,68	15,39	13,77	16,44
KR		18,12	17,43	15,59	16,91	16,00	15,51	14,59	16,31
KP		17,87	16,88	15,57	16,63	15,94	15,74	14,77	16,2
NG		15,19	13,76	12,06	13,07	12,73	13,06	11,89	13,11



Slika 1. Celokupna poraba antibiotikov vsega prebivalstva po regijah v obdobju 2000–2006 v Sloveniji. Poraba je izražena v definirani dnevni dozi na 1000 prebivalcev na dan (DDD/1000 preb./dan).

### Celokupna poraba antibiotikov v Sloveniji pri otrocih (0–14 let) v obdobju 2000–2006

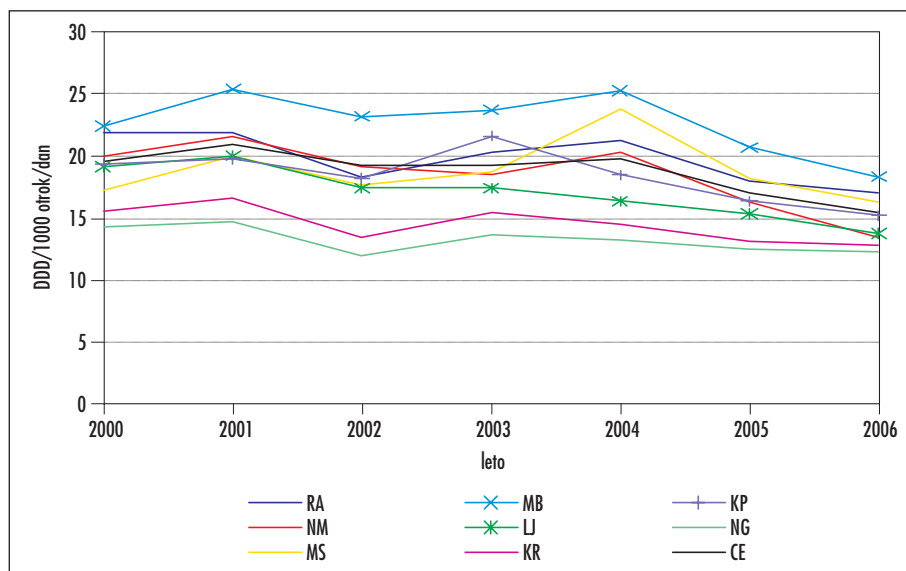
Pri otrocih (0–14 let) vidimo, da je poraba v vseh regijah večja od povprečne skupne porabe. Najvišja poraba je bila v zdravstvenih

regijah Maribor in Ravne (severovzhodna Slovenija), najnižja pa v Novi Gorici in Kranju (zahodna Slovenija). Opazimo tudi, da imajo regije z najnižjo porabo le-to v celotnem opazovanem obdobju, prav tako je mariborska regija skozi vsa leta po porabi na prvem mestu (tabela 2, slika 2).

Tabela 2. Celokupna poraba antibiotikov v Sloveniji pri otrocih (0–14 let) v obdobju 2000–2006. Poraba je izražena v definirani dnevni dozi na 1000 otrok na dan (DDD/1000 otrok/dan).

Regija	Leto	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Povprečje porabe
MB		22,44	25,35	23,16	23,73	25,30	20,69	18,32	22,71
RA		21,89	21,82	18,39	20,30	21,19	17,92	17,07	19,80
MS		17,32	20,00	17,67	18,67	23,78	18,26	16,20	18,84
CE		19,51	20,94	19,28	19,29	19,75	17,08	15,44	18,76
NM		19,99	21,57	19,12	18,43	20,25	16,25	13,47	18,44
KP		19,43	19,79	18,24	21,59	18,46	16,40	15,14	18,44
LJ		19,13	20,07	17,38	17,43	16,39	15,37	13,77	17,10
KR		15,64	16,69	13,52	15,48	14,60	13,16	12,82	14,56
NG		14,26	14,69	11,86	13,67	13,29	12,48	12,35	13,23





Slika 2. Celokupna poraba antibiotikov v Sloveniji pri otrocih (0–14 let) v obdobju 2000–2006. Poraba je izražena v definirani dnevni dozi na 1000 prebivalcev na dan (DDD/1000 preb./dan).

### Celokupna poraba antibiotikov (DDD/1000 preb./dan) v Sloveniji pri odraslih ( $\geq 15$ let) v obdobju 2000–2006

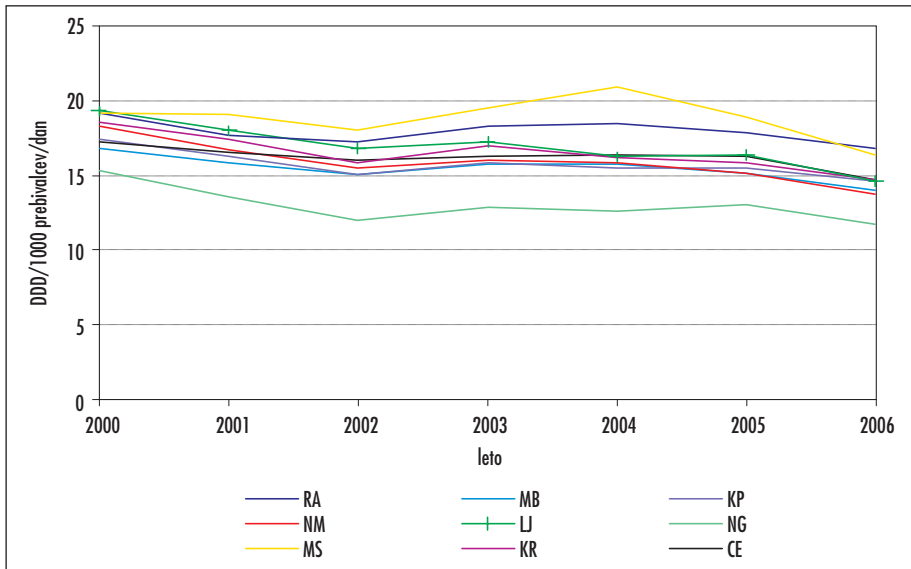
Pri odraslih ( $\geq 15$  let) je bila najvišja poraba v regijah Murska Sobota in Ravne, ki so na severovzhodu, najnižja pa v Novi Gorici (jugozahod Slovenije) in Mariboru (severovzhod Slovenije) (tabela 3, slika 3).

### Struktura ambulantne porabe antibiotikov po zdravstvenih regijah v Sloveniji v letih 2000 in 2006

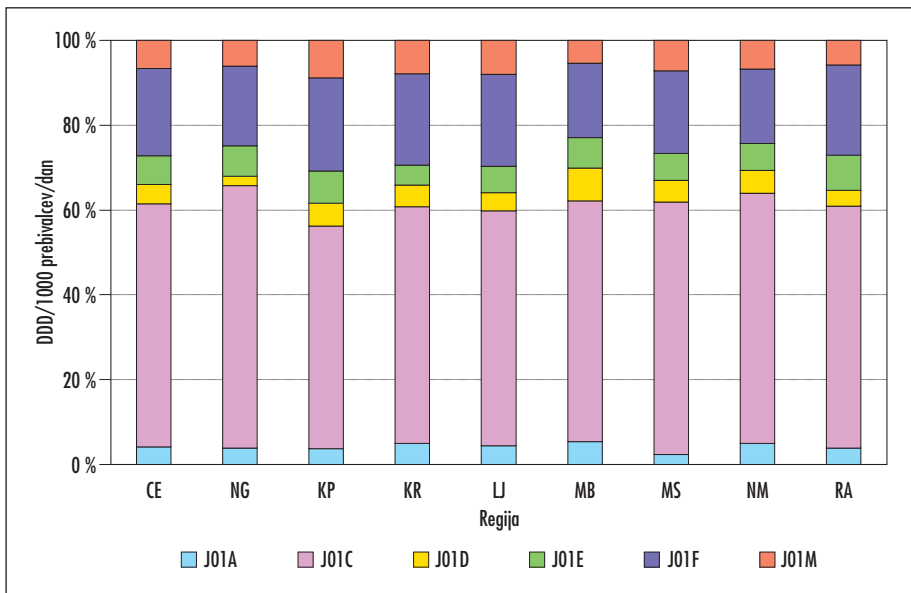
V letu 2000 so bili v vseh zdravstvenih regijah najpogosteje predpisovani penicilini (57,2% vseh antibiotikov). Druga najpogosteje predpisana je bila skupina, v katero sodijo makrolidi, linkozamidi in streptogramini

Tabela 3. Celokupna poraba antibiotikov v Sloveniji pri odraslih ( $\geq 15$  let) v obdobju 2000–2006. Poraba je izražena v definirani dnevni dozi na 1000 prebivalcev na dan (DDD/1000 preb./dan).

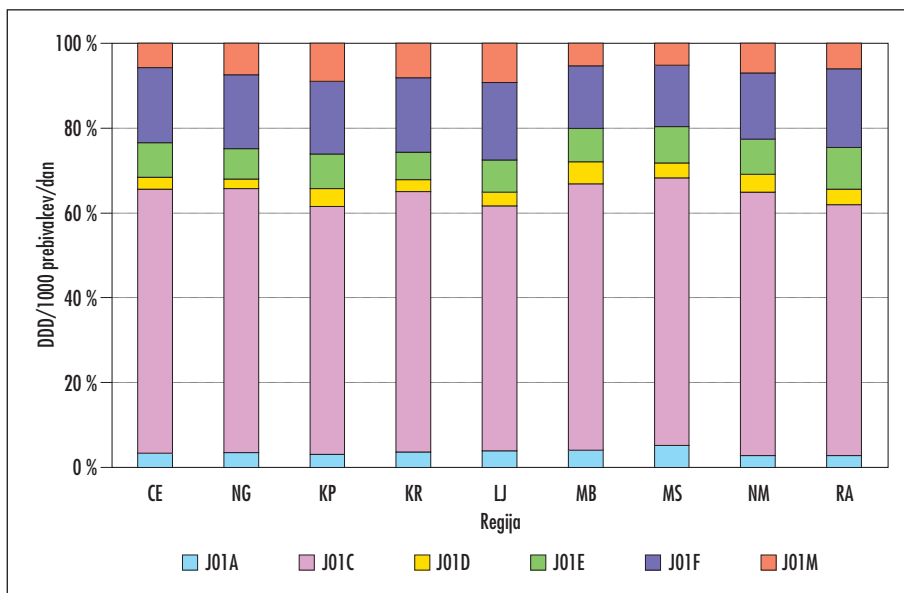
Regija	Leto	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Povprečje porabe
MS		19,34	19,18	18,15	19,64	21,09	18,99	16,51	18,99
RA		19,28	17,77	17,34	18,41	18,51	18,05	16,89	18,04
LJ		19,47	18,08	16,95	17,37	16,36	16,51	14,78	17,07
KR		18,62	17,57	15,99	17,18	16,25	15,93	14,90	16,63
CE		17,35	16,67	16,19	16,35	16,47	16,37	14,84	16,32
NM		18,47	16,85	15,65	16,11	15,99	15,23	13,82	16,02
KP		17,62	16,42	15,17	15,90	15,57	15,65	14,72	15,86
MB		16,89	15,92	15,14	15,87	15,81	15,27	14,03	15,56
NG		15,36	13,60	12,10	12,97	12,64	13,15	11,82	13,09



Slika 3. Celokupna poraba antibiotikov v Sloveniji pri odraslih ( $\geq 15$  let) v obdobju 2000–2006. Poraba je izražena v definirani dnevni dozi na 1000 prebivalcev na dan (DDD/1000 preb./dan).

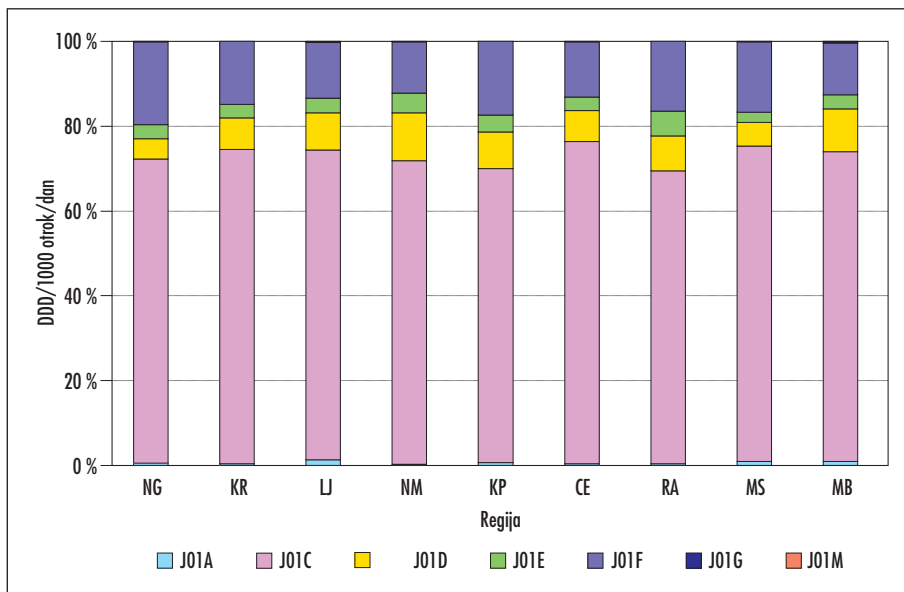


Slika 4. Struktura porabe antibiotikov celotnega prebivalstva v zdravstvenih regijah v Sloveniji v letu 2000. Poraba je izražena v definirani dnevni dozi na 1000 prebivalcev na dan (DDD/1000 preb./dan). Uporabljene kratice ATC: J01M – kinoloni, J01F – makrolidi, linkozamidi, streptogramini, J01E – sulfonamidi, trimetoprim, J01D – drugi betalaktami, J01C – betalaktamski antibiotiki, penicilini, J01A – tetraciklini.



Slika 5. Struktura porabe antibiotikov celotnega prebivalstva v zdravstvenih regijah v Sloveniji v letu 2006. Poraba je izražena v definirani dnevni dozi na 1000 prebivalcev na dan (DDD/1000 preb./dan). Uporabljene kratice ATC: J01M – kinoloni, J01F – makrolidi, linkozamidi, streptogramini, J01E – sulfonamidi, trimetoprim, J01D – drugi betalaktami, J01C – betalaktamski antibiotiki, penicilini, J01A – tetraciklini.

198



Slika 6. Struktura porabe antibiotikov pri otrocih (0–14) v zdravstvenih regijah v Sloveniji v letu 2005. Poraba je izražena v definirani dnevni dozi na 1000 otrok na dan (DDD/1000 otrok./dan). Uporabljene kratice ATC: J01M – kinoloni, J01F – makrolidi, linkozamidi, streptogramini, J01E – sulfonamidi, trimetoprim, J01D – drugi betalaktami, J01C – betalaktamski antibiotiki, penicilini, J01A – tetraciklini, J01G – aminoglikozidni antibiotiki.

(20,1% vseh prepisanih antibiotikov). Razlike med regijami so bile majhne (npr. Nova Gorica porabi 61,95% betalaktamov, Koper pa 52,55%) (slika 4).

Leta 2006 so v slovenskih zdravstvenih regijah predpisali 60,96% penicilinov glede na celokupno porabo antimikrobnih zdravil, sledijo jim s 16,84% makrolidi, linkozamidi in streptogramini. Podobno kot leta 2000 so bile tudi v letu 2006 regionalne razlike minimalne (slika 5).

### Struktura porabe antibiotikov pri otrocih (0-14) v Sloveniji v letu 2005

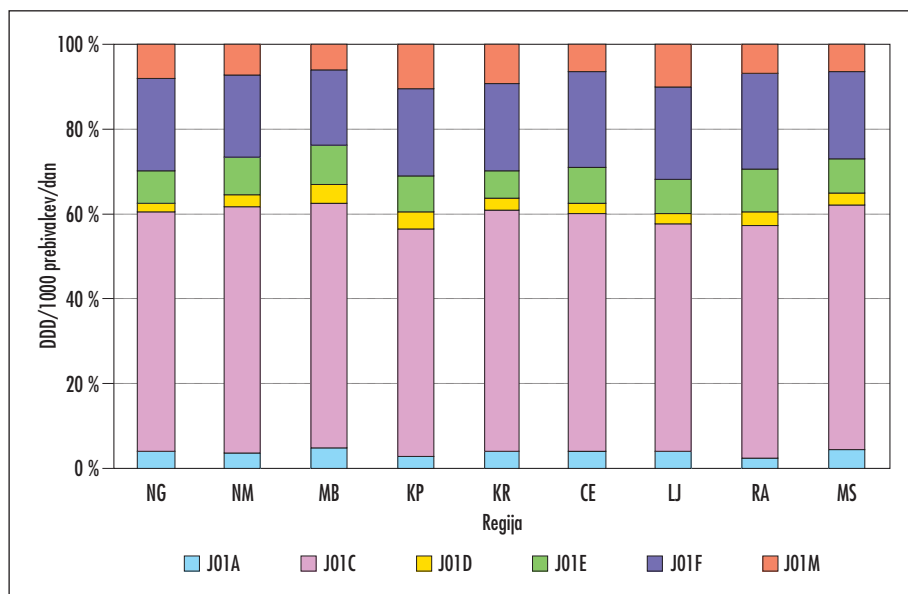
V letu 2005 so otrokom do 14. leta prav tako predpisali največ penicilinov (povprečno 72,44% celotne porabe), sledijo jim makrolidi in linkozamidi (povprečno 14,88% celotne porabe), najmanj je bilo predpisanih kinolonov (povprečno 0,06% celotne porabe) (slika 6).

### Struktura porabe antibiotikov pri odraslih ( $\geq 15$ let) v Sloveniji v letu 2005

Leta 2005 je bilo podobno kot leta 2001 predpisanih največ penicilinov, in sicer povprečno 55,98% celotne porabe antibiotikov. Le-tem sledijo makrolidi in linkozamidi s povprečno vrednostjo 20,77% celotne porabe. Najmanj predpisanih je bilo cefalosporinov iz skupine J01D (povprečno 3,04%) (slika 7).

Tako pri odraslih kot tudi pri otrocih vidimo, da je bilo v povprečju največ predpisanih penicilinov. Tem sledijo makrolidi in linkozamidi. Taka razporeditev je značilna za vse regije.

Pri otrocih je bilo v obeh letih v povprečju predpisanih najmanj kinolonov, medtem ko je bilo pri odraslih najmanj predpisanih zdravil iz skupine J01D (cefalosporini). Tudi tu je opazna enaka razporeditev po vseh regijah.



Slika 7. Struktura porabe antibiotikov pri odraslih (nad 15 let) v zdravstvenih regijah v Sloveniji v letu 2005. Poraba je izražena v definirani dnevni dozi na 1000 prebivalcev na dan (DDD/1000 preb./dan). Uporabljene kratice ATC: J01M – kinoloni, J01F – makrolidi, linkozamidi, streptogramini, J01E – sulfonamidi, trimetoprim, J01D – drugi betalaktami, J01C – betalaktamski antibiotiki, penicilini, J01A – tetraciklini.

## Povezava različnih dejavnikov in ambulantne porabe antibiotikov v zdravstvenih regijah v Sloveniji

Vse podatke o porabi smo razdelili v tri starostne skupine – celotna populacija, otroci (0–14 let) in odrasli (nad 15 let). Izračunali smo korelacijski koeficient med porabo in zgoraj naštetimi dejavniki. Podatkov za vse dejavnike za vsa leta ni bilo mogoče dobiti, zato smo povezave izračunali samo za obdobje 2001–2005, sicer pa tudi tu nekateri podatki manjkajo.

Upoštevali smo večinoma samo povezave z najvišjim korelacijskim koeficientom (nad 0,4). Ob tem moramo omeniti, da so napisane le povezave, ki imajo raven statistične značilnosti ( $p$ ) manjšo od 0,05, pridobljene povezave je namreč treba zaradi problema multiplih testiranj jemati zgolj opisno.

Povezavo smo opisali kot zelo nizko, če je bil Pearsonov koeficient korelacije ( $r$ ) 0–0,2; nizko, če je bil  $r = 0,2$ –0,4; z nakazanim trendom, če je bil  $r = 0,4$ –0,6; visoko, če je bil  $r = 0,6$ –0,8 in zelo visoko, če je bil  $r = 0,8$ –1,0 (15).

V letu 2001 smo sicer našli nekaj povezav pri vseh treh starostnih skupinah, ki so imele vsaj nakazan trend povezave, vendar so bile vse statistično neznačilne. Za leto 2002 smo iskali povezavo med dejavniki in porabo protibakterijskih učinkovin pri celotni populaciji in pri otroški populaciji (0–14 let), vendar nismo našli povezav, ki bi bile statistično značilne. Pri odrasli populaciji je za leto 2002 pomembna povezava med povprečnim trajanjem odsotnosti z dela ( $r = 0,77$ ,  $p = 0,01$ ) in porabo protibakterijskih sredstev, ki je visoka in statistično značilna. V letih 2003–2005 nismo našli povezav, ki bi bile statistično značilne, pri nobeni od starostnih skupin.

Kot je razvidno, je le malo podatkov, ki bi nam omogočali spremljanje povezav s porabo protibakterijskih učinkovin preko vseh opazovanih let. Vendar pa za določena leta vseeno zaznamo nekaj povezav, ki so sicer statistično neznačilne, a nam vsaj nakazujejo trend. Tako lahko za celotno opazovano obdobje (2001–2005) vidimo, da ima delež prebivalstva, starega od 20 do 44 let, vsaj smiselno, če ne že visoko povezavo s porabo antibiotikov. Za enako obdobje lahko opazimo

smiselno ali pa visoko negativno povezavo med deležem starejših od 65 let in porabo protibakterijskih učinkovin. Preko vseh let je visoka tudi povezava med porabo in povprečnim trajanjem odsotnosti z dela. Smiselna povezava je bila med porabo antibiotikov pri otrocih v letu 2001 in ugotovljenimi boleznimi dihal. Leta 2001 je bila izračunana tudi smiselna povezava s številom podružnic lekarn, ta dejavnik je kazal smiselno povezavo tudi v letu 2002. Leta 2002 smo, poleg že prej omenjenih, ugotovili smiselne povezave še med porabo in povprečno starostjo zdravnikov (ki je bila smiselna tudi v letih 2003 in 2005) ter boleznijo dihal, sečil in spolovil kot vzrokom za obisk. Leta 2003 smo opazili še smiselno povezavo med porabo in številom napatnic za bolnišnico, leta 2004 pa med porabo in številom prebivalcev na enega specialista.

## RAZPRAVLJANJE

### Poraba antibiotikov

Slovenija spada med zmerne porabnike protimikrobnih učinkovin (4, 6). Pokazali smo, da je tudi v Sloveniji opaziti poseben vzorec porabe in da le-ta ni homogena. Omenjeni vzorec pri skupni porabi za celotno populacijo se kaže v visoki porabi na severovzhodu (v zdravstvenih regijah Ravne in Murska Sobota) in nizki na jugozahodu (11, 18). V prvih dveh regijah je bila poraba visoka in v vseh šestih opazovanih letih, v Murski Soboti se je poraba leta 2001 sicer znižala, a je naslednje leto zopet narasla. Nizko porabo lahko opazimo v zdravstveni regiji Nova Gorica, kjer je bila poraba najnižja skozi vsa opazovana leta. Ta vzorec porabe (visoka na severovzhodu in nizka na jugozahodu) ustreza vzorcu, ki ga opisujejo v študiji, izvedeni na Madžarskem, ne sklada pa se z evropskim vzorcem nizke porabe na severu in visoke na jugu (3, 8). V opazovanem obdobju sicer vidimo nihanja porabe, vendar se v vseh zdravstvenih regijah le-ta zmanjšuje, kar si lahko razlagamo kot posledico nekaterih vzgojno-izobraževalnih dejavnosti (1, 19).

V starostni skupini otrok (0–14 let) je bila poraba nekoliko višja kot med starejšo populacijo. Najvišja povprečna poraba pri starejših od 15 let je bila 18,99 DDD/1000 prebi-

valcev/dan, pri otrocih pa kar 22,71 DDD/1000 otrok/dan. Poraba je med opazovanimi leti zelo nihala, vendar je tudi tukaj opaziti trend zmanjševanja potrošnje. Visoka poraba kaže na dejstvo, da so intervencije za zmanjševanje porabe v tej starostni skupini zelo dobrodošle. Možen način zmanjševanja porabe bi bila tudi uporaba zakasnelega načina predpisovanja antibiotikov, kar pomeni, da bi se otroka opazovalo in se mu šele pri kontrolnem pregledu predpisalo antibiotik, če se klinično stanje ne bi izboljšalo ali bi se celo poslabšalo (20). Opazen je vzorec najvišje porabe v regijah Maribor, in sicer skozi vsa opazovana leta, in Ravne, ki je po porabi na drugem mestu v letih 2000, 2001 in 2006 (severovzhodna Slovenija). Najnižja poraba je bila skozi celotno opazovano obdobje v regijah Nova Gorica (jugozahod) in Kranj (severozahod).

V starostni skupini nad 15 let je poraba najvišja v regijah Ravne in Murska Sobota, najnižja pa v regiji Nova Gorica ter v mariborski regiji, ki je po porabi protibakterijskih učinkovin pri otrocih sicer na prvem mestu. Tukaj bi torej težje opisali nek določen vzorec razporeditve porabe po regijah. Če vzamemo le najvišjo in najnižjo vrednost, pa lahko trdimo, da je tudi v tej starostni skupini možno opisati vzorec severovzhod – jugozahod kot pri že prej omenjeni skupini. Vendar pa ob primerjavi porabe ugotovimo, da vzorec pri odraslih ne sledi povsem vzorcu porabe pri otrocih. Povprečna poraba v regijah Nova Gorica, Maribor, Koper, Novo mesto, Celje in Ravne je manjša kot v otroški skupini. V ljubljanski zdravstveni regiji je povprečna poraba približno enaka, v kranjski in murskosoboški pa je pri odraslih večja kot pri otrocih. Tudi tukaj lahko opazimo trend zmanjševanja porabe, ki pa ni tako kot zgoraj linearen, temveč je opazno nihanje.

### Struktura porabe

Struktura porabe različnih protibakterijskih učinkovin pri celokupnem prebivalstvu je bila med leti 2000 in 2006 v sestavi po regijah precej homogena. To dejstvo lahko pripišemo temu, da za celotno slovensko ozemlje velja enaka priporočila za zdravljenje določenih okužb, nekoliko se spreminja le incidenca le-teh, kar so predhodno ugotovili tudi v Špa-

niji (10). V strukturi porabe pri celotnem prebivalstvu prevladujejo penicilini, sledijo jim makrolidi, linkozamidi, sulfonamidi, trimetoprim, kinoloni, cefalosporini in tetraciklini. Taka razporeditev je nekoliko drugačna, kot jo opažajo v Evropi, kjer so sicer na prvem mestu prav tako penicilini, sledijo pa jim makrolidi, nato pa cefalosporini in kinoloni (3).

V strukturi porabe pri otrocih so leta 2001 na prvem mestu po porabi penicilini, ki predstavljajo 79 % celotne porabe, leta 2005 pa 72 % porabe vseh antibiotikov. To je več kot je povprečna poraba pri celokupnem prebivalstvu (58 %) in tudi pri starejših od 15 let (55 %). V mariborski regiji, kjer je poraba največja, so leta 2001 predpisali 75,03 %, leta 2005 pa 72,98 % penicilinov. V Novi Gorici, kjer je poraba najmanjša, so leta 2001 predpisali 76,72 % penicilinov, leta 2005 pa 71,71 %. Penicilinom po pogostosti uporabe sledijo makrolidi in linkozamidi (zasedajo povprečno 12,14 % celotnega deleža). Najpogostejši vzrok za predpisovanje antibiotikov pri otrocih so okužbe zgornjih dihal, sledijo okužbe spodnjih dihal, kože in podkožja ter druge (21).

Pri starejših od 15 let je struktura porabe razporejena podobno kot pri otrocih, in sicer so tako leta 2001 kot leta 2005 na prvem mestu penicilini (55 %). Zanimivo je, da ima novogoriška regija, ki ima sicer najmanjšo porabo protibakterijskih zdravil, v letih 2001 in 2005 največji delež porabe penicilinov, kar lahko povežemo z izsledki, ki jih je predstavil raziskovalni projekt ESAC (3). V teh lahko zasledimo, da je v severnih evropskih državah, kjer je manjša celokupna poraba protimikrobnih zdravil, delež penicilinov z ožjim spektrom in cefalosporinov prvega razreda večji kot v južnoevropskih državah, kjer so te skupine nadomestili novejši, širokospektralni antibiotiki ob večji celokupni porabi. Vendar pa v murskosoboški regiji, kjer je poraba največja, predpišejo le malo nižji delež penicilinov, tako da se naši podatki in izsledki projekta ESAC ne ujemajo popolnoma (3). Na drugem mestu so tudi pri tej starostni skupini po deležu porabe makrolidi in linkozamidi. Najpogostejši vzrok predpisovanja antibiotikov pri zdravnikih splošne medicine so bile okužbe dihal, okužbe sečil, okužbe kože in mehkih tkiv ter druge (22).

## **Povezave med porabo antibiotikov in dejavniki, ki vplivajo na porabo**

Pri izračunavi povezav smo imeli kar nekaj težav. Soočiti smo se morali s pomanjkljivimi podatki, saj so le-ti razdrobljeni v različnih podatkovnih bazah in dostopni v različnih oblikah. Na srečo so podatki o porabi zdravil standardizirani po sistemu ATC in z njimi ni bilo težav, pa tudi dostopni so bili za vsa obravnavana leta. Druga skupina nevšečnosti je nastopila zaradi omejitev na področju statistike. Zato smo navkljub množici testiranih podatkov dobili le malo statistično utemeljenih povezav.

Tako smo opazili pozitivno povezavo v letih 2001 in 2002 med številom podružnic lekarn in porabo protimikrobnih zdravil, ki pa ni statistično značilna, kar zgolj nakazuje možnost, da bi gostota lekarn lahko pomenila razliko pri porabi protimikrobnih zdravil. Podobno so brez rezultata ostali tudi nemški raziskovalci, ki so prav tako iskali povezave med gostoto lekarn in porabo protimikrobnih zdravil (9).

Pozitivno povezavo z dovolj visoko vrednostjo statistične značilnosti (za leta 2001–2003) smo opazili pri povprečnem trajanju odsotnosti z dela pri odrasli populaciji, iz česar bi lahko sklepali, da so okužbe pomemben razlog za izostanek z dela.

Za srednje smiselno, a statistično neznačilno, se je izkazala tudi povezava s povprečno starostjo zdravnikov. S tem dejavnikom smo hoteli ugotoviti, ali starejši in bolj izkušeni zdravniki raje sledijo svojemu občutku kot smernicam za predpisovanje antibiotikov. Iz rezultatov tega ne moremo ne potrditi ne zanikati.

Močno negativna, a zopet statistično neznačilna, je bila povezava porabe antibiotikov z odstotkom ljudi, starih nad 65 let. S tem podatkom smo želeli ugotoviti, ali je možno, da se pri tej starostni skupini odlaša z uporabo protibakterijskih zdravil, kot to predlaga tudi raziskava iz Švice (7). Vzrok bi bil lahko strah pred negativnimi posledicami, ki jih prinaša rezistenca. Švicarska raziskava je to hipotezo potrdila, medtem ko ta povezava ni bila statistično značilna v raziskavah na Madžarskem, v Nemčiji in Španiji (7–10). Rav-

no tako tega ne moremo potrditi z našo raziskavo.

Zanimala nas je tudi povezava med porabo antibiotikov in odstotkom populacije, stare med 20 in 44 let, ki bi jo lahko opredelili kot najbolj ekonomsko aktivno, in si zato posledično težko privoščiti čakanje na razjasnitev povzročitelja bolezni in zahteva takojšnje ukrepanje, kot to predlaga tudi švicarska raziskava (7). Povezava je sicer bila smiselna, vendar statistično neznačilna, tako da tudi te hipoteze ne moremo ne potrditi ne zanikati.

Pri otroški populaciji smo iskali povezave med porabo in številom pediatrov, preventivnimi in kurativnimi obiski predšolskih otrok, obiskom pediatrične ambulante in ugotovljenimi boleznimi dihal pri sistematskih pregledih. Nikjer nismo dobili pomembnejše povezave, kar bi lahko pomenilo, da smo si vprašanja zastavili napačno, ali pa na porabo protimikrobnih zdravil pri otroški populaciji vplivajo povsem drugi dejavniki.

Povezave s katerim izmed ekonomsko-socialnih faktorjev, na primer s številom oseb, ki redno prejema socialno podporo na 10.000 prebivalcev, kot so jo zasledili v madžarski raziskavi, nismo našli (8). Ravno tako pa nismo našli povezave med porabo in povprečnim dohodkom ter stopnjo izobrazbe, kot je bila dokazana v švicarski raziskavi (7).

Leta 2002 sta se pokazali kot relativno pomembni, a statistično neznačilni, še povezavi med porabo v celotni populaciji in okužbami dihal, sečil in spolovil kot vzrokom za obisk pri zdravniku. Tak rezultat kaže oz. potrjuje dejstvo, da je najpogostejša indikacija za predpisovanje protimikrobnih zdravil v primarnem zdravstvu ravno okužba dihal (13).

Predstavljena raziskava je bila zastavljena kot pripomoček pri odkrivanju tistih dejavnikov, ki pomembno vplivajo na porabo protimikrobnih zdravil. Na žalost nam statistično ni uspelo potrditi nobene izmed testiranih dejavnikov, tako da ostaja še veliko dela za naslednje raziskave. Ob odkritju morebitnih pomembnih povezav bi le-te lahko uporabili za razvoj natančno ciljanih in zato tudi bolj učinkovitih strategij za zmanjšanje porabe protimikrobnih zdravil, ki bi lahko bile regionalno in starostno prirejene.

Ob začetku naslednjih raziskav na tem področju je treba opozoriti ne le na veliko raz-

pršenost podatkov po številnih podatkovnih bazah ampak tudi na dejstvo, da nekateri podatki manjkajo oziroma obstajajo le za določeno leto (npr. ob popisu prebivalstva).

Ob pomanjkanju statistično utemeljenih povezav, ki bi pripomogle k razvoju posebej prilagojenih strategij za zmanjšanje porabe protimikrobnih zdravil, nam preostane le to, da si pomagamo s povzemanjem tujih, z nami primerljivih raziskav. Le-te lahko pomagajo pri pisanju priporočil za smotrnejšo uporabo in organiziranje izobraževanj, tako za zdravnike kot tudi za potencialne paciente. Slednji lahko s svojimi pričakovanji pomembno vplivajo na zdravnikov izbor protimikrobnih zdravil. Prav tako lahko z jemanjem protimikrobnih zdravil, ki jim jih ni predpisal zdravnik, kot se to pogosto dogaja v Španiji, pomembno vplivajo na razvoj rezistence (5).

## ZAKLJUČEK

Poraba protibakterijskih učinkovin je visoka v regijah severovzhodne Slovenije in nizka v regijah jugozahodne Slovenije. Shema potrošnje je podobna strukturi, ki so jo ugotovili na Madžarskem (8). V regijah z visoko porabo predlagamo dodatno izobraževanje tako pediatrov kot tudi tistih, ki zdravijo odrasle, torej družinskih in splošnih zdravnikov. Seveda pa bi bilo potrebno tudi izobraževanje širše javnosti. Delovne hipoteze, da obstajajo povezave med različnimi dejavniki in vzorci porabe, nam ni uspelo potrditi. V tem pogledu so naši rezultati oz. pomanjkanje le-teh podobni rezultatom od drugod po Evropi (7–10). Tako ostaja za prihodnje raziskovalce, da preoblikujejo predlagane dejavnike, ali pa poiščejo druge, ki imajo morda večji vpliv.

## LITERATURA

1. Čizman M, Srovin T, Pokorn M, et al. Analysis of the causes and consequences of decreased antibiotic consumption over the last 5 years in Slovenia. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 758–63.
2. Cars O, Mölstad S, Melander A. Variations of antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001; 357: 1851–3.
3. Ferech M, Coenen S, Malhotra - Kumar S, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 40–7.
4. Goossens H, Ferech M, Coenen S, et al. Comparison of outpatient systemic antibacterial use in 2004 in the United States and 27 European Countries. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1091–5.
5. Elseviers MM, Ferech M, Vander Stichele RH, et al. Antibiotic use in ambulatory care in Europe (ESAC data 1997–2002): trends, regional differences and seasonal fluctuations. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2007; 16: 115–23.
6. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross - national database study. *Lancet* 2005; 365: 579–87.
7. Filippini M, Masiero G, Moschetti K. Socioeconomic determinants of regional differences in outpatient antibiotic consumption: evidence from Switzerland. *Health Policy* 2006; 78: 77–92.
8. Matuz M, Benko R, Doro P, et al. Regional variations in community consumption of antibiotics in Hungary, 1996–2003. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 96–100.
9. Kern WV, de With K, Nink K, et al. Regional variation in outpatient antibiotic prescribing in Germany. *Infection* 2006; 34: 269–73.
10. Garcia EP, Bouza JM, Iscar AM, et al. Influence of population structure on the consumption of systemic antibiotics. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25: 84–8.
11. Čizman M, Bajec T, SI ESAC. Regional variation in outpatient antibiotic prescribing in children in Slovenia [abstract]. In: Abstract Book 25th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. 25th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases; 2007 May 2–4; Porto, Portugal. Porto: (ESPID); 2007. p. 63.
12. Čizman M, Čad Pečar S, Rokavec T, et al. Racionalna raba antibiotikov v otroški dobi. In: Kržišnik C, Battelino T, eds. *Novosti v otroški gastroenterologiji. Novosti v pediatriji. Avtizem*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo; 2006. p. 103–14. (Izbrana poglavja iz pediatrije; no. 18).
13. Pečar - Čad S, Kasenik K, Hribovšek T. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2004. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2005.
14. Fürst J. Predpisovanje zdravil v letu 2003. *Zdrav Vestn* 2004; 6: 519–24.



15. Zdravstveni statistični letopisi [Internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. c2001 – [citirano 12. 12. 2008]. Dosegljivo na: <http://www.ivz.si/index.php?akcija=novica&n=834>
16. SI – Stat podatkovni portal [Internet]. Ljubljana: Statistični urad Republike Slovenije. [citirano 12.12.2008]. Dosegljivo na: <http://www.stat.si/pxweb/Dialog/statfile2.asp>
17. Harris M, Taylor G. Medical Statistics Made Easy. London: Taylor & Francis; 2006.
18. Čižman M, Čad - Pečar S, Paragi M, et al. Antibiotic consumption in ambulatory care in Slovenia according to age and regions in 2003 [abstract]. In: 7th European Congress of Chemotherapy and Infection; 2005 Oct 19–22; Florence, Italy. p. 127.
19. Čižman M, Beovič B, Seme K, et al. Macrolide resistance rates in respiratory pathogens in Slovenia following reduced macrolide use. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 537–42.
20. Čižman M, Ahčan J, Batič Kvas B. Protimikrobno zdravljenje okužb pri otrocih. In: Kržišnik C, Battelino T, eds. *Novosti v klinični pediatriji. Obnovitvena rehabilitacija. Pediatrična alergologija*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo; 2007. p. 30–7. (Izbrana poglavja iz pediatrije; no. 19).
21. Cimperman A. Prepoznavna in zdravljenje akutnih boleznih otrok na primarni ravni. *Slovenska Pediatrija*. 2006; 13 Suppl 1: 240–47.
22. Lovšin B, Beovič B. Predpisovanje antibiotikov v ambulanti splošnega zdravnika ljubljanske regije. *Med razgl.* 2003; 42 Suppl 1:43–52.

Prispelo 14. 12. 2008

Matjaž Merc<sup>2</sup>, Luka Notar<sup>3</sup>, Andrej Janež<sup>4</sup>

# Insulinska rezistenca pri bolnicah s sindromom policističnih ovarijev<sup>1</sup>

*Insulin Resistance in Patients with Polycystic Ovary Syndrome*

## IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** policistični jajčnik sindromi, inzulinska rezistenca

Sindrom policističnih ovarijev (SPO) je najpogostejša endokrina bolezen žensk v rodni dobi. Tesno je povezan z insulinsko rezistenco (IR). V raziskavi smo hoteli ovrednotiti pomen nekaterih kliničnih in laboratorijskih označevalcev za določanje IR pri ženskah s SPO. Namen je bil potrditi klinično najuporabnejši kazalec IR med HOMA<sub>IR</sub>, intaktnim proinsulinom (IP), kazalcem Sib in kazalcem IRIS II. Izbrali smo 50 žensk s SPO in 20 primerljivih zdravih žensk za kontrolno skupino. Vrednosti HOMA<sub>IR</sub>, ki kažejo IR (>2), so bile dokazane pri 26 preiskovankah s SPO (52%). Pri bolnicah z IR (po HOMA<sub>IR</sub>) je bila ugotovljena statistično značilna razlika v ITM ( $p < 0,001$ ), glukozi na tešče ( $4,7 \pm 0,6$  in  $4,2 \pm 0,3$  mmol/l,  $p = 0,001$ ), insulinu ( $16,8 \pm 6,2$  in  $7,1 \pm 2,1$   $\mu$ U/ml,  $p < 0,001$ ), IP ( $3,2 \pm 2,0$  in  $1,8 \pm 1,0$  pmol/l,  $p = 0,004$ ), trigliceridih ( $1,16 \pm 0,77$  in  $0,80 \pm 0,35$  mmol/l,  $p = 0,04$ ), kazalcu Sib ( $6,65 \pm 2,61$  in  $22,07 \pm 11,36$ ,  $p < 0,001$ ) in kazalcu IRIS II ( $24 \pm 19$  in  $11 \pm 11$ ,  $p = 0,008$ ) v primerjavi z IS-preiskovankami s SPO. Primerjava med kontrolno skupino, IS- in IR-preiskovankami s SPO je pokazala statistično značilno razliko v ITM ( $p < 0,001$ ), trigliceridih ( $p = 0,048$ ), HDL ( $p < 0,001$ ), glukozi na tešče ( $p = 0,004$ ), insulinu ( $p < 0,001$ ), IP ( $p = 0,001$ ), HOMA<sub>IR</sub> ( $p < 0,001$ ), kazalcu IRIS II ( $p = 0,003$ ) in kazalcu Sib ( $p < 0,001$ ). Rezultati so pokazali, da preiskovanke s SPO niso dosegle dovolj velike IR, ki bi povzročila prekomerno izločanje IP namesto insulina. Med opazovanimi označevalci in kazalci smo dokazali, da sta HOMA<sub>IR</sub> in Sib najzanesljivejša kazalca za določanje in spremljanje IR pri SPO. Kazalec IRIS II je bil manj občutljiv od ostalih kazalcev, prav tako ni pri njem nobena od preiskovank dosegla predpisane meje za IR, ki je določena pri bolnikih s SB2.

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** polycystic ovary syndrome, insuline resistance

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disease in fertile women. It is also closely associated with insulin resistance (IR). The purpose of this trial was to investigate the value of clinical and laboratory IR markers routinely used in type 2 diabetes patients (DM2) for the diagnosis of IR in PCOS patients. The goal was to identify the most suitable marker for this condition out of the entire tested panel, which was comprised of HOMA<sub>IR</sub>,

<sup>1</sup> Raziskovalno delo je bilo nagrajeno s fakultetno Prešernovo nagrado za leto 2007.

<sup>2</sup> Matjaž Merc, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

<sup>3</sup> Luka Notar, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

<sup>4</sup> Doc. dr. Andrej Janež, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

intact proinsulin (IP), Sib index and IRIS II score. A total of 50 women with PCOS were recruited, along with 20 comparable, healthy women for the control group.  $HOMA_{IR}$  values indicating IR ( $>2$ ) were seen in 26 patients (52%). Patients with IR (based on  $HOMA_{IR}$ ) had significantly higher values for BMI ( $p < 0.001$ ), fasting glucose ( $4.7 \pm 0.6$  vs.  $4.2 \pm 0.3$  mmol/l,  $p = 0.001$ ), insulin ( $16.8 \pm 6.2$  vs.  $7.1 \pm 2.1$   $\mu$ U/ml,  $p < 0.001$ ), IP ( $3.2 \pm 2.0$  vs.  $1.8 \pm 1.0$  pmol/l,  $p = 0.004$ ), triglycerides ( $1.16 \pm 0.77$  vs.  $0.80 \pm 0.35$  mmol/l,  $p = 0.04$ ), Sib index ( $6.65 \pm 2.61$  vs.  $22.07 \pm 11.36$ ,  $p < 0.001$ ) and IRIS II score ( $24 \pm 19$  vs.  $11 \pm 11$ ,  $p = 0.008$ ). A comparison between the control group and PCOS patients with IR and IS showed significant differences in BMI ( $p < 0.001$ ), triglycerides ( $p = 0.048$ ), HDL ( $p < 0.001$ ), fasting glucose ( $p = 0.004$ ), insulin ( $p < 0.001$ ), IP ( $p = 0.001$ ),  $HOMA_{IR}$  ( $p < 0.001$ ), IRIS II score ( $p = 0.003$ ) and Sib index ( $p < 0.001$ ). The results of this study indicate that our patients with PCOS did not reach a level of IR that would result in higher IP secretion instead of insulin secretion. Out of the entire tested panel,  $HOMA_{IR}$  score and Sib appeared to be the most suitable markers to assess IR in our patient population. IRIS II score was less sensitive than  $HOMA_{IR}$  or Sib. None of the patients reached the required IRIS II threshold in DM2 for IR either. Therefore,  $HOMA_{IR}$  and Sib may be suitable indexes for the diagnosis and therapeutic monitoring of IR in this specific patient population.

## UVOD

Sindrom policističnih ovarijev (SPO) je najpogostejša endokrina bolezen žensk v rodni dobi. Njeno prevalenco v tej populaciji ocenjujejo na 5–10%. Predstavlja tudi najpogostejši vzrok neplodnosti pri ženskah z motnjami menstrualnega ciklusa (1, 2). Sindrom opredeljujejo androgenizacija, motnje menstrualnega ciklusa, ultrazvočni znaki policističnih ovarijev in metabolne motnje (3). Dolgo časa je veljalo, da je debelost edini znak metabolnih motenj (4). Zadnja dognanja pa kažejo, da je bistvena insulinska rezistenca (IR), ki ima tudi osrednjo patogenetsko vlogo (5–9). IR in posledična hiperinsulinemija lahko motita ovulacijo in povzročata androgenizacijo (10).

## Kriteriji sindroma policističnih ovarijev

Pri postavitvi diagnoze se upoštevajo rotterdamski kriteriji iz leta 2003 (3). SPO je, po izključitvi drugih endokrinih motenj (hiperprolaktinemija, prezgodnja menopavza, Cushingov sindrom, virilizirajoči tumorji, pozno nastala kongenitalna adrenalna hiperplazija), definiran z upoštevanjem dveh od treh kriterijev (3):

- oligo- ali anovulacija (oligomenoreja, primarna ali sekundarna amenoreja, redkeje polimenoreja, metroragija, odsotnost napestosti dojk med menstruacijo),

- klinični (hirsutizem in/ali androgenetična alopecija in/ali aknavost) in/ali biokemični znaki hiperandrogenizma (zvišana serumska koncentracija vsaj enega od androgenih hormonov: testosteron, androstendion, dihidroepiandrostendion – DHEAS),
- UZ-slika policističnih ovarijev (povečana prostornina jajčnikov, povečana in hiperehogena stroma in najmanj 8 cist premera 2–8 mm, razporejenih okrog hiperehogene strome).

## Insulinska rezistenca

Insulinska rezistenca (IR) je po definiciji stanje, kjer je insulin normalne strukture in biološke aktivnosti, nima pa želenih bioloških učinkov (11, 12). IR pomeni predvsem motnjo v prenosu glukoze v tarčna tkiva insulinskega delovanja. Pri osebah z IR se ob stimulaciji z insulinom na površini celic izrazi manjše število prenašalcev GLUT 4 kot pri osebah, ki nimajo IR (13). Domneva se, da gre za okvaro v začetnem delu poti od insulinskega receptorja do glukoznih prenašalcev. Na celični ravni naj bi šlo za motnjo fosforilacije insulinskega receptorja, kar vodi v manjšo fosforilacijo substratov insulinskega receptorja (14). Na IR se telo odzove z hiperinsulinemijo, kar posledično privede do »pešanja« celic beta Langerhansovih otočkov trebušne slinavke. To sprva lahko povzroči moteno toleranco za glu-

kozy in kasneje vodi v nastanek sladkorne bolezni tipa II (SB2) (15, 16).

### Metode za določanje IR

IR lahko določamo z različnimi metodami. Zlati standard predstavlja klasični evglukemični hiperinsulimični clamp, ki pa je zahteven in nepraktičen za velike epidemiološke študije oz. vsakdanjo klinično rabo (17). IR lahko izračunamo tudi s pomočjo matematičnega modela *homeostasis model assessment* ( $HOMA_{IR}$ ).  $HOMA_{IR}$  je računalniški model, s katerim na osnovi koncentracije glukoze in insulina ovrednotimo IR. Rezultati modela  $HOMA_{IR}$  za oceno IR so bili primerjani z neodvisnimi rezultati hiperglikemičnega clampa in intravenskega glukoznega tolerančnega testa. V obeh primerih je stopnja korelacije visoka (18).

Epidemiološke študije kažejo, da se indeks  $HOMA_{IR}$  pri sladkornih bolnikih in bolnicah s SPO dobro ujema z metodo clampa (17). Za bolnice, katerih vrednosti indeksa  $HOMA_{IR}$  presežejo 75 percentilo oziroma imajo vrednost nad 2, sklepamo, da imajo IR (19).

IR lahko določamo tudi s pomočjo indeksa Sib. Ta v izračunu upošteva serumski insulin in glukozo, ki jo določimo na tešče, ter težo bolnika. Mejna vrednost, ki kaže na IR, je  $\leq 11,5$  (20).

Metoda ocene IRIS II je model za izračun IR, ki ga izračunamo s pomočjo vrednosti indeksa telesne mase (ITM), glukoze na tešče, trigliceridov in HDL-holesterola na tešče ter ob upoštevanju morebitne hipertenzije (krvni tlak  $\geq 140/90$  mmHg) (21).

### Vpliv IR na kriterije SPO

IR ima osrednjo vlogo pri razvoju SPO. Prek različnih mehanizmov vpliva na androgenizacijo in motnje ovulacije.

Najpomembnejši so štirje mehanizmi androgenizacije (22–25):

- neposredno delovanje insulina na ovarij, ki spodbudi intraovarijsko sintezo androgenov,
- motenje izločanja gonadotropinov,
- zaviranje tvorbe vezalne beljakovine za spolne hormone (SHBG),
- pospeševanje ACTH-stimulirane sekrecije androgenov iz nadledvične žleze.

Receptorji za insulin se nahajajo tudi na hipofizi.

S spodbujanjem hipofize se izloči več luteinizirajočega hormona (LH), ki vpliva na ovarijski encimski sistem P450c17. To vodi v povečano izločanje androgenov (25). Prav tako obstajajo na ovariju lastni receptorji za insulin, ki se razlikujejo od tistih, ki so odgovorni za glukozni transport v tkiva. Gre za receptorje IGF1 in/ali hibridne receptorje IGF1 – insulinski receptorji. Prenos informacije poteka po drugih celičnih poteh, zato ne pride do odpornosti na insulin (26). Insulin spodbuja nastajanje novih receptorjev za LH, s čimer potencira delovanje LH, ki se sprošča iz hipofize. Poleg tega insulin povečuje občutljivost receptorjev za ACTH, s čimer se tvori več androgenov (27). Z inhibicijo tvorbe vezalne beljakovine za spolne hormone povzroča, da je na razpolago več androgene (28).

### Označevalci insulinske rezistence v visceralnem maščevju

Pri bolnicah s SPO je pogosta debelost centralnega tipa, ki se pojavlja v 35–50 % (29). Visceralno maščevje je odporno na antilipolitični učinek insulina, zato se kljub povišanim vrednostim insulina v krvi sproščajo proste maščobne kisline (PMK) (30–32). Te so osnova za razvoj IR. V jetrih in mišičnem tkivu povzročijo odpornost na insulin ter pospešujejo glukoneogenezo v jetrih. Znano je tudi, da je visceralno maščevje metabolno aktivno. Izloča različne adipocitokine, ki se vpletajo v nastanek IR in so predmet številnih raziskav. To so predvsem tumor nekrotični faktor alfa, interleukin 6, adiponektin, leptin, resistin, visfatin, retinol binding protein 4 in drugi (33). Najpogosteje proučevani označevalec IR pri bolnicah s SPO je adiponektin. Adiponektin je pomemben adipocitokin, ki se izloča v maščobnem in vezivnem tkivu. Kaže protivnetne in antiaterogene učinke. Na različne načine izboljša insulinsko občutljivost. V jetrih poveča oksidacijo prostih maščobnih kislin, zmanjša sintezo lipidov, zmanjša privzem prostih maščobnih kislin in zmanjša glukoneogenezo. Znano je, da adiponektin zmanjša plazemske proste maščobne kisline in glukozo (33–35). Študije so pokazale, da so tudi pri

bolnicah s SPO nižje plazemske vrednosti adiponektina povezane z visokim ITM in IR (36).

### **Intaktni proinsulin kot označevalec insulinske rezistence**

V zadnjem letu se veliko raziskuje vloga intaktnega proinsulina (IP) v mehanizmu nastanka IR. Vloga IP pri različnih bolezenskih stanjih, ki tudi povzročajo IR, do sedaj še ni bila proučevana. IP se je izkazal kot visoko specifični označevalec IR pri bolnikih s SB2 (37). Znano je, da povečane zahteve po insulinu zaradi IR privedejo do točke (praga), ko je presežena kapaciteta encima karboksipeptidaza H betacelic trebušne slinavke in poleg zelenega insulina se začne kopičiti IP. IP ni ena sama, stabilna oblika, ampak ima tudi različne razpadne produkte. Tako je proinsulin des31,32 običajen produkt betacelic v poznih stadijih SB2 in udeležen v razvoju makrovaskularne bolezni, medtem ko proinsulin des64,65 običajno ni prisoten v cirkulaciji.

### **NAMEN IN HIPOTEZE**

V raziskavi smo želeli natančneje oceniti pomen določanja intaktnega proinsulina kot možnega napovednega dejavnika IR pri ženskah s SPO ter ovrednotiti vlogo že obstoječih metod določanja IR.

Pri tem smo želeli ugotoviti:

- ali se insulinsko rezistentne preiskovanke s SPO razlikujejo v koncentraciji serumskih vrednostih intaktnega proinsulina od preiskovank s SPO, ki niso insulinsko rezistentne;
- ali se insulinsko rezistentne preiskovanke s SPO razlikujejo v indeksih insulinske rezistence (IRIS II, Sib) od preiskovank s SPO, ki niso insulinsko rezistentne;
- ali se insulinsko rezistentne in nerezistentne preiskovanske s SPO ter kontrolna skupina primerljivih preiskovank brez SPO razlikujejo v vrednostih intaktnega proinsulina in v indeksih insulinske rezistence (IRIS II, Sib);
- ali obstaja povezava med stopnjo insulinske rezistence, določene z modelom ( $HOMA_{IR}$ , Sib, IRIS II), in koncentracijo intaktnega proinsulina.

## **METODE**

### **Preiskovanke**

V raziskavo smo vključili 50 žensk s SPO in 20 primerljivih zdravih žensk za kontrolno skupino. Bolnice s SPO smo glede vrednosti indeksa  $HOMA_{IR}$  razdelili na insulinsko rezistentne ( $n = 26$ ) in nerezistentne oz. insulinsko senzitivne (IS,  $n = 24$ ). Iz študije so bile izločene ženske s SPO, ki imajo sladkorno bolezen tip 1 ali tip 2, in ženske, ki so v 60-ih dneh pred študijo prejemale zdravila, ki vplivajo na reproduktivno ali metabolno funkcijo.

Vse osebe, ki so bile vključene v študijo, so pred pričetkom raziskave podale pisno izjavo o sodelovanju v študiji. Izjava je bila skladna s Helsinško-tokijsko deklaracijo, potrjena pri nacionalnem etičnem komiteju in v skladu s klasifikacijo *National Institute of Child and Human Development criteria* (NICHD).

### **Anamneza in klinični pregled**

Pri vseh preiskovankah smo opravili anamnezo in klinični pregled. Krvni tlak je bil pri vseh določen kot povprečje treh meritev z živosrebrnim sfigmoidnim manometrom po Riva-Roccijevi metodi. Stopnjo prehranjenosti smo merili z ITM (izračunan kot razmerje med telesno težo in kvadratom višine).

### **Odvzem krvi, oralni glukozni tolerančni test in laboratorijske preiskave**

Odvzem krvi in oralni glukozni tolerančni test (OGTT) sta pri vseh preiskovankah potekala v enakih pogojih (zjutraj med 7. in 8. uro, na tešče). Iz komolčne vene smo odvzeli 12 ml krvi v vakuumске epruvete za biokemične preiskave.

Pri OGTT smo preiskovankam dali v obliki tekočine oralno 75 g glukoze, ki so jo morale zaužiti v 5 minutah. Ob zaužitju in po dveh urah smo odvzeli vzorec krvi za določitev glukoze v krvi. Za diagnozo sladkorne bolezni mora biti ta koncentracija višja od 11 mmol/l. Istočasno je bil na tešče tudi odvzem krvi za določitev insulina, IP in lipidov. Dobljene vzorce krvi smo centrifugirali, dobljen serum pa zamrznili na  $-40^{\circ}\text{C}$  do pričetka analize.

### Določitev koncentracije glukoze v serumu

Določanje vrednosti glukoze je bilo opravljeno z metodo PAP (metoda glukoze oksidaze; Roche Hitachi 917 in Olympus, Hamburg). Glukoza se pod vplivom encima glukoza oksidaza in kisika iz zraka oksidira. Pri tem nastaja tudi vodikov peroksid, ki z encimom peroksidazo povzroči kondenzacijo fenola s 4-aminoantipirinom. Pri tem nastaja kinonim, ki ga merimo spektrofotometrično.

### Določitev koncentracije celokupnega holesterola, LDL-holesterola, HDL-holesterola in trigliceridov v serumu

Koncentracije lipidov so bile določene s standardnimi metodami (Olympus Corp. Analyser, New Hyde Park, NY). Pri določanju celokupnega holesterola smo uporabili metodo CHOD-PAP. V prvi stopnji se iz lipoproteinov z encimoma holesterolna oksidaza tvori holesterol in vodikov peroksid; v drugi stopnji pa vodikov peroksid z encimom peroksidazo povzroči kondenzacijo fenola s 4-aminofenazolom. Pri tem nastaja obarvan kinonim, katerega količino določamo spektrofotometrično. Za določanje koncentracije HDL-holesterola je postopek enak, le da predhodno lipoproteine VLDL, IDL in LDL oborimo. Trigliceride določamo kolorimetrično, s postopkom GPO-PAP. Gre za štiristopenjsko reakcijo z encimi lipaza, glicerolna kinaza, glicerolfosfatna oksidaza in peroksidaza, pri čemer nastaja obarvan kinonim, katerega količino določamo spektrofotometrično.

Vzorke za določanje glukoze in lipidov smo analizirali v laboratoriju Kliničnega inštituta za klinično kemijo in biokemijo Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani.

### Določitev insulina v serumu

Insulin smo določali z imunoradiometričnim testom (Biosource Europe S. A., Nivelles, Belgija). Princip metode temelji na reverzibilni nekovalentni vezavi med zaznamovanim radioaktivnim antigenom ( $^{125}\text{J}$ ) in insulinom. Pri tem nastaja obarvan kompleks, katerega količino merimo spektrofotometrično. Vzorke smo analizirali v laboratoriju Klinike za nuklearno medicino Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani.

### Določitev intaktnega proinsulina v serumu

Intaktni proinsulin smo dobili s specifično ELISA-metodo (Zentech, Liege, Belgija). Pri tej metodi prekrijemo mikrotiter proinsulina s specifičnimi protitelesi, uperjenimi proti proinsulinskim molekulam. Po inkubaciji v drugem delu pripravimo encimski konjugat, ki je monoklonsko protitelo s hrenovo peroksidazo proti proinsulinu. Po ponovni inkubaciji speremo nevezan konjugat z vzorca. Na koncu dodamo substratno raztopino in glede na spremembo barvne intenzitete določimo koncentracijo proinsulina (39). Vzorci so bili analizirani v Nemčiji na IKFE *Institute for Clinical Research and Development*, Mainz.

### Kazalci za določanje IR in IS

#### HOMA<sub>IR</sub>

Glavni kriterij, po katerem smo razdelili bolnice s SPO v dve skupini glede na IR, je bil vrednost kazalca HOMA<sub>IR</sub> (enačba 1) (18). Vrednost kazalca HOMA<sub>IR</sub>  $\geq 2,0$  je določena za mejno vrednost za insulinsko rezistenco (19).

Enačba 1. Kazalec HOMA<sub>IR</sub>

$$\text{HOMA}_{\text{IR}} = I(\mu\text{U/ml}) \times G(\text{mmol/l}) / 22,5$$

*I* – serumski insulin na tešče, *G* – plazemska glukoza na tešče.

#### IRIS II

Ocena IRIS II je model, po katerem na podlagi vrednosti ITM, glukoze, trigliceridov in HDL-holesterola ter ob upoštevanju morebitne hipertenzije bolnika (trenutni krvni tlak  $\geq 140/90$  mmHg) ugotovljamo IR (tabela 1). Če je seštevek točk, ki jih odčitamo iz tabele, skupaj  $\geq 70$ , gre za insulinsko rezistenco (21).

#### Sib-kazalec

Sib-kazalec je podoben kazalcu HOMA<sub>IR</sub>, le da pri izračunu upoštevamo še telesno težo bolnika (enačba 2). Mejna vrednost Sib, ki kaže na IR, znaša  $\leq 11,5$ . Pričakovana senzitivnost kazalca znaša 73 %, specifičnost pa 79 % (21).

Enačba 2. Kazalec Sib.

$$\text{Sib} = 100.000.000 / (I[\mu\text{U/ml}] \times G[\text{mg/dl}] \times 150 [\text{ml}] \times \text{TT}[\text{kg}])$$

*I* – insulin, *G* – glukoza, *TT* – telesna teža, faktor konverzije za glukozo iz mmol/l v mg/dl znaša 18,0147.



Tabela 1. Tabela za izračun kazalca IRIS II.

	Normotenzivni (točke)	Hipertenzivni (točke)
ITM (kg/m <sup>2</sup> )		
< 26,4	0	0
26,4 ≤ 29,4	6	7
29,4 ≤ 33,1	12	14
> 33,1	18	21
Glukoza na tešče (mmol/l)		
< 5,49	0	0
5,49 ≤ 6,11	22	22
6,11 ≤ 7,05	34	34
> 7,05	48	48
Trigliceridi na tešče (mmol/l)		
< 1,30	0	0
1,30 ≤ 1,81	3	1
1,81 ≤ 2,59	6	2
> 2,59	9	3
HDL-holesterol na tešče (mmol/l)		
< 1,01	27	30
1,01 ≤ 1,19	18	20
1,19 ≤ 1,40	9	10
> 1,40	0	0

žensk s SPO analizirani z neodvisnim dvo-smernim Studentovim t-testom, s katerim smo statistično primerjali obe skupini po povprečnih vrednostih preiskovanih parametrov. Vrednosti  $p < 0,05$  so bile ovrednotene kot statistično značilne. Z metodo Pearsonove korelacije smo ugotavljali linearne povezave med posameznimi spremenljivkami. Kontrolno skupino in obe skupini preiskovank s SPO smo primerjali z enosmernim testom analize variance, ki je parametrični test. Tudi pri tem testu smo statistično primerjali povprečne vrednosti, tokrat vseh treh skupin, vrednosti, nižje od  $p < 0,05$ , pa so bile ovrednotene kot statistično značilne.

Analiza podatkov je bila izvedena s programom za izračun statističnih vrednosti: SPSS for Windows (Version 14.0, SPSS inc., Chicago, IL, ZDA) in programom Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft corp., ZDA).

## REZULTATI

### Klinične značilnosti preiskovank

Klinične značilnosti preiskovank s SPO in kontrolne skupine so prikazane v tabeli 2. Vse tri skupine preiskovank so bile po kliničnih značilnostih zelo podobne, saj so se razlikovale le po teži oz. ITM.

Primerjava med IR- in IS-preiskovankami s SPO brezčasne primerjave kontrolne skupine je pokazala, da se obe skupini prav tako med seboj razlikujeta le po teži in ITM. Pri obeh vrednostih je bila raven tveganja ( $p$ )  $< 0,001$ .

### Statistična analiza podatkov

V statistični analizi smo glede na indeks  $HOMA_{IR}$  primerjali razlike med IR- in IS-preiskovankami s SPO. Osnovne vrednosti smo prikazali s srednjo vrednostjo in standardno deviacijo za povezane spremenljivke in z odstotki za kategorične podatke. Različni bioznačevalci in kazalci so bili pri obeh skupinah

Tabela 2. Klinične značilnosti preiskovank s SPO in kontrolne skupine. Prva skupina je insulinsko rezistentna ( $HOMA_{IR} > 2$ ), druga je senzitivna ( $HOMA_{IR} < 2$ ), tretja pa predstavlja kontrolno skupino. V tabeli so prikazane srednje vrednosti, standardni odkloni, vzročna porazdelitev razmerja varianc ( $F$ ) in raven tveganja ( $p$ ). ANOVA – analiza variance, ITM – indeks telesne mase, NS – ni pomembne razlike.

	IR <sub>HOMA</sub> > 2	IS <sub>HOMA</sub> < 2	Kontrolna skupina	ANOVA	
				F	p
Št. preiskovank	26	24	20		
Starost (leta)	25 ± 6	24 ± 3	24 ± 5	0,192	NS
Teža (kg)	85 ± 18	67 ± 11	63 ± 10	16,153	< 0,001
Višina (cm)	167 ± 5	167 ± 7	164 ± 7	2,232	NS
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	30,29 ± 5,95	24,11 ± 3,87	23,78 ± 4,56	13,524	< 0,001
Sistolični krv. tlak (mmHg)	121 ± 15	117 ± 15	114 ± 12	1,106	NS
Diastolični krv. tlak (mmHg)	73 ± 18	74 ± 9	74 ± 9	0,051	NS

## Rezultati primerjave med IR- in IS-preiskovankami s SPO

### Biokemične preiskave

V laboratorijski analizi odvzete krvi smo med skupinama preiskovank ugotovili pomembne razlike v serumskih koncentracijah insulina in glukoze, vrednosti trigliceridov pa so bile mejne s tveganjem 4%. Prav tako smo ugotovili občutne statistične razlike koncentracij IP, kljub temu da so bile vrednosti pri vseh preiskovankah pod spodnjo referenčno mejo ( $p < 11,5 \text{ pmol/l}$ ), ki kaže pri bolnicah s SB2 brez SPO na IR. Analiza HDL-holesterola ni pokazala zadostne razlike med obema skupinama (slika 1).

### Vrednosti kazalcev

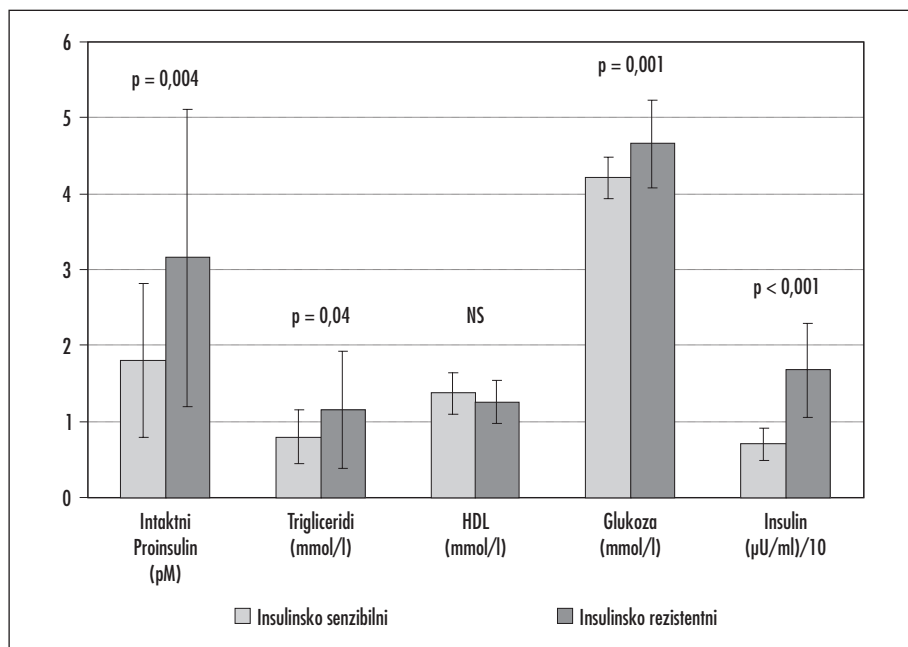
Vrednosti  $\text{HOMA}_{\text{IR}}$  kažejo na IR ( $\text{HOMA}_{\text{IR}} > 2$ ) pri 52% bolnic. Statistične razlike kažeta tako IRIS II kot indeks Sib, čeprav je bil pri vseh bolnicah indeks IRIS II pod spodnjo referenčno vrednostjo ( $< 70$ ) (slika 2).

## Analiza povezanosti med IP, kazalcem IRIS II in Sib z vrednostjo $\text{HOMA}_{\text{IR}}$ pri preiskovankah s SPO

S statistično metodo Pearsonove korelacije smo ugotovili značilno povezavo med IP, IRIS II in indeksom Sib z vrednostjo  $\text{HOMA}_{\text{IR}}$ . Pri Sib je bilo ugotovljeno linearno zniževanje, v drugih dveh primerih pa zviševanje (slike 3, 4, 5).

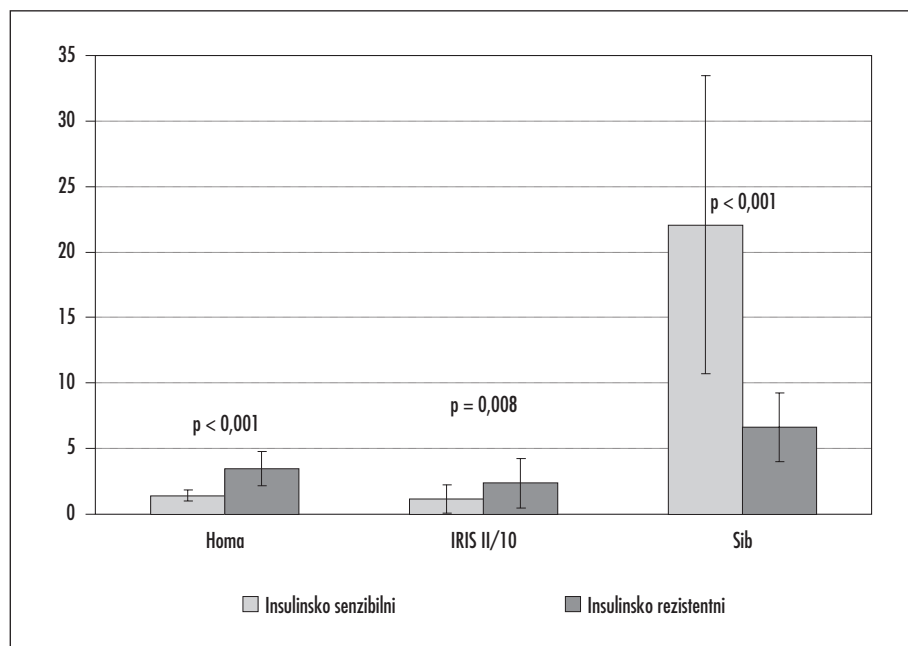
## Analiza variance opazovanih kazalcev in označevalcev pri IS- in IR-preiskovankah s SPO ter kontrolno skupino

Analiza variance je pokazala pomembno razliko med IS- in IR-preiskovankami ter kontrolno skupino pri vseh preiskovanih indeksnih vrednostih in tudi pri IP. Prav tako so bile ugotovljene razlike v biokemičnih vrednostih trigliceridov, HDL-holesterola, insulina in glukoze (tabela 3).



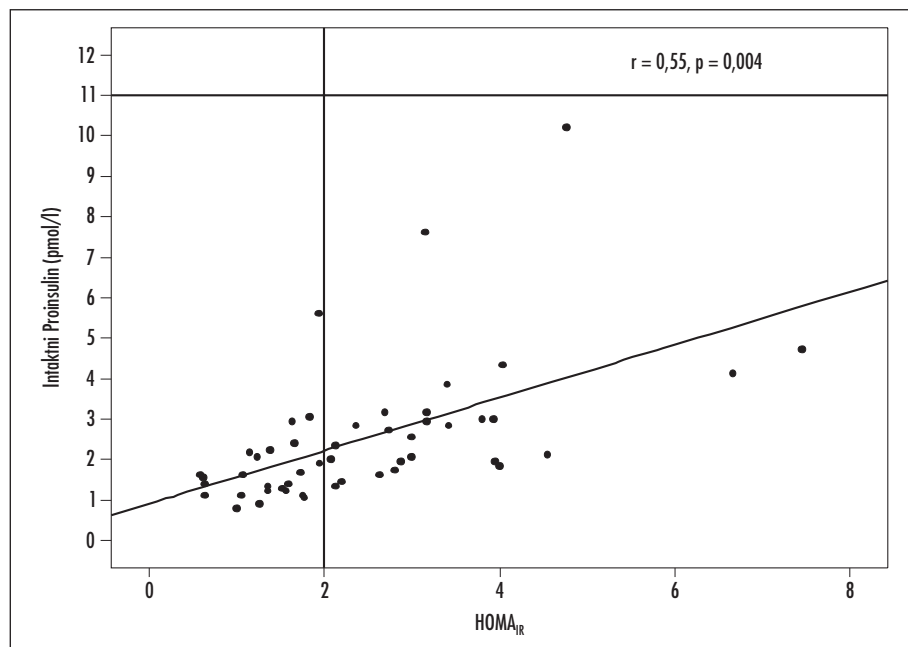
Slika 1. Primerjava analiziranih označevalcev pri obeh skupinah bolnic s SPO. Prva skupina je insulinsko rezistentna ( $\text{HOMA}_{\text{IR}} > 2$ ), druga pa senzitivna ( $\text{HOMA}_{\text{IR}} < 2$ ). V grafikonu so prikazane srednje vrednosti, standardni odkloni in raven tveganja (p).



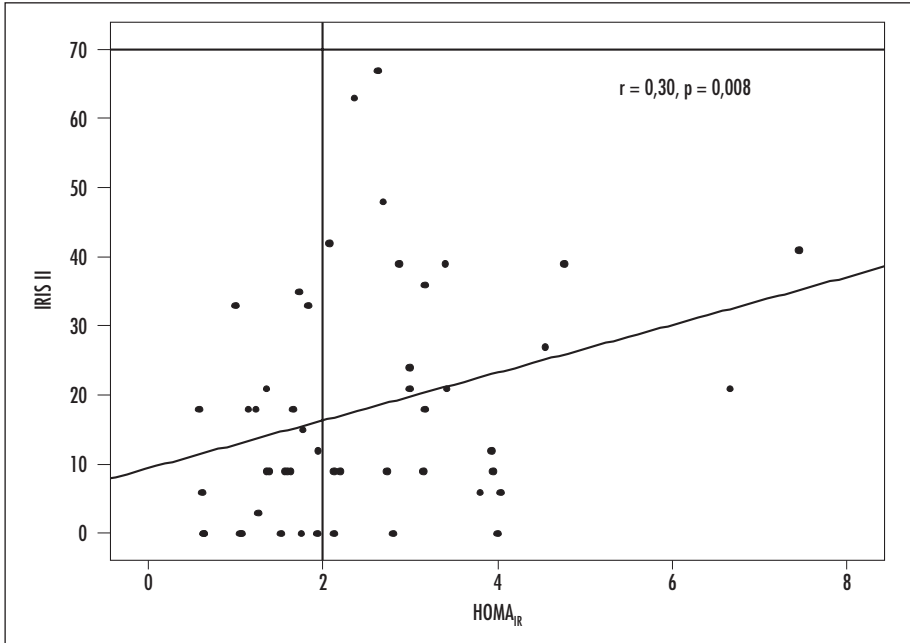


Slika 2. Primerjava indeksnih vrednosti pri bolnicah s SPO. Prva skupina je insulinsko rezistentna ( $HOMA_{IR} > 2$ ), druga pa senziitivna ( $HOMA_{IR} < 2$ ). S stolpci so prikazane srednje vrednosti, na njih so visani standardni odkloni in raven tveganja ( $p$ ).

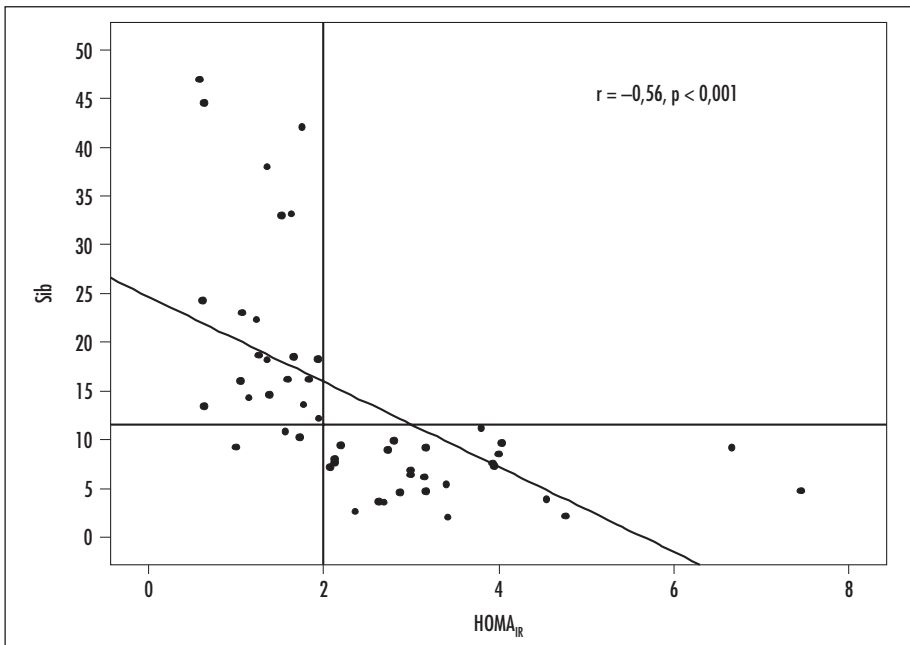
212



Slika 3. Povezanost  $HOMA_{IR}$  z intaktnim proinsulinom pri vseh preiskovankah s SPO. V grafikonu sta prikazana koeficient korelacije ( $r$ ) in raven tveganja ( $p$ ).



Slika 4. Povezanost  $HOMA_{IR}$  s kazalcem IRIS II pri vseh preiskovankah s SPO. V grafikonu sta prikazana koeficient korelacije ( $r$ ) in raven tveganja ( $p$ ).



Slika 5. Povezanost med  $HOMA_{IR}$  in kazalcem Sib pri vseh preiskovankah s SPO. V grafikonu sta prikazana koeficient korelacije ( $r$ ) in raven tveganja ( $p$ ).

Tabela 3. Analiza variance med insulinso rezistentnimi in senzitivnimi ženskami s SPO ter kontrolno skupino. V tabeli so prikazane srednje vrednosti in standardni odkloni za insulinso rezistentne in insulinso senzitivne ženske s SPO ter kontrolno skupino in vzročna porazdelitev razmerja varianc (*F*) in raven tveganja (*p*). ANOVA – analiza variance, ITM – indeks telesne mase, NS – ni pomembne razlike.

	IR <sub>HOMA</sub> > 2	IS <sub>HOMA</sub> < 2	Kontrolna skupina	ANOVA	
				F	p
Trigliceridi (mmol/l)	1,16 ± 0,77	0,80 ± 0,35	0,89 ± 0,24	3,186	0,048
HDL (mmol/l)	1,25 ± 0,29	1,37 ± 0,29	0,83 ± 0,37	18,45	<0,001
Glukoza (mmol/l)	4,70 ± 0,60	4,21 ± 0,28	4,40 ± 0,42	6,12	0,004
Insulin (μU/ml)	16,8 ± 6,21	7,07 ± 2,14	6,02 ± 2,52	47,491	<0,001
Intaktni proinsulin (pM)	3,15 ± 1,95	1,80 ± 1,01	1,91 ± 0,73	7,248	0,001
HOMA <sub>IR</sub>	3,45 ± 1,3	1,33 ± 0,43	1,17 ± 0,45	52,828	<0,001
IRIS II	32 ± 19	11 ± 11	26 ± 12	6,346	0,003
Sib	6,65 ± 2,61	22,07 ± 11,36	25,66 ± 9,49	33,781	<0,001

## RAZPRAVLJANJE

Namen naše raziskave je bil ovrednotiti vlogo IP kot možnega označevalca IR pri populaciji žensk s SPO in ga primerjati z različnimi, že uveljavljenimi metodami določanja IR: HOMA<sub>IR</sub>, IRIS II in Sib. Rezultate obeh skupin žensk s SPO smo primerjali s kontrolno skupino primerljivih zdravih žensk.

Pri populaciji žensk s SPO smo ugotovili linearno povezano spreminjanje vrednosti vseh treh indeksov z višanjem IR. Ugotovili smo, da so vrednosti IP pri IR-populaciji višje od tistih pri IS ter prav tako med sabo povezane. Pri preučevanju drugih laboratorijskih kazalcev smo v populacijah ugotovili pomembne razlike v koncentraciji glukoze, insulina in trigliceridov, medtem ko v koncentraciji HDL-holesterola ni bilo pomembnih razlik. Pri ugotavljanju kliničnih značilnosti smo ugotovili razlike v teži in ITM.

### Uporabljene metode

Na začetku smo imeli zgolj populacijo žensk s SPO. Skupino je bilo treba razdeliti na IR in IS. Kot glavni indeks za določanje IR in IS smo uporabili indeks HOMA<sub>IR</sub>, nato pa naredili še primerjavo z IP, IRIS II in Sib.

Za referenčno ločevanje med IR in IS smo izbrali indeks HOMA<sub>IR</sub>, saj je to splošno sprejeta metoda za določevanje IR v epidemioloških študijah. Izračun je enostaven, metoda pa dobro korelira s standardno metodo evglike-mičnega hiperinsulemičnega clampa (37).

### IR, določena z metodo HOMA<sub>IR</sub>

Že v uvodu je omenjeno, da je IR stanje, kjer je insulin normalne strukture in biološke aktivnosti, nima pa želenih bioloških učinkov. Analiza podatkov z metodo HOMA<sub>IR</sub> je pokazala, da je imelo IR 26 od 52 preiskovank, kar je 52%. IR je pomembna, saj je osnova za razvoj SPO. Kljub temu smo predvidevali, da bi moral biti ta odstotek višji.

### IR, določena z metodo IRIS II

Po podatkih iz literature je meja za IR pri bolnikih s SB2 vrednost indeksa IRIS II več kot 70, česar ni imela nobena od naših preiskovank. Vendar je pomembnejši rezultat Studentovega t-testa, ki je pokazal statistično razliko med obema skupinama. Z metodo IRIS II bi najverjetneje lahko ločevali IR- od IS-žensk s SPO, vendar metoda ni dovolj zanesljiva, saj nismo dosegli želenega rezultata pri točkovnem vrednotenju. V prihodnosti bi morali določiti referenčno vrednost za IRIS II pri ženskah s SPO, ki je očitno nižja od vrednosti pri bolnikih s SB2.

### IR, določena s Sib

Sib-indeks se izračuna na podoben način kot HOMA<sub>IR</sub>, vendar upošteva še telesno maso, kar da rezultatu še dodatno težo. Vrednost t-testa je zato pričakovano pokazala izredno signifikanco, s tem pa pomembno razliko med obema populacijama. Tudi Sib bi se lahko

uporabljal kot metoda za določevanje IR pri ženskah s SPO. Metoda je še boljša od  $HOMA_{IR}$ , saj upošteva tudi telesno težo, po drugi strani pa je s tem pot do končnega rezultata še bolj kompleksna.

### Določevanje IP

IP je perspektiven označevalec, ki doslej še ni bil uporabljen za določanje IR pri ženskah s SPO. Pomemben je v kasnejših stopnjah razvoja hiperinsulinemije, ko je presežena kapaciteta encima, ki cepi IP v insulin (37). Do sedaj imamo edino znane podatke o njegovi vlogi kot označevalcu pri bolnikih s SB2. Pri analizi podatkov dveh skupin bolnic s SPO, ki smo ju ločili s  $HOMA_{IR}$  na IR in IS, smo na podlagi t-testa ugotovili statistično pomembne razlike med skupinama. Kljub pomembni razliki pa nobena od bolnic ni preseгла referenčne vrednosti 11,5 pmol, ki je doslej opisana v literaturi kot mejna za določanje IR (19). Vendar je treba opozoriti, da je ta vrednost (11,5 pmol) nastavljena za bolnice s SB2, ne pa za bolnice s SPO. Zato bi morali v prihodnosti narediti kakšno večjo študijo, ki bi definirala novo mejno vrednost za populacijo s SPO.

### Določevanje ostalih laboratorijskih kazalcev

Ob IP smo določevali tudi vrednosti serumske glukoze, insulina in trigliceridov ter HDL-holesterola. Pri IR-preiskovankah s SPO smo v primerjavi z IS kot tudi v primerjavi s kontrolno skupino ugotavljali povišane vrednosti glukoze in insulina, kar je v skladu s pričakovanji, saj je IR stanje, ko ni pravilnega privzema glukoze v tkiva, posledica pa hiperinsulinemija (15). Pričakovane so bile tudi povišane vrednosti trigliceridov v krvi, saj je ena od značilnosti SPO debelost in s tem povezana povečana aktivnost adipoznega tkiva, s povečanim sproščanjem PMK, ki predstavljajo substrat za tvorbo trigliceridov in VLDL-delcev v jetrih (31).

### Določevanje kliničnih značilnosti

Opazovali smo različne klinične značilnosti, ki bi lahko ločevale populacijo preiskovank. Že v uvodu smo omenili, da je ena od kliničnih značilnosti debelost, saj se veliko označeval-

cev tvori v adipoznem tkivu, ki je metabolno aktivno in izloča adipocitokine. Pri analizi smo ugotovili, da ni pomembnih razlik v starosti, višini, sistoličnem in diastoličnem krvnem tlaku. Prisotne pa so razlike pri teži in ITM. Predvsem povišana telesna teža je povsem v skladu s pričakovanji, obenem pa seveda premalo, da bi zgolj na podlagi telesne teže sklepali o prisotnosti SPO.

### Povezava med IR, IP in IRIS II ter $HOMA_{IR}$ in Sib

#### Povezava med IP in $HOMA_{IR}$

Vrednosti  $HOMA_{IR}$  so sorazmerne povišanim koncentracijam insulina v krvi. Ob višji IR bo večja stopnja hiperinsulinemije in večje vrednosti indeksa  $HOMA_{IR}$ . Sočasno bo ob večji IR prišlo do čedalje večjega popuščanja celic beta, kar bo privedlo do višjih koncentracij IP (37). Pričakovali bi linearno povezanost, kar smo z vrednostjo Pearsonove korelacije tudi dokazali ( $r = 0,55$ ).

#### Povezava med IRIS II in $HOMA_{IR}$

Za vrednosti  $HOMA_{IR}$  pričakujemo, da bodo naraščale, saj se z večjo IR povečuje hiperinsulinemija. Indeks  $HOMA_{IR}$  je odvisen od koncentracije glukoze in insulina v serumu. Vrednosti IRIS II so odvisne od večjega števila dejavnikov: vrednosti ITM, glukoze, trigliceridov, HDL-holesterola in upoštevanja morebitnega bolnikovega povečanega krvnega tlaka. Pričakovali bi naraščajoče vrednosti glukoze, večjo IR ob večjem ITM, višje vrednosti trigliceridov zaradi ITM in nižje vrednosti HDL-holesterola. Pri opazovanju kliničnih značilnosti smo ugotovili, da se vrednosti trigliceridov niso povečale, zato lahko vpliv trigliceridov in ITM zanemarimo. Povezava zato ne more biti povsem linearna, obstaja pa neka pozitivna povezava, kar imamo na grafu Pearsonove korelacije tudi prikazano ( $r = 30$ ).

#### Povezava med Sib in $HOMA_{IR}$

Indeksa Sib in  $HOMA_{IR}$  upoštevatava vrednosti serumskega insulina in glukoze, Sib pa upošteva še telesno težo. Razlika je, da so pri  $HOMA_{IR}$  vrednosti glukoze in insulina v števcu, kar vodi v naraščajoč rezultat pri večanju

IR. Pri Sib pa je ravno obratno, kar pomeni, da vrednosti padajo. Pričakovali smo negativno linearno povezavo, kar smo s Pearsonovo korelacijo tudi dokazali ( $r = -0,56$ ).

### Preiskovanke s SPO in kontrolna skupina

Primerjava obeh skupin žensk s SPO s kontrolno skupino zdravih žensk primerljive starosti je pokazala, da pričakovano obstajajo pomembne biokemične razlike med klinično podobnimi ženskami, ki so se med seboj razlikovale le v teži. Analiza ostalih opazovanih vrednosti pa je pokazala, da pri vseh biokemičnih označevalcih in kazalcih obstajajo pomembne razlike.

To si lahko razlagamo s poznavanjem narave boleznih SPO, ki je endokrini bolezen in ki vpliva na metabolne procese v telesu, kar pogosto vodi v IR. To se posledično kaže s spremembo vseh omenjenih vrednosti pri bolnicah s SPO, ki so sicer pri kontrolni skupini v mejah normale. S tem smo dokazali pravilno odločitev pri izbiri opazovanih označevalcev in kazalcev v naši raziskavi.

### Ugotovitve

Najpomembnejša ugotovitev naše raziskave je, da IP ni dober označevalec za določanje IR pri preiskovankah s SPO. Pri IR-preiskovankah s SPO je sicer prišlo do dviga IP, vendar ne do zadostne koncentracije, da bi prišel

nad referenčno mejo. IP zato ni dober označevalec za IR v naši populaciji.

HOMA<sub>IR</sub> je splošno sprejeta metoda za določevanje IR pri bolnicah SB2. Tudi pri naši populaciji žensk s SPO je bila primerna za določevanje IR. Z metodo IRIS II smo dobili razlike med IR in IS, vendar nobena od žensk ni dosegla referenčne meje, ki sicer velja za populacijo s SB2. Z metodo Sib smo lahko ločili IR-ženske od IS-žensk s SPO. Za vse metode se je izkazalo, da so v pravilnem medsebojnem odnosu.

Ženske s SPO in IR se ločijo po kliničnih značilnostih od IS predvsem po višji telesni teži in ITM.

### ZAKLJUČKI

- Preiskovanke s SPO niso dosegle dovolj velike stopnje IR, da bi bil dosežen prag disfunkcije celic beta trebušne slinavke, ki bi povzročil prekomerno izločanje intaktnega proinsulina. Intaktni proinsulin ni dober označevalec za določanje insulinske rezistence pri preiskovankah s SPO.
- Med opazovanimi označevalci in kazalci smo dokazali, da sta HOMA<sub>IR</sub> in Sib najzanesljivejša kazalca za določanje in spremljanje IR pri preiskovankah s SPO.
- Indeks IRIS II je bil manj senzitivni kot indeksa HOMA<sub>IR</sub> in Sib.
- Ženske s SPO in IR se ločijo po kliničnih značilnostih od IS predvsem po višji telesni teži in ITM.

### LITERATURA

1. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853–61.
2. Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745–9.
3. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19–25.
4. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 113–6.
5. Legro RS, Chiu P, Kusanman AR, et al. Polycystic ovaries are common in women with hyperandrogenic chronic anovulation but do not predict metabolic or reproductive phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2571–9.
6. Venkatesan AM, Dunaif A, Corbould A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: progress and paradoxes. *Recent Prog Horm Res* 2001; 56: 295–308.
7. Shoupe D, Kumar DD, Lobo RA. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 174: 588–92.
8. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, et al. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38: 1165–74.
9. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774–800.

10. Barbieri RL, Hornstein MD. Hyperinsulinemia and ovarian hyperandrogenism. Cause and effect. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988; 17: 685-703.
11. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance-mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991; 325: 938-48.
12. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, et al. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992; 41: 1257-66.
13. Rosenbaum D, Haber RS, Dunaif A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: decreased expression of GLUT-4 glucose transporters in adipocytes. *Am J Physiol* 1993; 264: 197-202.
14. Dunaif A, Xia J, Book CB, et al. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995; 96: 801-10.
15. Kauffman RP, Baker VM, Dimarino P, et al. Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: a comparison of two distinct populations. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1362-9.
16. Meirrow D, Yossepowitch O, Rosler A, et al. Insulin resistant and non-resistant polycystic ovary syndrome represent two clinical and endocrinological subgroups. *Hum Reprod* 1995; 10: 1951-6.
17. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 141-54.
18. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
19. Pfützner A, Kunt T, Hohberg C, et al. Fasting intact proinsulin is a highly specific predictor of insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 682-7.
20. Ciampelli M, Leoni F, Cucinelli F, et al. Assessment of insulin sensitivity from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test in polycystic ovary syndrome and menopausal patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1398-406.
21. Forst T, Standl E, Hohberg C, et al. IRIS II study: the IRIS II score-assessment of a new clinical algorithm for classification of insulin resistance in patients Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21: 1149-53.
22. Barbieri RL, Makris A, Randall RW, et al. Insulin stimulates androgen accumulation in incubation of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 904-10.
23. Nestler JE. Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome, and its clinical implications. *Semin Reprod Endocrinol* 1997; 15: 111-22.
24. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, et al. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992; 41: 1257-66.
25. Magoffin DA, Weitsman SR. Differentiation of ovarian theca-interstitial cells in vitro: regulation of 17 alpha-hydroxylase messenger ribonucleic acid expression by luteinizing hormone and insulin-like growth factor-I. *Endocrinology* 1993; 132: 1945-51.
26. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995; 16: 3-34.
27. Lanzone A, Fulghesu AM, Guido M, et al. Differential androgen response to adrenocorticotrophic hormone stimulation in polycystic ovarian syndrome: relationship with insulin secretion. *Fertil Steril* 1992; 58: 296-301.
28. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 83-9.
29. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2694-8.
30. Granberry MC, Fonseca VA. Insulin resistance syndrome: options for treatment. *South Med J* 1999; 92: 2-15.
31. Greenfield JR, Campbell LV. Insulin resistance and obesity. *Clin Dermatol* 2004; 22: 289-95.
32. Silfen ME, Denburg MR, Manibo AM, et al. Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4682-8.
33. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-56.
34. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004; 50: 1511-25.
35. Combs TP, Berg AH, Obici S, et al. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest* 2001; 108: 1875-81.
36. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291: 1730-7.
37. Pfützner A, Pfützner AH, Larbig M, et al. Role of intact proinsulin in diagnosis and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2004; 6: 405-12.
38. Hedblad B, Nilsson P, Janzon L, et al. Relation between insulin resistance and carotid intima-media thickness and stenosis in non-diabetic subjects. Results from a cross-sectional study in Malmo, Sweden. *Diabet Med* 2000; 17: 299-307.
39. IBL Immuno-Biological Laboratories, Hamburg. Proinsulin ELISA: Instructions for use. Dosegljivo na: <http://www.idsltd.com/Downloads/CV-RE53031.pdf> (12.01.2007)

Vabimo študente in mlade zdravnike na predavanja in delavnice

## Kako pisati medicinske prispevke?

24. in 25.11. od 16.00-19.00 v prostorih Medicinske fakultete UL

Kratek program:

24.11. - krajša predavanja v veliki predavalnici MF;  
vstop prost

Oblike in nameni različnih prispevkov  
Kako narediti raziskovalno nalogo  
Iskanje virov in oddaljen dostop do polnih člankov  
Predstavitev rezultatov in risanje grafov  
Citiranje  
Slovenščina v medicinskih prispevkih  
Uredniški postopek

25.11. - delavnice v skupinah po 5 udeležencev;  
pogoj: lastni prispevek (članek ali le izvleček)



Prijave in prispevke za delavnice (25.11.) zbiramo na  
[info@medrazgl.si](mailto:info@medrazgl.si) do 29.10.2009

Natančen program predavanj in delavnic bo objavljen na naši spletni  
strani: [www.medrazgl.si](http://www.medrazgl.si).



Rina Rus<sup>1</sup>, Breda Zakotnik<sup>2</sup>

# Cepljenje otrok z obolenji ledvic

## *Immunization of Children with Renal Disease*

---

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** cepljenje, kronična ledvična bolezen, idiopatski nefrotski sindrom

Članek podaja priporočila za cepljenje otrok z obolenji ledvic, predvsem tistih s kronično ledvično boleznijo višjih stopenj in otrok z idiopatskim nefrotskim sindromom. Ti otroci so namreč v določenih primerih dovzetnejši za resne virusne ali bakterijske okužbe. Preprečevanje nalezljivih bolezni z ustreznim cepljenjem je pri teh otrocih zelo pomembno, zato naj bi ti otroci, kadar je to mogoče, prejeli vsa obvezna cepiva, s katerimi cepimo zdrave otroke, priporočena pa so še nekatera dodatna cepljenja. Pri tem je potrebno poudariti, da se cepljenje z živimi oslabljenimi cepivi ne priporoča otrokom s presajeno ledvico in tistim z idiopatskim nefrotskim sindromom, ki prejema imunosupresivno zdravljenje.

---

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** vaccination, chronic renal disease, idiopathic nephrotic syndrome

The article presents the recommendations for immunization of children with chronic kidney disease of higher stages and children with idiopathic nephrotic syndrome. These children are in some cases more susceptible to serious viral and bacterial infections. The prevention of infectious diseases by efficacious vaccination is very important in these children therefore they should receive all recommended standard vaccines for healthy children whenever it is possible and there are also some additional vaccinations recommended. It should be emphasized that live attenuated vaccines should be avoided in children after renal transplantation and in children with idiopathic nephrotic syndrome on immunosuppressive therapy.

---

<sup>1</sup> Asist. dr. Rina Rus, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ulica stare pravde 4, 1000 Ljubljana.

<sup>2</sup> Prim. mag. Breda Zakotnik, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana.

## UVOD

Preprečevanje sistemskih virusnih in bakterijskih okužb z ustreznim cepljenjem je ena pomembnejših nalog pediatrov. Ugotavljamo, da se pri izvajanju rednega cepljenja otrok, ki imajo neko kronično bolezen, večkrat pojavijo težave. Ti otroci mnogo pogosteje kot zdravi obiskujejo različne specialiste ali pa so dalj časa hospitalizirani. Zato se lahko zgodi, da je pri njih redno cepljenje zakasnjeno ali pa celo izpadejo iz rednega programa cepljenja, ki se sicer izvaja ob sistematskih pregledih pri zdravih otrocih. Z omenjenimi težavami se srečujemo tudi na nefrološkem oddelku Pediatrične klinike.

Prispevek obravnava cepljenje tistih otrok z bolezenj ledvic, ki imajo kronično ledvično bolezen (KLB) z glomerulno filtracijo pod 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, kamor sodijo tudi otroci, ki potrebujejo eno od oblik dializnega zdravljenja, kot sta hemodializa ali peritonealna dializa, in otroci s presajeno ledvico. Opisano je tudi cepljenje otrok z idiopatskim nefrotskim sindromom.

## POSEBNOSTI OTROK Z BOLENI LEDVIC

Pri otrocih s KLB, ki se zdravijo konzervativno, pa tudi pri tistih, ki potrebujejo dializno zdravljenje, niso dokazali pomembne imunske motnje. Povedano ne velja za posamezne primere nefrotskega sindroma, sistemskega eritematoznega lupusa in nekatere otroke na peritonealni dializi, kjer so ugotavljali hipogamaglobulinemijo, ki lahko nastane kot posledica izgube IgG v dializat ali pa zaradi motnje v nastanku IgG (1–7). Otroci s presajeno ledvico imajo imunsko motnje zaradi prejetja zdravil proti zavrntvi presadka in/ali zavrntvene reakcije. Okužbe so pri njih pogostejše, večje pa je tudi tveganje za težji potek bolezni in zaplete (8–9).

Za otroke z bolezenj ledvic velja, da (10–13):

1. nekateri otroci na dializi in nekateri otroci s presajeno ledvico slabše odgovorijo na cepivo, zato potrebujejo dodaten odmerek, v določenih primerih (hepatitis B) pa so lahko cepljeni s podvojeno dozo cepiva,
2. ne smejo biti cepljeni z živimi cepivi, kadar je njihova imunost okrnjena,

3. so v določenih primerih bolj dovzetni za okužbe, povzročene z mikroorganizmi, ki za zdrave ljudi sicer niso nevarni. Večja dovzetnost za okužbe je lahko posledica same bolezni ali pa zdravil, ki jih otroci prejema, zato so poleg predvidenih rednih cepljenj zanje priporočena še nekatera dodatna cepljenja.

Zaenkrat ni dokazov, da bi cepljenje otrok s KLB povzročilo reaktivacijo osnovne bolezni ali pa zavrntev presadka, prav tako tudi ne pospeši slabšanja ledvične funkcije (14).

## OBVEZNA CEPLJENJA OTROK Z BOLENI LEDVIC

V Sloveniji se cepljenje proti nalezljivim boleznim izvaja po Programu imunoprofilakse in kemoprofilakse, ki je vsako leto objavljen v Uradnem listu Republike Slovenije (Ur. L. RS). Predpisana standardna cepljenja, ki jih izvajamo v okviru sistematskih pregledov pri zdravih otrocih, so navedena v tabeli 1 (15). Obvezna so za vse otroke, razen za tiste z začasnimi ali trajnimi kontraindikacijami. Predpisane sheme za posamezna cepljenja najdemo tudi na spletnih straneh Inštituta za varovanje zdravja Republike Slovenije (<http://www.ivz.si>) in drugih zavodov za zdravstveno varstvo.

Pri otrocih pred predvideno presaditvijo ledvice priporočajo, da se izvede cepilni program v celoti, če je to le mogoče. Vedeti namreč moramo, da je pri otrocih s presajenim organom odziv na cepivo slabši, cepljenje z živimi cepivi pa je lahko zaradi možnih zapletov nevarno (17, 18).

### Cepljenje proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju (DTaP)

Do sedaj opravljene raziskave so ugotavljale, da lahko tudi otroci s KLB vključno s tistimi, ki potrebujejo dializno zdravljenje in tistimi s presajeno ledvico, varno prejmejo cepiva proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju (19–21) in naj bi bili tako kot zdravi otroci cepljeni po priporočenem programu. Isto velja tudi za otroke z idiopatskim nefrotskim sindromom (10).

Cepivo, ki ga otroci prejmejo, vsebuje poleg davičnega in tetanusnega toksoida ter

Tabela 1. Predpisana standardna cepljenja pri otrocih.

Vrsta cepljenja	Program cepljenja	Opombe
Davica – tetanus – oslovski kašelj (brezcelično cepivo)	<i>Bazično cepljenje</i> – od tretjega meseca dalje, 3 odmerki v presledku vsaj enega meseca <i>revakcinacija</i> – od 12 do 24 mesecev oz. vsaj 6 mesecev po končanem popolnem cepljenju*	
Otroška ohromelost (inaktivirano cepivo)	<i>Bazično cepljenje</i> – od tretjega meseca dalje: 3 odmerki v presledku vsaj enega meseca <i>revakcinacija</i> – od 12 do 24 mesecev oz. vsaj 6 mesecev po končanem popolnem cepljenju	
<i>Haemophilus influenzae</i> tipa b	<i>Bazično cepljenje</i> – od tretjega meseca dalje: 3 odmerki v presledku vsaj enega meseca <i>revakcinacija</i> – od 12 do 24 mesecev oz. vsaj 6 mesecev po končanem popolnem cepljenju	
Ošpice – mumps – rdečke	1. odmerek: od 12 do 18 mesecev 2. odmerek: od 5 do 6 let – tik pred vstopom v šolo	Ni priporočeno po presaditvi ledvice oziroma v času zdravljenja s kemoterapijo ali visokimi odmerki kortikosteroidov
Davica – tetanus (dT)	Cepljeni otroci tretjega razreda osnovne šole (8–10 let)	Otroci, ki niso bili cepljeni v predšolski dobi, morajo biti predhodno bazično cepljeni
Tetanus	Cepljenje pri 16–18 letih – če od zadnjega cepljenja ni minilo več kot 10 let	Otroci, ki niso bili cepljeni v predšolski dobi, morajo biti predhodno bazično cepljeni
Hepatitis B	Začetek bazičnega cepljenja v starosti od 5 do 6 let po osnovni shemi 0, 1, 6 mesecev (glede na prvo dozo)**	4. ali 5. doza, če pade titer v serumu < 10 IE/l

\* V nekaterih državah so že uvedli dodatno revakcinacijo proti oslovskemu kašlju s cepivom, prilagojenim za otroke, starejše od 7 let, in mladostnike. Pri nas je podan predlog za zamenjavo dvovalentnega cepiva proti davici in tetanusu s trivalentnim cepivom proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju v starosti od 8 do 10 let.

\*\* Obstaja tudi posebna shema (0, 1, 2, 6 mesecev), po kateri se razen imunokompromitiranim osebam priporoča cepljenje tudi dializnim bolnikom (15, 16). Nekateri avtorji opisujejo, da je antigeni odgovor boljši, kadar bolniki prejmejo dvojni odmerek (12).

brezceličnega cepiva proti oslovskemu kašlju še inaktivirano cepivo proti otroški ohromelosti (IPV) in konjugirano cepivo proti bacilu *Haemophilus influenzae* tipa b (Hib). Omenjeno kombinirano 5-valentno cepivo je v Sloveniji na voljo pod imenom Infanrix – IPV + Hib (GlaxoSmithKline) ali pa kot Pentaxim (Sanofi Pasteur). Poleg bazičnega cepljenja in revakcinacije z omenjenim cepivom so otroci v starosti 8–10 let cepljeni proti davici in tetanusu s cepivom, ki je registrirano pod imenom Td-PUR (Novartis) in vsebuje davični in tetanusni anatoksin. V starosti 16–18 let so dijaki cepljeni proti tetanusu. Trenutno registrirano cepivo je Tetanol (Novartis). Poživitvene odmerke s toksoidoma davice in tetanusa se priporoča vsakih 10 let po zaključenem osnovnem cepljenju (15). V zadnjih letih je na tržišču na voljo kombinirano brez-

celično cepivo proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju, prilagojeno za uporabo pri večjih otrocih in mladostnikih. Cepivo vsebuje enake sestavine kot cepivo za dojenčke, koncentracije sestavin pa so zmanjšane na vrednosti, ki zagotavljajo največjo učinkovitost ob najmanjšem tveganju za neželene učinke. V nekaterih državah so v cepilne programe namesto cepiva Td že uvedli cepljenje večjih otrok in mladostnikov s tem cepivom (22). Pri nas je podan predlog za uvedbo tega cepiva namesto cepiva Td za otroke med 8. in 10. letom starosti.

Raziskave na otrocih, ki so potrebovali dializno zdravljenje in tistih, ki so imeli presajeno ledvico, so ugotovile, da je stopnja serokonverzije po cepljenju DTaP pri njih slabša v primerjavi z zdravimi (20, 21, 23, 24). Pri dojenčkih, ki so bili na peritonealni dializi, pa

so ugotovili, da je večina razvila protitelesa proti davici in tetanusu, in sprememba priporočenega programa cepljenja ni bila potrebna (24). Ugotovili so tudi, da je trajanje imunosti proti davici in tetanusu daljše pri otrocih s KLB, ki potrebujejo dializno zdravljenje, v primerjavi s trajanjem omenjene imunosti pri otrocih, ki imajo presajeno ledvico. Nižjo stopnjo zaščite so pripisovali imunosupresivnemu zdravljenju (20). Podatkov, ki bi govorili o imunogenosti teh cepiv pri bolnikih z idiopatskim nefrotskim sindromom, zaenkrat ni na voljo.

### **Cepljenje proti otroški ohromelosti**

Otroci s KLB, vključno s tistimi, ki potrebujejo dializno zdravljenje, in tistimi s presajeno ledvico, ter otroci z idiopatskim nefrotskim sindromom, so lahko cepljeni proti otroški ohromelosti z IPV po standardnem programu (10).

Vsi otroci so pri nas cepljeni proti virusu otroške ohromelosti z inaktiviranim cepivom po tretjem mesecu starosti. Običajno se cepi s kombiniranim 5-valentnim cepivom DTaP – IPV + Hib po standardnem programu, ki je opisan v tabeli 1. Cepivo IPV je varno, dobro imunogeno, lahko se ga vključuje v kombinirana cepiva in je edino cepivo proti otroški ohromelosti za ljudi z imunsko pomanjkljivostjo (25). V Sloveniji je na voljo tudi kot monovalentno cepivo Poliorix™ (GlaxoSmithKline).

Raziskava, ki je proučevala nivo protiteles po cepljenju z IPV pri 49 starejših otrocih, ki so bili na dializi, je ugotovila, da je imelo 86% bolnikov protitelesa proti vsem trem serotipom poliomielitisa, kar kaže na primeren imunski odziv pri bolnikih z uremijo (26). Raziskav, ki bi proučevale odgovor na cepljenje z IPV pri dojenčkih z boleznijo ledvic, v razpoložljivi literaturi zaenkrat ni. Vsekakor pa z IPV lahko varno cepimo otroke, ki prejemajo imunosupresivna zdravila.

### **Cepljenje proti Hib**

Vsi otroci so proti Hib cepljeni po programu, ki je določen v Programu imunoprofilakse in kemoprofilakse, skupaj s cepivom proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju in otroški para-

lizi (kombinirano 5-valentno cepivo). Cepljenje proti Hib se zlasti priporoča otrokom, ki čakajo na presaditev ledvice, še posebno, če niso bili bazično cepljeni. Zaščita je boljša, če je cepljenje izvedeno vsaj 2 tedna pred presaditvijo organa in uvedbo zdravil proti zavrnitvi, cepi pa se lahko tudi po presaditvi, saj je cepljenje varno tudi za bolnike z motnjo imunosti (27). Priporočeno je, da se tudi ostale bolnike s KLB in tiste z idiopatskim nefrotskim sindromom cepi proti Hib po standardnem programu (10).

Cepljenje se prične po tretjem mesecu starosti po shemi, ki jo prikazuje tabela 1. V Sloveniji je na voljo tudi monovalentno konjugirano cepivo proti Hib – Hiberix (GlaxoSmithKline). Značilnost cepiva proti Hib je, da je proteinski nosilec kovalentno vezan s polisaharidom PRP, ki vzbudi imunski odziv proteinskega nosilca za polisaharidni hapten (25).

V literaturi je na voljo zelo malo podatkov glede odziva na cepljenje proti Hib pri otrocih s KLB. Pri eni od raziskav so merili nivo protiteles pri dojenčkih, ki so bili na peritonealni dializi. Ugotovili so, da se protitelesa razvijejo pri 90% teh dojenčkov in da imunost vztraja vsaj 22 mesecev po cepljenju. Cepljenje se je pri teh otrocih izkazalo za varno (28). Naslednja raziskava je merila prisotnost protiteles v serumu dva meseca po prejemu tretje doze cepiva. Vsi otroci so imeli v krvi zaščitni nivo protiteles, tudi proti Hib (29).

Zaradi motene imunosti so bolniki po presaditvi organov bolj nagnjeni k hujšemu poteku okužbe s Hib (8). Cepljenje s konjugiranim cepivom proti Hib je pri bolnikih z dobro delujočo presajeno ledvico dokaj učinkovito in povzroči porast protiteles, poživitveni odmerek pa odgovor dodatno okrepi. Konjugirano cepivo proti Hib je za te bolnike učinkovito in varno, saj ne poveča pogostosti pojavljanja zavrnitvene reakcije (30).

### **Cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (OMR)**

Cepljenje se v Sloveniji opravi s kombiniranim živim oslabiljenim cepivom proti OMR po predpisanem programu, ki je prikazan v tabeli 1. Na voljo sta cepivi Priorix (GlaxoSmithKline) in MMR-Vaxpro (Merck). Opravljenih

je bilo več raziskav, ki so proučevale odgovor na cepljenje z OMR pri otrocih s KLB. Schulman s sodelavci je v svoji raziskavi, kamor je vključil 10 otrok s KLB, ki so potrebovali dializno zdravljenje, ugotovil slabši odziv na vse tri komponente cepiva OMR pri otrocih, starih od 15 do 33 mesecev (ustrezen odgovor na cepivo le pri 30 % teh otrok) v primerjavi z zdravimi otroki (31). Medtem je Flynn s sodelavci v svoji raziskavi na mlajših (od 9 do 12 mesecev) otrocih s KLB, od katerih so trije potrebovali dializno zdravljenje, ugotovil uspešnejšo serokonverzijo (kar v 88 % na vse tri komponente cepiva) (32). V raziskavi, v katero je bilo vključenih 62 otrok s KLB in od katerih je 53 otrok potrebovalo dializno zdravljenje, so ugotovili prisotnost protiteles na vse tri komponente cepiva pri vseh otrocih dva meseca po cepljenju z OMR (29). Izsledki zadnjih dveh raziskav kažejo na ustrezen imunski odgovor otrok s KLB na cepljenje z OMR, vključno s tistimi, ki potrebujejo dializno zdravljenje. Ugotovili so tudi, da so imeli otroci, ki so bili cepljeni od 6 mesecev do 6 let pred predvideno presaditvijo ledvice, višji titer zaščitnih protiteles proti ošpicam, mumpsu, rdečkam, pa tudi hepatitisu B, davici in tetanusu v primerjavi s tistimi, ki so bili cepljeni več kot šest let pred presaditvijo organa. Tudi pri otrocih, mlajših od štirih let, so ugotovili nižje titre zaščitnih protiteles (33).

Glede na dosedanje izsledke je zaželeno, da se pred predvideno presaditvijo ledvice ponovno preveri titer protiteles proti omenjenim boleznim in se otroke dodatno cepi, če je to potrebno. V obdobju po presaditvi ledvice cepljenje proti OMR namreč ni primerno zaradi možnih zapletov, pridruženih cepljenju (33, 34). Cepljenje proti OMR se odsvetuje tudi pri otrocih z idiopatskim nefrotskim sindromom v času imunosupresivnega zdravljenja. Pri bolnikih, ki so več kot 14 dni zdravljeni s kortikosteroidi v dozi nad 2 mg/kg oz. nad 20 mg na dan oz. na dva dni, se cepljenje z OMR odloži. Varno se ga lahko izvede več kot en mesec po zaključenem kortikosteroidnem zdravljenju (10, 33). Pri odločitvi za cepljenje bolnikov, ki prejemajo imunosupresivna zdravila, je pomembno tudi trenutno epidemiološko stanje.

## Cepljenje proti hepatitisu B

Bolniki s KLB so bolj izpostavljeni okužbi s HBV predvsem zaradi pogostejšega stika z različnimi krvnimi pripravki. Okužba je možna tudi preko kontaminirane dializne opreme ter preko drugih virov v okolju, zato je za te bolnike zelo pomembno, da so pravočasno in ustrezno cepljeni (16). V Sloveniji se otroke cepi po shemi, ki jo prikazuje tabela 1. S cepljenjem, ki je v Sloveniji obvezno, pričnemo v prvem razredu osnovne šole. V Sloveniji je registrirano monovalentno cepivo proti hepatitisu B – Engerix B (GlaxoSmithKline), ki obstaja v dozi 10 µg (za otroke) in 20 µg (za odrasle). Na voljo je tudi kombinirano 6-valentno cepivo Infanrix Hexa (GlaxoSmithKline), ki poleg komponent proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, otroški paralizi in Hib vsebuje tudi komponento proti hepatitisu B, in s katerim so otroci lahko cepljeni že od 3. meseca dalje. V tem primeru prejmejo tri odmerke cepiva v razmaku od 1 do 3 mesecev. Revakcinacija se opravi eno leto po končanem bazičnem cepljenju. Če se otroka prične cepiti z omenjenim cepivom, je prav, da se s tem cepivom tudi zaključi. Ti otroci ne potrebujejo cepljenja proti hepatitisu B ob vstopu v osnovno šolo (15).

Opravljenе so bile številne raziskave, ki so proučevale učinkovitost standardnega cepljenja in cepljenja s podvojneno dozo cepiva proti hepatitisu B pri odraslih in otrocih s KLB. Ugotovili so, da je učinkovitost standardnega cepljenja proti hepatitisu B slabša pri odraslih bolnikih s KLB, ki so potrebovali dializno zdravljenje (35). Ob cepljenju z večjim odmerkom cepiva so ugotovili serokonverzijo pri 60 do 90,5 % bolnikov KLB (36–41). Chow in sodelavci so v raziskavi na odraslih bolnikih s KLB, ki so potrebovali dializno zdravljenje, ugotovili, da višja doza rekombinantnega cepiva proti hepatitisu B podaljša imunski odgovor pri tej skupini bolnikov (42). Pri otrocih s KLB se je prav tako izkazalo, da je režim treh zaporednih cepljenj z dvojno dozo (20 µg) rekombinantnega cepiva primerno imunogen, saj je imelo zaščitni titer nad 10 IE/1 91 % otrok po treh dozah cepiva. Pomembno je, da otroci prejmejo vsaj dve dozi, še bolje pa vse tri doze cepiva preden pride do končne odpovedi ledvic in je potrebno

dializno zdravljenje ali pa presaditev ledvic (43). Raziskava na 62 otrocih s KLB, ki so bili na dializi ali pa so imeli presajeno ledvico, je pokazala, da je imelo 60 otrok (96,8%) zaščitna protitelesa v serumu dva meseca po zaključenem cepljenju s tremi dozami cepiva (29). Pri odraslih bolnikih s KLB so proučevali tudi vpliv različnih poti aplikacije (intradermalno v primerjavi z intramuskularno) in večjega števila cepljenj z manjšimi dozami cepiva na serokonverzijo (38, 44).

Zaradi možnega slabšega odziva na cepivo in hitrejšega upadanja protiteles po cepljenju je pri bolnikih s KLB potrebno preverjanje nivoja protiteles na 1–2 meseca po tretjem odmerku cepiva ter nato sledenje nivojev 1-krat letno. Več kot tri doze cepiva naj bi prejeli tisti bolniki s KLB, ki niso razvili zaščitne koncentracije protiteles (10 IE/l). Bolniki s KLB potrebujejo pozitivni odmerek tudi ob znižanju nivoja protiteles pod zaščitno koncentracijo (43). Bolniki z idiopatskim nefrotskim sindromom niso opredeljeni kot visoko rizična skupina glede možnosti za okužbo z virusom hepatitisa B, zato sledenje nivoja protiteles pri teh bolnikih ni potrebno. Glede na to je tudi priporočeno, da so ti bolniki cepljeni po enaki shemi, ki velja za zdrave otroke (10).

## **PRIPOROČENA CEPLJENJA OTROK Z BOLENJI LEDVIC**

Razen obveznih cepljenj pa so za otroke z obolenji ledvic priporočena še nekatera dodatna cepljenja. Ta priporočila temeljijo na domnevi, da je pri otrocih z obolenji ledvic verjetnost, da zbolijo za katero od nalezljivih bolezni, ki se jih da preprečiti s cepljenjem, vsaj tolikšna kot pri zdravih otrocih. Od priporočenih cepljenj je za bolnike z obolenji ledvic zelo pomembno cepljenje proti noricam,

predvsem zaradi pogostejših zapletov, kadar pa je večja možnost okužbe, bolnikom z obolenji ledvic priporočajo tudi cepljenje proti hepatitisu A in proti pnevmokoku (45, 46). Pri njih je tudi večja verjetnost zapletov ob prebolevanju gripe ali pnevmokokne okužbe (10).

### **Cepljenje proti noricam**

Norice so v otroškem obdobju pogosta, običajno blaga in benigna bolezen. Bolezen pa je lahko tudi hudo potekajoča in celo smrtna v primeru, da gre za imunokompromitirane otroke s končno ledvično odpovedjo (16). Cepljenje proti noricam v Sloveniji ni vključeno v program obveznih cepljenj za otroke, v ZDA in nekaterih drugih državah pa je vključeno v priporočene programe cepljenja zdravih otrok, ki so večinoma cepljeni med 12. in 18. mesecem starosti (23). V Sloveniji je registrirano cepivo Varilrix™ (GlaxoSmithKline), ki vsebuje živ oslavljen sev Oka. Uporablja se za aktivno imunizacijo otrok od 12. meseca dalje. Ta sev pri zdravih cepljenih osebah ne povzroča viremije, kar je sicer značilnost divjih sevov noric (25). Program cepljenja prikazuje tabela 2.

Cepljenje proti noricam je učinkovito in varno pri zdravih otrocih (48). Cepljenje z živim oslavljenim sevom virusa noric pa je kontraindicirano pri imunokompromitiranih bolnikih, kamor sodijo tudi otroci s presajeno ledvico, ki prejemajo imunosupresivna zdravila. Prav tako omenjeno cepljenje ni zaželeno pri otrocih z idiopatskim nefrotskim sindromom, ki prejemajo imunosupresivna zdravila in so zdravljeni z visokimi dozami kortikosteroidov (več kot 2 mg/kg/dan oz. nad 20 mg/dan). Otroci z idiopatskim nefrotskim sindromom, ki prejemajo nizko dozo kortikosteroidov, so lahko cepljeni proti nori-

Tabela 2. Program cepljenja proti noricam.

Vrsta cepljenja	Program cepljenja	Opombe
Norice	Od 12 mesecev do 12 let: en odmerek cepiva (0,5 ml) Pri 13 in več letih: dve dozi cepiva z intervalom od 6 do 10 tednov*	Priporočeno pri otrocih z obolenji ledvic, ki še niso preboleli noric pred presaditvijo ledvic, ter cepljenje zdravih neimunih oseb, ki so v stiku z bolnikom

\* V nekaterih državah priporočajo cepljenje proti noricam z dvema odmerkoma tudi za otroke med 12. mesecem in 12. letom. Prvi odmerek naj bi prejeli med 12. in 18. mesecem, drugi odmerek pa med 5. in 6. letom. Če je otrok ob prvem cepljenju starejši od 6 let, dobi drugi odmerek čez 3 mesece (47).



cam (49). Raziskava na 29 otrocih z idiopatskim nefrotskim sindromom, ki so prejeli nizke doze kortikosteroidov, je namreč pokazala, da je cepljenje z dvema dozama cepiva pri njih tudi dobro imunogeno, otroci pa po cepljenju niso imeli večjih neželenih učinkov (50). Pri bolniku, ki prejema nizko dozo kortikosteroidov (metilprednizolon pod 0,5 mg/kg/dan), ne pa tudi drugih imunosupresivnih zdravil, je pred predvidenim cepljenjem smotno preveriti imunski status (51).

Zaradi izrazito povečane obolevnosti in smrtnosti imunokompromitiranih otrok, ki se okužijo z divjim sevom noric, je zelo pomembno, da se doseže ustrezen imunski odgovor na cepivo pri otrocih s KLB, še posebej pri tistih, ki so na dializi in pred presaditvijo ledvice, pa tudi pri otrocih z idiopatskim nefrotskim sindromom. Tako so z različnimi raziskavami ugotovili, da je cepivo proti noricam visoko imunogeno pri otrocih z idiopatskim nefrotskim sindromom in otrocih s KLB, vključno s tistimi, ki potrebujejo dializno zdravljenje. Ti bolniki tovrstno cepljenje relativno dobro prenašajo. Da dosežejo visoko stopnjo serokonverzije, sta potrebna dva odmerka cepiva (45, 50, 52–54). Pri teh otrocih tudi niso beležili hudih stranskih pojavov (45, 50, 54). Ugotovili so tudi, da je bilo število epizod herpesa zostra pomembno redkejše pri cepljenih v primerjavi s tistimi, ki so preboleli okužbo po naravni poti (9, 45). Pri bolnikih, ki so bili cepljeni pred presaditvijo ledvice, so se norice pojavile le izjemoma, pa še takrat so imele blag potek v primerjavi z necepljenimi (9).

Glede na to, da novejša priporočila tudi za zdrave otroke, mlajše od 13 let, priporočajo 2 odmerka cepiva, je tudi bolnike s KLB za doseganje dobre in dolgotrajne imunosti smiselno cepiti z dvema odmerkoma (47). Po cepljenju je smiselno preverjanje nivoja protiteles.

Pri neimunih bolnikih, ki čakajo na presaditev ledvice, se priporoča cepljenje proti noricam, če je le časovno dopustno, z dvema odmerkoma (8). Bolniki s KLB naj bi bili cepljeni najmanj 1 mesec pred predvideno presaditvijo ledvice in uvedbo imunosupresivnega zdravljenja (55). Pomembno je preveriti nivo protiteles po cepljenju (10). Po presaditvi ledvice se cepljenje proti noricam zaradi možnih zapletov po cepljenju na splošno ne priporoča (47). V manjši raziskavi, kjer

so cepili proti noricam otroke po presaditvi ledvice, pa je bil imunski odziv dober in ni bilo hujših neželenih pojavov po cepljenju (56).

Priporoča se cepljenje neimunih družinskih članov, da se s tem zmanjša možnost prenosa okužbe na bolnika (47).

## Cepljenje proti pnevmokoku

Bolniki s KLB, kamor sodijo tudi tisti, ki potrebujejo dializno zdravljenje, in bolniki s presajeno ledvico, spadajo med visoko rizične populacije glede obolevanja za invazivnimi okužbami s streptokokom pnevmonije, zato je zanje priporočljivo cepljenje (25). Še posebej pa so invazivnim pnevmokoknim okužbam, kot so peritonitis, pnevmonija z ali brez pleuralnega izliva in meningitis, izpostavljeni otroci z idiopatskim nefrotskim sindromom. Pojavnost ocenjujejo na 3 do 5% (57–59). Faktorji, ki so najverjetneje udeleženi pri povečanem obolevanju, so znižanje plazemskega IgG in izguba komponent komplemента, predvsem alternativne poti, ki je sicer zelo pomembna pri opsonizaciji bakterij s kapsulo (57, 60, 61). V Sloveniji imamo na voljo različna cepiva. Otroke lahko cepimo s 23-valentnim polisaharidnim pnevmokoknim cepivom (PPC), ki ga dobimo pod imenom Pneumo 23 (Sanofi Pasteur). Ker je to cepivo slabo imunogeno za otroke do dveh let, so z njim cepljeni le otroci, starejši od dveh let (62, 63). Od leta 2006 je v Sloveniji na voljo tudi 7-valentno konjugirano pnevmokokno cepivo (KPC) z imenom Prevenar (Wyeth Pharmaceuticals), s katerim pa lahko cepimo otroke že od starosti dveh mesecev dalje. Predpisano shemo cepljenja zdravih otrok glede na starost ob začetku cepljenja prikazuje tabela 3 in jo najdemo na spletni strani Inštituta za varovanje zdravja Republike Slovenije ([www.ivz.si](http://www.ivz.si)). Priporočena je s strani proizvajalca cepiva.

Pri otrocih z obolenji ledvic je priporočeno cepljenje proti pnevmokoku po prilagojeni shemi. Tiste, ki so mlajši od 24 mesecev, se cepi s KPC in to z ustreznim številom odmerkov glede na starost otroka, po 2. letu starosti se doda še en odmerek PPC. Revakvacijo s PPC se opravi čez 3–5 let. Otroke med 2. in 5. letom starosti, ki predhodno niso bili cepljeni proti pnevmokoku, cepimo z dvema odmerkoma KPC v razmaku 8 tednov, nato



Tabela 3. Običajna shema cepljenja zdravih otrok proti pnevmokoku (KPC – konjugirano pnevmokokno cepivo ali pa PPC – 23-valentno pnevmokokno polisaharidno cepivo).

Starost otroka ob prvem odmerku	Vrsta cepiva	Priporočila
2–6 mesecev	KPC	3 odmerki (0,5 ml) z najmanj enomesečnimi razmaki, četrti poživiteni odmerek v drugem letu življenja
7–11 mesecev	KPC	2 odmerka (0,5 ml), med katerima je vsaj enomesečni razmik, tretji odmerek v drugem letu življenja
12–23 mesecev	KPC, PPC	2 odmerka (0,5 ml), med njima mora biti vsaj dvomesečni interval, kot poživiteni odmerek prejmejo 1 dozo PPV najmanj dva meseca po zadnjem odmerku konjugiranega cepiva
2 ali več let	PPC	Bazično cepljenje 1 odmerek, revakcinacija po 5 letih

pa 8 tednov po drugem odmerku dodamo še PPC. Otroci, stari od 5 do 9 let, lahko prejmejo samo 1 odmerek PPC ali pa pred tem prejmejo še 1 odmerek KPC (64). Izkušenj o uporabi KPC pri starejših od 5 let je zelo malo. Priporočeno je tudi, da se cepljenje proti pnevmokoknim okužbam izvede vsaj dva tedna pred predvideno presaditvijo ledvice oziroma pričetkom imunosupresivnega zdravljenja (63).

Čeprav je odgovor na cepljenje pri otrocih s KLB dober, pa različne raziskave dokazujejo, da nivo protiteles upada hitreje kot pri zdravih otrocih (29, 65–68). Omenjene raziskave so ocenjevale le imunski odziv na cepljenje s PPC, ne pa tudi na cepljenje s KPC ali pa kombinacijo cepljenja KPC in kasnejše cepljenje s PPC.

Pred kratkim objavljena raziskava je ugotovila dober imunski odziv na cepljenje s 23-valentnim polisaharidnim pnevmokoknim cepivom pri otrocih z aktivnim nefrotskim sindromom, ki so prejeli visoko dozo kortikosteroidov, in pri tistih, ki so bili v remisiji in so prejeli nizko dozo kortikosteroidov. Cepljenje se je pri teh bolnikih izkazalo za varno (69).

## Hepatitis A

Cepljenje proti hepatitisu A v Sloveniji ne sodi v program obveznega cepljenja, priporočila pa se pri otrocih pred presaditvijo organov, kamor sodijo tudi otroci s KLB pred presaditvijo ledvic, če živijo na področjih, kjer je nevarnost za okužbo večja (15). Otroci so cepljeni z inaktiviranim cepivom, ki je registrirano v Sloveniji pod imenom Havrix (GlaxoSmithKline). Na voljo je v dveh oblikah (Havrix 720

za otroke in Havrix 1440 za odrasle). Glede na navodila proizvajalca se otroke od 1. do 15. leta cepi z enim odmerkom cepiva Havrix 720 (GlaxoSmithKline), poživiteni odmerek pa prejmejo od 6 do 12 mesecev po prvem odmerku. Od 16. leta dalje prejmejo en odmerek cepiva Havrix 1440 (GlaxoSmithKline) in poživiteni odmerek od 6 do 12 mesecev po prvem odmerku.

Podatki glede cepljenja s cepivom proti hepatitisu A so pri otrocih z obolenji ledvic zelo skopi. Ugotovili so, da je cepivo proti hepatitisu A pri odraslih bolnikih s končno ledvično odpovedjo primerno imunogeno, bolniki pa so ga tudi dobro prenašali (70, 71).

Kadar bolnik še ni bil cepljen proti hepatitisu B in obstajajo epidemiološke indikacije za cepljenje proti hepatitisu A, se uporabi kombinirano cepivo proti hepatitisu A in B Twinrix (GlaxoSmithKline).

## Cepljenje proti gripi

Gripa, ki je običajno blaga bolezen, ima lahko življenjsko nevaren potek pri imunokompromitiranih bolnikih (72). Med bolj ogrožene tako sodijo bolniki s presajenim organom in tisti, ki potrebujejo dializno zdravljenje (73, 74). Pri omenjenih bolnikih je cepljenje proti gripi še posebej priporočljivo. Cepljenje se opravi z enim odmerkom cepiva vsako jesen (15). Otroke in odrasle v Sloveniji cepimo z inaktiviranim cepivom, katerega sestavo vsako leto posebej svetuje Svetovna zdravstvena organizacija. Za odrasle osebe zadostuje en odmerek (0,5 ml) cepiva proti gripi v mišico nadlahti vsako leto. Otroke od dopolnjenega 6. do 35. meseca cepimo s polovičnim odmer-

kom (0,25 ml). Otroke, starejše od 36 mesecev, cepimo z enakim odmerkom kot odrasle. Otroke, ki so cepljeni prvič v življenju in so mlajši od osem let, je potrebno cepiti dvakrat v razmaku štirih tednov (10, 75). Pri starejših dializnih bolnikih so različne raziskave ugotovljale, da je odziv na cepljenje proti gripi suboptimalen (76, 77), pa tudi dodatna doza cepiva ni pomembno izboljšala humoralnega odgovora. Kljub temu pa se je cepljenje proti gripi pri odraslih izkazalo za učinkovito, kar kaže pomembno znižana smrtnost in zmanjšano število hospitalizacij pri teh bolnikih (79, 80). Zaradi omenjenih izsledkov so proučevali, kakšna je serokonverzija pri otrocih s KLB, ki so imeli očistek kreatinina pod 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, tistih, ki so potrebovali dializno zdravljenje in tistih s presajeno ledvico po cepljenju proti gripi. Ugotovili so, da je serokonverzija pri teh otrocih podobna kot v kontrolnih skupinah, kar kaže na primeren humoralni odgovor pri otrocih s KLB (81–83). Ustrezna je tudi tvorba protiteles po cepljenju proti influenci tipa A pri otrocih z nefrotskim sindromom (84). Priporočeno je tudi, da se cepi proti gripi ljudi, ki so v stalnem stiku s temi bolniki (83).

## OSTALA CEPLJENJA

### Cepljenje proti koku *Staphylococcus aureus* (SA)

Bolniki s končno ledvično odpovedjo, ki potrebujejo dializno zdravljenje, predstavljajo visoko rizično skupino za okužbo s SA zaradi okvarjene kožne prepreke. Omenjena okužba je pomemben vzrok zapletov in smrti pri teh bolnikih (85). V literaturi so opisi cepljenja proti koku *Staphylococcus aureus* odraslih bolnikov, zdravljenih s hemodializo (16, 86). Priporočil glede cepljenja proti SA za otroke, ki imajo KLB oz. so na dializi, zaenkrat še ni.

### Cepivo proti citomegalovirusu (CMV)

Cepljenje proti CMV bi bilo zaželeno pri bolnikih z ledvično boleznijo, pri katerih je predvidena presaditev ledvice. Tako bi morda lahko dobili tudi ledvico CMV pozitivnega dajalca (25). Preizkus z živim cepivom proti CMV je bil narejen na odraslih prejemnikih presajenih ledvic, ki so bili serološko

negativni, presajen organ pa je bil CMV pozitiven. Pokazalo se je, da cepljenje proti CMV izzove le slaboten celično posredovan imunski odziv in pridelovanje protiteles, pred okužbo s CMV pa zavaruje le deloma (87). Priporočil glede cepljenja otrok proti CMV zaenkrat ni.

### Cepljenje proti rotavirusu (RV)

Cepivo proti RV je živo oslabiljeno cepivo v oralni obliki. S cepljenjem se lahko prične po 6. tednu starosti, zaključilo pa naj bi se do 6. meseca starosti. Otroke naj bi se cepilo po navodilih proizvajalca hkrati s cepivom proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, otroški ohromelosti in okužbi z bacilom *Haemophilus influenzae* tipa b (15). V Sloveniji je na voljo cepivo Rotarix (GlaxoSmithKline). Cepljenje ni priporočljivo za otroke z oslabiljenim imunskim sistemom, ki je posledica same bolezni ali pa zdravil, ki jih prejemajo. Sem sodijo tudi otroci s presajeno ledvico (88).

### Cepljenje proti klopnemu meningoencefalitisu (KME)

Cepljenje se opravi z mrtvim cepivom proti KME. V Sloveniji je cepljenje priporočeno za otroke, starejše od enega leta, ki prebivajo v endemskem področju. Bazično cepljenje se praviloma opravi s tremi odmerki cepiva po shemi 0, 1–3, 6–12. Prvo revakcinacijo se opravi z enim odmerkom cepiva po treh letih, naslednjo pa po petih letih (15). V Sloveniji imamo trenutno na razpolago cepivo FSME-Immun v otroški (0,25 ml) in odrasli (0,5 ml) obliki. Znano je, da je odgovor na cepivo slab pri bolnikih, ki so na trajnem proti zavrnitvenem zdravljenju. Protitelesa se razvijejo le pri 35 % cepljenih, zato to cepljenje ne more biti splošno priporočeno. Sicer pa je cepljenje pri teh bolnikih varno in ne poveča možnosti zavrnitvene reakcije. Priporočila se bolnikom, pri katerih je možnost okužbe zelo velika, je pa po cepljenju potrebno preverjanje protiteles, da se preveri učinkovitost cepljenja (89).

### Cepljenje proti humanemu papilomavirusu (HPV)

V Sloveniji obstajata dve vrsti cepiva proti HPV. Prvo se imenuje Silgard (Merck) in je štirivalentno cepivo, ki je sestavljeno iz L1 proteinov HPV tipov 6, 11, 16 in 18. Drugo cepivo

je dvovalentno rekombinantno cepivo Cervarix (GlaxoSmithKline), ki je sestavljeno iz L1 proteinov HPV tipov 16 in 18. Ker cepiva ne povzročajo okužbe (gre za mrtva cepiva), ga lahko prejmejo tudi dekleta, katerih imunski sistem je oslavljen zaradi bolezni same ali zdravil, ki jih prejema. Možno pa je, da sta imunski odgovor na cepljenje in s tem učinkovitost cepljenja slabša kot pri ženskah, ki nimajo okrnjene imunске odziva (90).

### **Cepljenje proti meningokoku**

Cepljenje ne spada med obvezna cepljenja v Sloveniji. Priporočeno je le za določene skupine otrok, kot so tisti s pomanjkanjem komplemента, in otroke z anatomsko in funkcionalno odsotnostjo vranice (15). V Sloveniji sta na voljo dve vrsti cepiva. Prvo je Mencevax ACWY (GlaxoSmithKline), ki je štirivalentno cepivo proti meningokokom s prečiščenimi polisaharidnimi antigeni, drugo pa je Menjugate (Novartis), ki je konjugirano cepivo proti meningokokom skupine C. Prvega lahko prejmejo otroci, starejši od dveh let, drugo cepivo pa lahko prejmejo po 6. tednu starosti po navodilih proizvajalcev.

Raziskava na otrocih z idiopatskim nefrotskim sindromom, ki so prejeli konjugirano cepivo proti meningokokom skupine C, ni ugotovila pomembno povečanega števila ponovitev bolezni. Za otroke z idiopatskim nefrotskim sindromom, ki bi omenjeno cepljenje morebiti potrebovali, cepljenje ni kontraindicirano (91). Podatkov glede odziva otrok s KLB na cepljenje proti meningokokom v literaturi ni na voljo, zato ob morebitnem cepljenju zanje veljajo enaka navodila za cepljenje kot za zdrave.

### **ZAKLJUČEK**

Otroci s KLB, kamor sodijo tudi otroci, ki potrebujejo dializno zdravljenje in tisti po pre-

saditvi ledvice, so v določenih primerih dovzetnejši za resne virusne in bakterijske okužbe, zato je zelo pomembno, da te otroke pravočasno cepimo. Tudi otroci z idiopatskim sindromom so v času zdravljenja dovzetnejši za okužbe, zato je tudi pri njih potrebna previdnost pri cepljenju. Glede na dosedanja priporočila naj bi otroci s KLB in otroci z idiopatskim nefrotskim sindromom prejeli vsa predpisana obvezna cepljenja, kamor sodijo cepljenja proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, otroški ohromelosti in bacilu *Haemophilus influenzae* tipa b. Ker so bolniki s KLB še posebej dovzetni za okužbo s hepatitisom B, je zaželeno, da bi bili ti otroci čimprej cepljeni proti omenjenemu virusu. Cepljenje proti OMR, ki vsebuje živ oslavljen virus, je kontraindicirano pri otrocih s presajeno ledvico in otrocih z idiopatskim nefrotskim sindromom v času prejemanja imunosupresivnih zdravil ter še vsaj en mesec po končanem zdravljenju. Vsi ostali otroci s KLB pa naj bi cepivo proti OMR prejeli po predvidenem programu, ki velja tudi za zdrave otroke.

Za bolnike s KLB in tiste z idiopatskim nefrotskim sindromom so priporočena še cepljenja proti pnevmokoku, gripi in proti noricam. Slednje cepivo vsebuje živ oslavljen virus, zato je podobno kot cepljenje proti OMR kontraindicirano pri bolnikih s presajeno ledvico ter otrocih z idiopatskim nefrotskim sindromom, ki prejema imunosupresivna zdravila, vključno z visokimi dozami kortikosteroidov. Pri otrocih z obolenji ledvic se ponekod priporoča tudi cepljenje proti hepatitisu A.

Na voljo so še cepljenja proti RV, KME, HPV in meningokokom. Cepljenje proti RV, ki je živo oslABLJENO cepivo, ni priporočljivo za otroke z obolenji ledvic, ki imajo oslABLJEN imunski sistem. Za cepljenje z omenjenimi cepivi veljajo enake indikacije kot pri zdravih otrocih. Priporočil za cepljenje proti SA in CMV zaenkrat še ni.

### **LITERATURA**

1. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. Uremia and host defenses. *N Engl J Med* 1990; 322: 770–2.
2. Hisano S, Miyazaki C, Hatae K, et al. Immune status of children on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 179–81.
3. Haag-Weber M, Horl WH. Uremia and infection: mechanisms of impaired cellular host defense. *Nephron* 1993; 63: 125–31.

4. Fivush BA, Case B, May MW, et al. Hypogammaglobulinemia in children undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol* 1989; 3: 186-8.
5. Bouts AH, Davin JC, Krediet RT, et al. Immunoglobulins in chronic renal failure of childhood: effects of dialysis modalities. *Kidney Int* 2000; 58: 629-37.
6. Ensari C, Ekim M, Ikinogullari A, et al. Are uraemic children immunologically compromised? *Nephron* 2001; 88: 379-81.
7. Kemper MJ, Meyer-Jark T, Muller-Wiefel DE. IgG2 deficiency in uremic children is not restricted to peritoneal dialysis treatment. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 684-6.
8. Ljungman P. Vaccination of transplant recipients. In: Bowden RA, Ljungman P, Paya CV, eds. *Transplant infections*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 611-24.
9. Broyer M, Tete MJ, Guest G, et al. Varicella zoster in children after kidney transplantation: long-term results of vaccination. *Pediatrics* 1997; 99: 35-9.
10. Neu AM, Fivush BA. Immunization of children with renal disease. In: Kaplan BS, Meyers KEC, eds. *Pediatric Nephrology and Urology*. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2004. p. 33-40.
11. Fivush BA, Furth SL, Neu AM. Immunisations in children on PD: current guidelines and recommendations. *Adv Perit Dial* 1995; 11: 270-3.
12. Fivush BA, Neu AM. Immunisation guidelines for pediatric renal diseases. *Semin Nephrol* 1998; 18: 256-63.
13. Neu AM, Fivush BA. Immunisations for pediatric dialysis patients. *Adv Ren Replace Ther* 2000; 7: 239-46.
14. Neuhaus TJ. Immunization in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1334-9.
15. Ur. L. RS št. 22/2007 Dosegljivo na: <http://www.uradni-list.si>
16. Janus N, Vacher LV, Karie S, et al. Vaccination in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 800-7.
17. Furth SL, Neu AM, Sullivan EK, et al. Immunisation practices in children with renal disease: a report of the North American Pediatric Renal Transplant cooperative study. *Ped Nephrol* 1997; 11: 443-6.
18. Zakotnik B, Čizman M, Tomažič J. Cepljenje pri bolnikih s presajenimi čvrstimi organi in krvotvornimi matičnimi celicami. Infektološki simpozij, Sekcija za kemoterapijo SZD: Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Klinični center Ljubljana, Medicinska fakulteta, 2005: 231-41.
19. Enke BU, Blökenkamp A, Offner G, et al. Response to diphtheria and tetanus booster vaccination in pediatric renal transplant recipients. *Transplant* 1997; 64: 237-41.
20. Ghio L, Pedrazzi C, Assael BM, et al. Immunity to diphtheria and tetanus in a young population on dialysis regimen or with renal transplant. *J Pediatr* 1997; 130: 987-9.
21. Rangel MC, Coronado VG, Euler GL, et al. Vaccine recommendations for patients on chronic dialysis. *Semin Dial* 2000; 13: 101-7.
22. CDC. Recommended immunization schedules for persons aged 0-18 years - United States, 2008. *MMWR*. 2008; 57: Q1-4.
23. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, Advisory Committee on Immunization Practices of the Centers for Disease Control and Prevention, American Academy of Family Physicians. *Diseases. Recommended childhood immunisation schedule - United States, Pediatrics*. 2002; 109: 162.
24. Neu AM, Warady BA, Furth SL, et al. Antybody levels to diphtheria, tetanus, and rubella in infants, vaccinated while on PD: a Study of the Pediatric Peritoneal Dialysis Study Consortium. *Adv Perit Dial* 1997; 13: 297-9.
25. Likar M. Cepiva, vodnik za zdravnike. Ljubljana: Zdravniška zbornica Slovenije; 2007.
26. Sipilä R, Hortling L, Hovi T. Good seroresponse to enhanced-potency inactivated poliovirus vaccine in patients on chronic dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 352-5.
27. CDC. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Use of vaccines and immune globulins for persons with altered immunocompetence. *MMWR*. 1993; 42: 1-18.
28. Neu AM, Lederman HM, Warady BA, et al. Haemophilus influenzae type b immunisation in infants on peritoneal dialysis. *Pediatric Peritoneal Dialysis Study Consortium. Pediatr Nephrol* 1996; 10: 84-5.
29. Laube GF, Berger C, Goetschel P, et al. Immunisation in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 638-42.
30. Sever MS, Yildiz A, Eraksoy H, et al. Immune response to *Haemophilus influenzae* type b vaccination in renal transplant recipients with well-functioning allografts. *Nephron* 1999; 81: 55-9.
31. Schulman SL, Deforest A, Kaiser BA, et al. Response to measles-mumps-rubella vaccine in children on dialysis. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 187-9.
32. Flynn JT, Frisch K, Kershaw DB, et al. Response to early measles-mumps-rubella vaccination in infants with chronic renal failure and/or receiving peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 1999; 15: 269-72.
33. Prelog M, Pohl M, Ermisch B, et al. Demand for evaluation of vaccination antibody titers in children considered for renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2007; 11: 73-6.
34. CDC. Measles, mumps, and rubella vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella and congenital rubella syndrome and control of mumps. Recommendations of the Advisory Committee on Immunisation Practices. *MMWR*. 1998; 47: 1-57.
35. Fabrizi F, Martin P. Hepatitis B vaccine and dialysis: current issues. *Int J Artif Organs* 2001; 24: 683-94.

36. Kara IH, Yilmaz ME, Suner A, et al. The evaluation of immune responses that occur after HBV infection and HBV vaccination in hemodialysis patients. *Vaccine* 2004; 22: 3963-7.
37. DaRoza G, Loewen A, Djurdjev O, et al. Stage of chronic kidney disease predicts seroconversion after hepatitis B immunisation: earlier is better. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1184-92.
38. Charest AF, McDougall J, Goldstein MB. A randomized comparison of intradermal and intramuscular vaccination against hepatitis B virus in incident chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 976-82.
39. Bel'eed K, Wright M, Eadington D, et al. Vaccination against hepatitis B infection in patients with end stage renal disease. *Postgrad Med J* 2002; 78: 538-40.
40. Liu YL, Kao MT, Huang CC. A comparison of responsiveness to hepatitis B vaccination in patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Vaccine* 2005; 23: 3957-60.
41. Rangel MC, Coronado VG, Euler GL, et al. Vaccine recommendations for patients on chronic dialysis. *Semin Dial* 2000; 13: 101-7.
42. Chow KM, Law MC, Leung CB, et al. Antibody response to hepatitis B vaccine in end-stage renal disease patients. *Nephron* 2006; 103: 89-93.
43. Watkins SL, Alexander SR, Brewer ED, et al. Response to recombinant hepatitis B vaccine in children and adolescents with chronic renal failure. *Am J Kid Disease* 2002; 40: 365-72.
44. Jadoul M, Goubau P. Is anti-hepatitis B virus (HBV) immunisation successful in elderly hemodialysis (HD) patients? *Clin Nephrol* 2002; 58: 301-4.
45. Furth SL, Hogg RJ, Tarver J, et al. Varicella vaccination in children with chronic renal failure. A report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Paediatr Nephrol* 2003; 18: 33-8.
46. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV. 11 Paediatrics (specific problems). *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17 Suppl 4: 55-8.
47. CDC. Prevention of varicella. Recommendations of the Advisory committee on immunization practises. *MMWR*. 2007; 56: 1-40.
48. Morales-Castillo ME, Alvarez-Munoz MT, Solorzano-Santos F, et al. Live varicella vaccine in both immunocompromised and healthy children. *Arch Med Res* 2000; 31: 85-7.
49. CDC. Prevention of varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP). *MMWR*. 1996; 45: 1-25.
50. Furth SL, Arbus GS, Hogg R, et al. Varicella vaccination in children with nephrotic syndrome: A report of the southwest pediatric nephrology study group. *J Pediatr* 2003; 142: 145-8.
51. Vesel T, Accetto M, Zakotnik B, et al. Cepljenje pri sistemskih imunskih boleznih in pri bolnikih na imunomodulacijskem zdravljenju. 20. Derčevi dnevi - Zbornik predavanj. Ljubljana: Pediatrična klinika. 2008: 41-49.
52. Webb NJ, Fitzpatrick MM, Hughes DA, et al. Immunisation against varicella in end stage and pre-end stage renal failure. *Trans-Peninne Paediatric Nephrology Study Group. Arch Dis Child* 2000; 82: 141-3.
53. Alpay H, Yildiz N, Onar A, et al. Varicella vaccination in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 181-3.
54. Quien RM, Kaiser BA, Deforest A, et al. Response to the varicella vaccine in children with nephrotic syndrome. *J Pediatric* 1997; 131: 688-90.
55. American Academy of Pediatrics. Immunocompromised children. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006. p. 71-85.
56. Chaves Tdo S, Lopes MH, de Souza VA, et al. Seroprevalence of antibodies against varicella - zoster virus and response to the varicella vaccine in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant* 2005; 9: 192-6.
57. Krensky AM, Ingelfinger JR, Grupe WE. Peritonitis in childhood nephrotic syndrome: 1970-1980. *Am J Dis Child* 1982; 136: 732-6.
58. Liponski I, Cochat P, Gagnadoux MF, et al. Bacterial complication of nephrotic syndrome in children. *Presse Med* 1995; 24: 19-22.
59. Hsu K, Pelton S, Karumuri S, et al. Population-based surveillance for childhood invasive pneumococcal disease in era of conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 17-23.
60. Winkelstein JA. Complement and the host's defense against the pneumococcus. *Crit Rev Microbiol* 1984; 11: 187-208.
61. Matsell DG, Roy S 3rd, Bin JA, et al. Nephrosis, peritonitis and complement deficiency. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 575.
62. Douglas RM, Paton JC, Duncan SJ, et al. Antibody response to pneumococcal vaccination in children younger than five years of age. *J Infect Dis* 1983; 148: 131-7.
63. CDC. Prevention of pneumococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP). *MMWR*. 1997; 46: 1-94.
64. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006. p. 525-37.

65. Fuchshuber A, Kühnemund O, Keuth B, et al. Pneumococcal vaccine in children and young adults with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 468-73.
66. Furth SL, Neu AM, Case B, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine in children with chronic renal disease: a prospective study of antibody response and duration. A prospective study of antibody response and duration. *J Pediatr* 1996; 128: 99-101.
67. Spika JS, Halsey NA, Le CT, et al. Decline of vaccine-induced antipneumococcal antibody in children with nephrotic syndrome. *Am J Kid Dis* 1986; 7: 466-70.
68. Güven AG, Akman S, Bahat E, et al. Rapid decline of anti-pneumococcal antibody levels in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 61-5.
69. Ulinski T, Leroy S, Dubrel M, et al. High serological response to pneumococcal vaccine in nephrotic children at disease onset on high-dose prednisone. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1107-13.
70. Fleischman EH, Kruppenbacher J, Bock H, et al. Active immunisation against hepatitis A in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1825-8.
71. Kuramoto I, Fujiyama F, Matsushita K, et al. Immune response after hepatitis A vaccination in hemodialysis patients: comparison with hepatitis B vaccination. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9: 228-31.
72. Kempe A, Hall CB, MacDonald NE, et al. Influenza in children with cancer. *J Pediatr* 1989; 115: 33-9.
73. Mauch TJ, Bratton S, Myers T, et al. Influenza B virus infection in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatrics* 1994; 94: 225-9.
74. Beyer WE, Noordzij TC, Kramer P, et al. Effect of immunomodulator thymopentin on impaired seroresponse to influenza vaccine in patients on hemodialysis. *Nephron* 1990; 54: 296-301.
75. CDC. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP). *MMWR*. 2002; 51: 1-31.
76. Cappel R, Van Beers D, Liesnard C, et al. Impaired humoral and cell-mediated immune responses in dialyzed patients after influenza vaccination. *Nephron* 1983; 33: 21-5.
77. Vogtländer NP, Brown A, Valentijn R, et al. Impaired response rates, but satisfying protection rates to influenza vaccination in dialysis patients. *Vaccine* 2004; 22: 2199-201.
78. Tanzi E, Amendola A, Pariani E, et al. Lack of Effect of a Booster dose of Influenza vaccine in hemodialysis patients. *J Med Virol* 2007; 79: 1176-9.
79. Ahmed AE, Nicholson KG, Nguyen-Van-Tam JS. Reduction in mortality associated with influenza vaccine during 1989-90 epidemic. *Lancet* 1995; 346: 591-5.
80. Gilbertson DT, Unruh M, McBean AM, et al. Influenza vaccine delivery and effectiveness in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63: 738-43.
81. Furth SL, Neu AM, McColley SA, et al. Immune response to influenza vaccination in children with renal disease. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 566-8.
82. Edvardsson VO, Flynn JT, Deforest A, et al. Effective immunization against influenza in pediatric renal transplant recipients. *Clin Transplantation* 1996; 10: 556-60.
83. Mauch TJ, Crouch NA, Freese DK, et al. Antibody response of pediatric solid organ transplant recipients to immunization against influenza virus. *J Pediatr* 1995; 127: 957-60.
84. Poyrazoglu HM, Düsünsel R, Gündüz Z, et al. Antibody response to influenza A vaccination in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 57-60.
85. Kessler M, Hoen B, Mayeux D, et al. Bacteriemia in patients on chronic hemodialysis. A multicenter prospective survey. *Nephron* 1993; 64: 95-100.
86. Shinefield H, Black S, Fattom A, et al. Use of a *Staphylococcus aureus* conjugate vaccine in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 346: 491-6.
87. Plotkin SA, Higgins R, Kurtz JB, et al. Multicenter trial of Towne strain attenuated virus vaccine in seronegative renal transplant recipients. *Transplantation* 1994; 58: 1176-8.
88. CDC. Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP). *MMWR*. 1999; 48: 1-23.
89. Dengler TJ, Zimmermann R, Meyer J, et al. Vaccination against tick-borne encephalitis under therapeutic immunosuppression. Reduced efficacy in heart transplant recipients. *Vaccine* 1999; 17: 867-74.
90. CDC. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP). *MMWR*. 2007; 55: 1-24.
91. Taylor B, Andrews N, Stowe J, et al. No increased risk of relapse after meningococcal C conjugate vaccine in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 2007; 92: 887-9.





Vabimo vse študente raziskovalce, da svoje delo predstavijo na

## Študentskem medicinskem raziskovalnem kongresu,

ki bo potekal **8.12.2009** v prostorih Medicinske fakultete v Ljubljani.

Na kongresu bodo raziskovalna dela predstavljena v obliki predavanj in posterjev. Prijave in izvlečke pošljite na **info@medrazgl.si** do 15.10.2009. V primeru velikega števila poslanih prispevkov, si pridržujemo pravico do strokovnega izbora.

Vabljeni vsi, ki jih zanima raziskovanje na področju biomedicine.

Ob kongresu bomo izdali zbornik povzetkov, ki ga bo vsak udeleženec kongresa dobil brezplačno.

Natančen program bo objavljen na naši spletni strani [www.medrazgl.si](http://www.medrazgl.si).





Miha Šušteršič<sup>1</sup>, Matjaž Bunc<sup>2</sup>

# Perkutana zamenjava aortne zaklopke: nov način zdravljenja aortne stenoze

## *Percutaneous Aortic Valve Replacement: New Way of Treating Aortic Stenosis*

---

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** aortna stenoza – zdravljenje, srčna zaklopka, proteza

Uspešna zamenjava aortne zaklopke ob aortni stenozii privede do izjemnega izboljšanja kliničnega stanja in počutja bolnika. Standardna kirurška zamenjava aortne zaklopke je pri bolnikih s predvidljivim nizkim tveganjem za poseg relativno varna. Zaradi medoperativne torakotomije, prehodnega zunajtelesnega krvnega obtoka, aortotomije ter pooperativne rehabilitacije pa je tveganje za možne zaplete lahko visoko, še zlasti pri starejših bolnikih. Zdravljenje simptomatske aortne stenoze pri bolnikih z visokim tveganjem narekuje razvoj alternativnih poti zdravljenja. Balonska razširitev aortne zaklopke se kot prvi poizkus dokončnega zdravljenja aortne stenoze ni izkazala za najbolj uspešno, saj je bil uspeh posega kratkotrajen. Nadaljnji razvoj je prinesel balonsko raztegljivo in samoraztegljivo aortne zaklopke, ki jih lahko s posebnimi aplikatorji preko perifernega žilja namestimo na mesto native aortne zaklopke. Poseg ima v primerjavi s standardno kirurško operacijo svoje prednosti in slabosti, trenutni rezultati raziskav pri določenih visoko rizičnih bolnikih pa kažejo, da so izidi obeh pristopov primerljivi. Z novimi spoznanji, izpopolnjeno tehniko in inštrumenti lahko pričakujemo, da bodo rezultati v prihodnosti še boljši.

---

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** aortic valve stenosis – therapy, heart valve prosthesis

Successful aortic valve replacement in the setting of aortic stenosis leads to dramatic improvements of the patient's clinical condition and wellbeing. Standard surgical aortic valve replacement is a relatively safe procedure in patients with low procedural predicted risk. Because of thoracotomy, cardiopulmonary bypass, aortotomy and difficult rehabilitation, the risk of possible complications, especially in the elderly, can be high. The treatment of symptomatic aortic stenosis in high risk patients has led to alternative pathways of treating symptomatic aortic stenosis. Balloon aortic valvuloplasty, as the first attempt of definite treatment of aortic stenosis, was not very successful because it yielded only short-term results. Research continued with balloon-expandable and self-expandable aortic valve prostheses that are deployed at the site of the native aortic valve using special applicators through the peripheral vessels. This procedure has its advantages and disadvantages compared to the conventional surgical procedure, but current results in selected high risk patients are comparable. With new knowledge, and improved technique and instruments, outcomes can be expected to improve in the future.

---

<sup>1</sup> Miha Šušteršič, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana.

<sup>2</sup> Prof. dr. Matjaž Bunc, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana.

## UVOD

Delež starostnikov (osebe starejše od 70 let) se v Sloveniji, tako kot drugje v razvitih državah, zvišuje. Življenjska doba se je v zadnjem stoletju v večini evropskih držav podaljšala za 50 % in več (1). Ker je starost sama po sebi eden izmed dejavnikov tveganja za kardiovaskularna obolenja, ni čudno, da ima boleznici srca in ožilja v Sloveniji kar od 35 do 40 % ljudi, starejših od 65 let (2). Med kardiovaskularna obolenja, ki pestijo predvsem starejšo populacijo, spada tudi degenerativna kalcinirajoča aortna stenoza (DKAS), ki prizadene lističe in obroč aortne zaklopke. Gre za napredujočo bolezen, ki zaradi sprememb na lističih in obroču postopno zmanjšuje ustje aortne zaklopke. Pojavnost se s starostjo povečuje in znaša pri populaciji nad 65 let 2–7 %, nad 80 let 5–7 %, nad 90 let pa 10–15 % (3, 4).

## DEGENERATIVNO BOLENJE AORTNE ZAKLOPKE

Najpogostejši vzrok aortne stenoze pri starostnikih so degenerativne spremembe aortne zaklopke, ki nastanejo zaradi zadebelitve, fibroze in kalcinacije lističev aortne zaklopke. Proces je podoben aterosklerozi. Spremembe na lističih zaklopke nastanejo zaradi znotraj- in zunajceličnega nalaganja lipidov, prisotnosti vnetnic in fibroblastov. Sledi proces kalcinacije, ki napreduje od baze lističev proti njihovim prostim koncem. Lističi se zadebelijo in dobijo poseben izgled, kar imenujemo aortna skleroza, a še ne ovirajo iztoka krvi iz levega prekata. Aortna skleroza lahko sčasoma, z zmanjšano mobilnostjo in zlepljanjem lističev, napreduje v aortno stenozo, ki ovira iztok krvi iz levega prekata (5). Delimo jo na blago, zmerno in hudo, glede na površino aortnega ustja (tabela 1). Ko se površi-

na ustja zmanjša na četrtno svoje normalne vrednosti ( $0,75 \text{ cm}^2$ ) in/ali je hitrost krvnega toka skozi aortno zaklopko večja od  $5,0 \text{ m/s}$ , govorimo o kritični stenozii aortne zaklopke (6). V povprečju se ustje aortne zaklopke zmanjšuje za  $0,1 \text{ cm}^2$  na leto, kar seveda ni pravilo, saj obstajajo velike individualne razlike (7).

## KLINIČNI POMEN AORTNE STENOZE

Aortna stenoza v svojem razvoju dolgo časa ne daje simptomov, ko pa se le-ti pojavijo, je bolezen že polno razvita. Angina pektoris, sinkopa in presinkopa, dispnea ter srčno popuščanje so najpogostejši simptomi, ki se pojavljajo ob aortni stenozii, lahko pa pride tudi do motenj ritma s palpitacijami ali brez njih. Angina pektoris je posledica povečane porabe kisika ob hipertrofiji levega prekata in zmanjšanem dovajanju kisika po koronarnem žilju. Dispnea in (še huje) sinkopa ob naporu pa sta posledici prehodno zmanjšane minutnega volumna srca zaradi mehanične ovire na zaklopi (8–10).

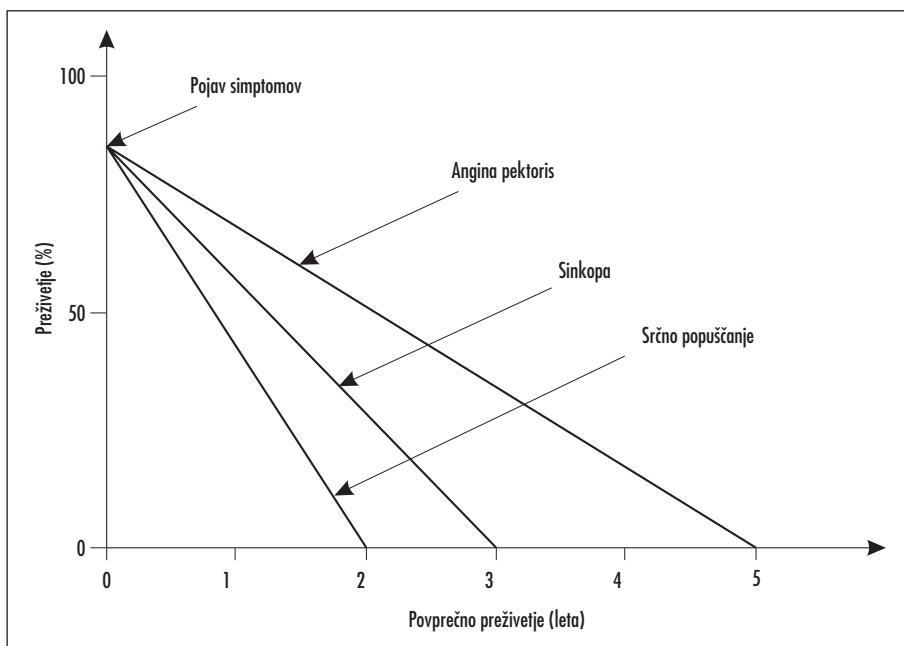
Po nastopu simptomov stenoze aortne zaklopke se preživetje bolnikov drastično poslabša, kar še posebej velja za starejšo populacijo. DKAS praviloma s starostjo napreduje, zato se simptomi in znaki aortne stenoze s časom stopnjujejo, kar kmalu vodi v srčno popuščanje ali nenadno srčno smrt. Povprečno preživetje po nastopu simptomov je 2 leti z velikim tveganjem nenadne srčne smrti (slika 1) (11, 12).

## ZDRAVLJENJE AORTNE STENOZE

Zdravljenje aortne stenoze z zdravili je neučinkovito, saj kvečjemu izboljša simptome, pa še to le prehodno, ne odpravi pa vzroka

Tabela 1. Stopnje aortne stenoze glede na ehokardiografske meritve. AZ – aortna zaklopka, AS – aortna stenoza, AVA – površina aortnega ustja (6).

	Hitrost toka krvi na AZ (m/s)	Srednji gradient na AZ (mmHg)	AVA (cm <sup>2</sup> )
Normalna AZ	<1,5	<5	3–4
Blaga AS	<3	<25	>1,5
Zmerna AS	3–4	25–40	1–1,5
Huda AS	>4	>40	<1



Slika 1. Prikaz povprečnega preživetja bolnikov s hudo aortno stenozo v odvisnosti od pojava treh najpogostejših simptomov aortne stenoze.

bolezni. Najučinkovitejše zdravljenje aortne stenoze je kirurška zamenjava aortne zaklopke z biološko zaklopko ali umetno aortno zaklopko (tabela 2).

Kirurška zamenjava aortne zaklopke je dokaj varen poseg, če ga opravi izkušen kirurg

na primernem bolniku. A tudi če imamo moč izbire kirurga, si bolniki ne morejo izbrati boleznih. Tveganje posega se povečuje s pridruženimi obolenji in s starostjo bolnikov. Ker je DKAS predvsem bolezen starostnikov, le-ti pa imajo še mnogo pridruženih obolenj, se

Tabela 2. Indikacije za kirurško zamenjavo aortne zaklopke pri odraslih bolnikih z aortno zožitvijo. AS – aortna zožitev, ACBG – arterijsko-koronarna obvodna operacija, AVA – površina aortnega ustja (6).

**Razred I – Dokazane in/ali dogovorjene indikacije za zamenjavo aortne zaklopke:**

1. Simptomatska huda AS.
2. Huda AS pri bolnikih, pri katerih je predviden ACBG ali kirurški poseg na aorti ali drugi valvularni hibi.
3. Huda AS z iztisnim deležem levega prekata manjšim kot 50%.

**Razred IIa – Dokazi ali mnenja se nagibajo k ugodnosti zamenjave aortne zaklopke v naslednjih primerih:**

1. Zmerna AS pri bolnikih, pri katerih je predviden ACBG ali kirurški poseg na aorti ali drugi valvularni hibi.

**Razred IIb – Dokazi in mnenja se glede ugodnosti zamenjave aortne zaklopke razhajajo v naslednjih primerih:**

1. Huda AS pri asimptomatskem bolniku z nenormalnim odgovorom na obremenitveno testiranje.
2. Huda AS pri asimptomatskem bolniku z veliko verjetnostjo napredovanja bolezni.
3. Huda AS pri asimptomatskem bolniku, pri katerem bi lahko bila operacija odložena do pojava simptomov.
4. Blaga AS pri bolnikih, predvidenih za ACBG, pri katerih stopnja AS hitro napreduje.
5. Zelo huda AS (AVA < 0,6 cm<sup>2</sup>, srednji gradient > 60 mmHg in hitrost na aortni zaklopki > 5 m/s) pri asimptomatskem bolniku, pri katerem je ocenjena operativna smrtnost 1% ali manj.

**Razred III – Dokazi ali mnenja, da zamenjava zaklopke ni indicirana v naslednjih primerih:**

1. Za preprečitev nenadne srčne smrti pri asimptomatskem bolniku, ki nima značilnosti razreda IIa in IIb.

nemalokrat zgodi, da niso več sposobni za operativni poseg, ali pa je zanje operativni poseg visoko tvegan (3, 13). Smrtnost zaradi kirurške zamenjave aortne zaklopke po zadnjih podatkih znaša 3–5 % pri bolnikih z nizkim tveganjem in 5–15 % pri bolnikih z visokim tveganjem (14–16). Podobno velja za trajno okvaro organov zaradi posega samega.

Najpogostejši zapleti ob kirurški zamenjavi aortne zaklopke so:

- atrijska fibrilacija,
- potreba po eksploraciji operativne rane zaradi krvavitve,
- ledvična odpoved,
- možganska kap,
- potreba po dializi,
- popolni atrio-ventrikularni blok in potreba po srčnem spodbujevalniku,
- miokardni infarkt,
- mediastinitis in
- krvavitve iz gastrointestinalnega trakta.

S starostjo bolnikov se ob kirurški zamenjavi aortne zaklopke povečuje možnost nastanka atrijske fibrilacije, možganske kapi, potrebe po srčnem spodbujevalniku, trajanje pooperativne umetne ventilacije, trajanje pooperativne oskrbe na oddelku intenzivne nege in trajanje celotne pooperativne bolnišnične oskrbe (17). V dosedanje retrospektivne študije kirurške zamenjave aortne zaklopke so bili zajeti le starostniki, ki so bili v očeh kardiologov in kirurgov sposobni za operacijo oziroma so še imeli ugodno tveganje za perioperativno preživetje, ocenjeno z EuroSCORE (angl. *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*) ali STS score (angl. *The Society of Thoracic Surgeons risk score*). Zato se je pojavila potreba po alternativnem zdravljenju aortnih stenoz pri starostnikih, ki imajo sicer visoko tveganje za kirurško zamenjavo

aortne zaklopke, a bi z manj invazivno zamenjavo aortne zaklopke lahko pridobili.

### Novi načini zdravljenja aortne stenoze

Prva alternativa zdravljenju aortne stenoze pri bolnikih, ki so jim odrekli operativno zdravljenje, je bila balonska aortna valvuloplastika (BAV). Ideja se je porodila po analogiji dilatacije stenoze pulmonalne zaklopke. Tehnika BAV je bila uporabljena kot nekirurška alternativa nestabilnim ali močno bolnim bolnikom (v kardiogenem šoku ali s srčnim popuščanjem, neodzivnim na medikamentozno terapijo) (18). Kljub začetnemu navdušenju se je kasneje izkazalo, da je število zapletov v 24 urah po posegu visoko, do 25 %, smrtnost pa do 3 %. Skupna kardiovaskularna umrljivost pred odpustom pa je znašala do 8 % (16). Uspešni posegi niso dali prav spodbudnih rezultatov, saj je bilo povečanje aortnega ustja po posegu in s tem tudi klinično izboljšanje bolnikov relativno majhno, kmalu po posegu pa je prišlo do restenoz (18–22). Zaradi slabih začetnih rezultatov je navdušenje nad BAV kmalu splahnelo, a ne popolnoma izginito. Z izboljšano tehniko in z boljšimi instrumenti BAV uporabljamo v določenih primerih še danes, a večinoma ne kot dokončni način zdravljenja aortne stenoze (tabela 3) (4, 18, 23, 24).

### Prvi koraki k perkutani zamenjavi aortne zaklopke

Zaradi neuspešnosti BAV in zgodnjih restenoz po posegu ter potreb po ponovnih BAV se je pojavila ideja o perkutani vstavitvi aortne zaklopke s stentom. Analogija razmišljanja je potekala podobno kot pri perkutani

Tabela 3. Možne indikacije za BAV. BAV – balonska dilatacija aortne zožitve, AVR – zamenjava aortne zaklopke, STS – Society of Thoracic Surgeons (16).

**Bolniki, pri katerih bi bilo potrebno razmisliti o BAV, so bolniki s simptomatsko AS in enim od naslednjih pogojev:**

1. BAV kot premostitveni poseg do kirurške AVR.
2. Povečano perioperativno tveganje (STS ocena rizika > 15 %).
3. Pričakovano preživetje < 3 leta.
4. Starost nad 85 let.
5. Huda pridružena obolenja: porcelanasta aorta, hudo pljučno obolenje, huda ledvična insuficienca in ostala obolenja, ki povečujejo operativno tveganje.
6. Huda skeletno mišična obolenja, ki bi preprečila zadovoljivo pooperativno rehabilitacijo.

dilataciji koronarnih arterij – učvrstitev dilatacije s stentom. Prva taka zaklopka je bila Andersonova zaklopka, ki jo je Anderson leta 1993 vstavil prašiču (25). Sledil je dokaj hiter razvoj in v aprilu leta 2002 je Cribier v Franciji prvi, na perkutani način z uporabo transvenskega pristopa, uspešno vstavil aortno zaklopko pri človeku (26). Bolnik je po vstavitvi zaklopke živel še 4 mesece in nato umrl zaradi gangrene noge, kar ni imelo nobene povezave s srčnim obolenjem. Že nekaj let po prvi perkutani vstavitvi aortne zaklopke pri človeku so bili prvi izsledki perkutano vstavljenih aortnih zaklopk pri ljudeh tudi objavljeni.

### **Do sedaj zaključene študije perkutanih zamenjav aortnih zaklopk**

V prvo študijo, ki so jo zasnovali Cribier in sodelavci, je bilo vključenih 36 bolnikov z aortno stenozo ( $AVA \leq 0,7 \text{ cm}^2$ ) in funkcijskim razredom NYHA-IV. Za perkutano vstavitvev so bile uporabljene zaklopke Cribier-Edwards. Skupno je bilo uspešno perkutano vstavljenih 27 zaklopk (75%). Po uspešni perkutani vstavitvi aortne zaklopke je prišlo do povečanja AVA z  $0,6 \text{ cm}^2$  na  $1,7 \text{ cm}^2$  in temu primernega zmanjšanja povprečnega gradienta na zaklopki s  $37 \text{ mmHg}$  na  $9 \text{ mmHg}$ . NYHA funkcijski razred pri teh bolnikih se je po posegu občutno izboljšal. Sledenje je potekalo 26 mesecev, do konca sledenja je preživel 11 bolnikov (27).

Podobno študijo so zasnovali Webb in sodelavci. Vključenih je bilo 50 bolnikov z EuroSCORE 28%. Zaklopke, ki so bile uporabljene za perkutano vstavitvev, so bile Cribier-Edwards. Pri 43 bolnikih je bil poseg uspešen (86%). Po uspešni perkutani vstavitvi aortne zaklopke je prišlo do povprečnega ultrazvočnega povečanja AVA z  $0,6 \text{ cm}^2$  na  $1,7 \text{ cm}^2$  in izboljšanja NYHA funkcijskega razreda. Sledenje je trajalo 1 leto, do konca sledenja je preživel 35 bolnikov (28).

Sledila je študija, ki so jo zasnovali Marc-heix in sodelavci. Vključenih je bilo 10 bolnikov z medianim Euro SCORE 32%. Zaklopke, ki so bile uporabljene za perkutano vstavitvev, so bile CoreValve. Poseg je bil uspešen pri vseh 10 bolnikih (100%). Po uspešni perkutani

vstavitvi aortne zaklopke je prišlo do povprečnega ultrazvočnega povečanja AVA z  $0,57 \text{ cm}^2$  na  $1,2 \text{ cm}^2$  in zmanjšanja povprečnega gradienta na zaklopki z  $51 \text{ mmHg}$  na  $11 \text{ mmHg} \pm$  ter izboljšanja NYHA funkcijskega razreda. Po enem mesecu sledenja je bilo živih 7 bolnikov (29).

Zadnjo objavljeno študijo je zasnoval Grube s sodelavci. V študijo so bili vključeni bolniki, ki so izpolnjevali naslednje kriterije:

- simptomatska huda aortna stenozna in
  - a) starost  $\geq 80$  let z logističnim EuroSCORE  $\geq 20\%$  (skupina 21F) ali
  - b) starost  $\geq 75$  let z logističnim EuroSCORE  $\geq 15\%$  (skupina 18F) ali
  - c) starost  $\geq 65$  let z dodatnimi dejavniki tveganja.

V študiji je bila uporabljena samoraztegljiva CoreValve aortna zaklopka. Vključenih je bilo 86 bolnikov; 50 za poseg z aplikatorjem 21F in 36 za poseg z aplikatorjem 18F. Zaklopka je bila uspešno vstavljena pri 76 bolnikih (88%) ne glede na uporabljeno zaklopko (21F ali 18F). Po uspešni perkutani vstavitvi aortne zaklopke je prišlo do ultrazvočnega zmanjšanja povprečnega gradienta na zaklopki z  $39 \text{ mmHg}$  na  $9 \text{ mmHg}$  v skupini 21F in s  $50 \text{ mmHg}$  na  $5 \text{ mmHg}$  v skupini 18F ter izboljšanja NYHA funkcijskega razreda. Sledenje je potekalo 30 dni, do konca sledenja je bila skupna umrljivost 12% (30).

Do sedaj še ni bilo opravljenih raziskav, ki bi vključevale tudi bolnike, pri katerih je operativna zamenjava aortne zaklopke sicer tvegana, a še izpolnjujejo merila za operativni poseg. Te bolnike bi lahko razdelili v dve skupini:

- 1.) bolnike za perkutano vstavitvev aortne zaklopke in
- 2.) bolnike za kirurško zamenjavo aortne zaklopke.

Tako bi bila prvič možna neposredna primerjava med obema posegoma. Na ta način je bila osnovana študija PARTNER (angl. *Placement of AoRTic TraNscathetER valves*), ki poteka v Ameriki in Evropi. Če se bo izkazalo, da sta obolenost in preživetje pri bolnikih s perkutano vstavljeno aortno zaklopko enaka ali boljša kot pri bolnikih z enakim tveganjem ob kirurški zamenjavi aortne zaklopke, bo prišlo

do bistvenih sprememb v doktrini zdravljenja aortne stenoze in morebitne aplikacije metode na bolnike z manjšim tveganjem.

## Vrste perkutanih aortnih zaklopk

Prva perkutano vstavljena aortna zaklopka je bila Cribier-Edwardsova balonsko raztegljiva aortna zaklopka (*Edwards Lifesciences, Irvine, California*), ki je bila iz nerjavečega jekla, na katerega je bila našita trolistna aortna zaklopka, narejena iz konjskega perikarda. Pred kratkim so to zaklopko nekoliko izboljšali in jo preimenovali v Sapienovo zaklopko (*Edwards Lifesciences*), pri kateri so lističi narejeni iz govejega perikarda. Zaklopka je na voljo v dveh velikostih zunanega raztegnjenega premera 23 in 26 mm in z aplikatorjema 22F in 24F (31).

Poleg balonsko raztegljivih perkutanih aortnih zaklopk so bile narejene tudi samo-raztegljive perkutane aortne zaklopke Core-Valve z okvirjem iz nitinola (nikel-titaniumova zlitina), ki ima lastnost oblikovno spominskih kovin (po sprostitvi iz aplikatorja zavzame predhodno določeno obliko). Nitinol je zlitina, ki je mehka in podajna tudi pri nizkih temperaturah, kar omogoča stisnjenje zaklopke v dokaj ozke aplikatorje. Po sprožitvi zaklopke iz aplikatorja okvir iz nitinola zavzame svojo predhodno določeno obliko in postane rigid in trden, kar omogoča varno učvrstitev zaklopke na njeno mesto v aortnem obroču. Core-Valve zaklopke so daljše od Sapienovih zaklopk, kar jim daje dodatno možnost učvrstitve tudi v začetni del aorte. Ker ni potreben balon za njihovo raztegnitev, so aplikatorji za te zaklopke kmalu postali tanjši kot tisti za Sapienove zaklopke, velikost se je iz 26F kmalu zmanjšala na 21F in nato na 18F. To je omogočilo prehod posega iz splošne anestezije, zunajtelesnega krvnega obtoka in kirurške priprave žilja v pravi perkutani poseg v lokalni anesteziji, brez podpore zunajtelesnega krvnega obtoka in perkutane punkcije žilja. Trendi gredo v smer manjše invazivnosti, zato so že zasnovali perkutane zaklopke z aplikatorji 3F, za katere obljublajo veliko izboljšav, a le čas bo pokazal, če bodo bolje opravljale svojo nalogo (31).

## Problemi perkutane vstavljanja aortnih zaklopk

### Pristop

Prva perkutana zaklopka je bila postavljena s pomočjo transvenskega oziroma antero-gradnega pristopa, za katerega pa se je kmalu izkazalo, da ni najboljši (preko femoralne vene v desni preddvor, nato s punkcijo preko interatrijske pregrade v levi preddvor in nato s pomočjo plavajočega napihnjenega balončka preko mitralne zaklopke v levi prekat ter preko aortne zaklopke v ascendentno aorto) (27, 32). Zamenjal ga je transarterijski oziroma retrograden pristop, ki je dal boljše in ponovljivejše rezultate (preko femoralne arterije skozi aortno zaklopko v levi prekat) (33).

Problem perkutane dostopa do aortne zaklopke in njene perkutane vstavitve je predvsem v debelini katetra, s pomočjo katerega je poseg izveden. Katetri, ki se uporabljajo pri balonski dilataciji in stentiranju koronarnih arterij, so veliko tanjši (6F = 2 mm) kot katetri, ki jih uporabljajo za perkutano vstavitve aortne zaklopke (18–24F, kar je 6–8 mm). Zato je zelo pomembno stanje periferne žilja, preko katerega dostopamo do nativne aortne zaklopke. Pred posegom je potrebno napraviti angiografijo ali CT-angiografijo področja in oceniti premer svetline, zavrtost, kalcinacije in naplastitve žilja, preko katerega bomo dostopali do aortne zaklopke (31). Zaradi debeline katetra lahko pride do večjih krvavitev na mestu vstopa v žilo ali do poškodbe žilne stene ob napredovanju katetra.

### Določitev mesta postavitve

Protetična aortna zaklopka mora biti postavljena preko nativne zaklopke v enaki višini. Če je nativna zaklopka kalcinirana (kalcinacije v obroču ali lističih aortne zaklopke), se kalcinacije vidi že na rentgenskem posnetku ali fluoroskopiji. Pomagamo si lahko tudi s transezofagealnim ultrazvokom (TEE) srca. Tako se da dokaj dobro določiti, na katero višino iztočnega trakta je potrebno postaviti aortno zaklopko, ne pa njene orientacije glede na postavitev nativnih lističev zaklopke. Sama višina postavitve je zelo pomembna, saj lahko pride v primeru previsoke postavitve



do zamašitve ene od koronarnih arterij, v primeru prenizke postavitve pa do motenega delovanja mitralne zaklopke ali do pritiska na atrio-ventrikularni prevodni sistem srca in s tem na njegovo disfunkcijo (34).

Pri CoreValve zaklopki, ki je večja od Sapienove, se okvir zaklopke skoraj vedno razteza preko koronarnih ustij leve in desne koronarne arterije, kar ne vpliva bistveno na koronarni pretok, saj je okvir mrežast z dokaj velikimi odprtini. Skozi okvir Sapienove zaklopke je celo izvedljiva selektivna koronarografija (31).

Ker so lističi nativne aortne zaklopke v neposredni bližini koronarnih ustij, obstaja možnost, da bi perkutano vstavljena zaklopka odrinila nativni listič aortne zaklopke tako, da bi le-ta zaprlo eno izmed koronarnih arterij. Temu se je moč izogniti s predhodnim natančnim pregledom nativne aortne zaklopke in izključiti bolnike, ki imajo večje in bolj spremenjene nativne lističe v neposredni bližini aortnih ustij (31, 33).

### **Varna postavitve in obstanek perkutano vstavljene aortne zaklopke v aortnem obroču**

Perkutano vstavljanje aortne zaklopke poteka na delujočem srcu. Pred postavitvijo zaklopke je potrebno balonsko razširiti kalcinirane lističe nativne aortne zaklopke. Če bi balon napihnil ob normalni hemodinamiki srca, bi srce stiskalo proti zaprtem aortnem ustju in bi prišlo do akutne srčne odpovedi in pljučnega edema. Zato se ob napihovanju balona uporablja hitro ventrikularno spodbujanje trajanja 10–20 s, ki močno zmanjša iztis ventriklov (35). Šele ko je nativna zaklopka dilatirana z balonom, je moč na njeno mesto postaviti umetno zaklopko.

Ko je enkrat zaklopka polno razpeta, mora ostati na svojem mestu, saj trenutno uporabljane zaklopke ne omogočajo spremembe prvotne namestitve oziroma umaknitve. Zato je pomembno, da jo pred dokončno postavitvijo natančno namestimo na njeno mesto in šele nato razpnemo (34).

Pojavi se tudi vprašanje paravalvularnega puščanja perkutano vstavljene aortne zaklopke, saj je nameščena preko nativne, ki ni nujno okrogla in je polna kalcinacij, kar pripelje do slabšega tesnjenja. Temu se do neke

mere lahko izognemo z izbiro umetnih zaklopk večjega premera ali s pomočjo zunaj stenta nameščenega statičnega ali dinamičnega tesnila – take zaklopke so še v fazi razvoja. Večina paravalvularnih puščanj perkutano vstavljenih aortnih zaklopk je blagih in jih bolniki dobro prenašajo (34, 36).

### **Možni zapleti**

Najhujši zaplet perkutane vstavitve aortne zaklopke je smrt, smrtnost pa je od študije do študije različna. Zapleti na mestu uvajanja aplikatorja v femoralno arterijo, kot so krvavitve, psevdoanevrizme in arteriovenske fistule, se pojavljajo v približno 15 %. Do možganske kapi lahko pride zaradi sprostitve materiala ob balonski dilataciji nativne aortne zaklopke ali ob napredovanju aplikatorja, ki lahko zadene ob aterosklerotičen plak in ga odtrga. Po dosedanjih izkušnjah je pogostnost klinično zabeleženih kapi od 6,5 do 10 %, iz česar lahko sklepamo, da je subkliničnih kapi še več (30). Zaradi motenj v atrioventrikularnem prevajanju po perkutani vstavitvi aortne zaklopke približno 4 % bolnikov potrebuje stalni srčni spodbujevalnik. Pride lahko tudi do miokardnega infarkta in ledvične insuficience s potrebo po dializi. Pričakujemo, da se bo z novimi, modernejšimi aplikatorji, ki bodo tanjši in s tem manj travmatski, in novimi tehnikami uvajanja zaklopk verjetnost zapletov zmanjšala.

### **Življenska doba perkutanih aortnih zaklopk**

Testiranje vzdržljivosti, življenske dobe in možnosti okvare perkutanih aortnih zaklopk (Cribier-Edwards, Sapien in CoreValve) *in vitro* je pokazalo, da so dokaj vzdržljive, saj naj bi imele življensko dobo daljšo od 5 let (31). Ocen *in vivo* še ni bilo moč podati, saj je trenutno najstarejša perkutano vstavljena zaklopka, ki je za sedaj brez strukturnih napak, *in situ* šele 4 leta (28). Do sedaj je potekalo perkutano vstavljanje aortnih zaklopk le pri bolnikih, ki niso bili sposobni za operativno zamenjavo aortne zaklopke, ali pa je bila zanje izračunana zelo velika pooperativna smrtnost in obolevnost. Taki bolniki imajo že v osnovi predvideno relativno kratko dobo preživetja po perkutani vstavitvi aortne zaklopke. Če se bo v prihodnosti izkazalo perkutano vstavljanje



aortne zaklopke za uspešen in operativni zamenjavi enakovreden način zdravljenja aortne stenoze tudi pri bolnikih, ki so sposobni za kirurški poseg, bo potrebno še natančneje predvideti življenjsko dobo take zaklopke in njeno morebitno zamenjavo ob izrabi.

## ZAKLJUČEK

Metode perkutanih vstavitvev aortne zaklopke se razvijajo izjemno hitro. Pri določenih

bolnikih z visokim tveganjem so rezultati že sedaj primerljivi s standardno operativno zamenjavo aortne zaklopke. V prihodnosti se lahko z novimi tehnikami in manj travmatskimi inštrumenti nadejamo rezultatov, ki bodo primerljivi s standardno operativno zamenjavo aortne zaklopke tudi pri manj rizičnih bolnikih. Za sedaj pa ima metoda perkutane zamenjave aortne zaklopke svoje omejitve, ki se jih moramo zavedati.

## LITERATURA

1. United Nations. World population aging 1950–2050. New York: United Nations, 2002: 1–484.
2. Poredoš P. Zdravstveni problemi starostnikov. Zdrav Vest 2004; 73: 753–6.
3. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J 2003; 24: 1231–43.
4. Pedersen WR, Klaassen PJ, Pedersen CW, et al. Comparison of outcomes in high-risk patients > 70 years of age with aortic valvuloplasty and percutaneous coronary intervention versus aortic valvuloplasty alone. Am J Cardiol 2008; 101 (9): 1309–14.
5. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, et al. Characterization of the early lesion of degenerative valvular aortic stenosis: histologic and immunohistochemical studies. Circulation 1994; 90: 844–53.
6. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). J Am Coll Cardiol 2006; 48: e1–148.
7. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, et al. Prospective study of asymptomatic aortic stenosis: clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. Circulation 1997; 95: 2262–70.
8. Julius BK, Spillmann M, Vassalli G, et al. Angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. Mechanisms and pathophysiological concepts. Circulation 1997; 95: 892–8.
9. Lombard JT, Selzer A. Valvular aortic stenosis. A clinical and hemodynamic profile of patients. Ann Intern Med 1987; 106: 292–8.
10. Richards AM, Nicholls MG, Ikram H, et al. Syncope in aortic valvular stenosis. Lancet 1984; 2: 1113–6.
11. Turina J, Hess O, Sepulcri F, et al. Spontaneous course of aortic valve disease. Eur Heart J 1987; 8: 471–83.
12. Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM, et al. Comparison of outcome of symptomatic to asymptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. Am J Cardiol 1988; 61: 123–30.
13. Pai RG, Kapoor N, Bansal RC, et al. Malignant natural history of asymptomatic severe aortic stenosis: benefit of aortic valve replacement. Ann Thorac Surg 2006; 82 (6): 2116–22.
14. Goodney PP, O'Connor GT, Wennberg DE, et al. Do hospitals with low mortality rates in coronary artery bypass also perform well in valve replacement? Ann Thorac Surg 2003; 76: 1131–6.
15. Bose AK, Aitchison JD, Dark JH. Aortic valve replacement in octogenarians. J Cardiothorac Surg 2007; 2: 33.
16. STS national database: STS U.S. cardiac surgery database: 1997 Aortic valve replacement patients: preoperative risk variables. Chicago: Society of Thoracic Surgeons; 2000. Dosegljivo na: <http://www.ctsnet.org/doc/3031>
17. Thourani VH, Myung R, Kilgo P, et al. Long-term outcomes after isolated aortic valve replacement in octogenarians: a modern perspective. Ann Thorac Surg 2008; 86 (5): 1458–65.
18. Hara H, Pedersen WR, Ladich E, et al. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty revisited: time for a renaissance? Circulation 2007; 115 (12): e334–8.
19. Davidson CJ, Harrison JK, Leithe ME, et al. Failure of aortic balloon valvuloplasty to result in sustained clinical improvement in patients with depressed left ventricular function. Am J Cardiol 1990; 65: 72.
20. Shareghi S, Rasouli L, Shavelle DM, et al. Current results of balloon aortic valvuloplasty in high-risk patients. J Invasive Cardiol 2007; 19 (1): 1–5.
21. Vahanian A, Palacios IF. Percutaneous approaches to valvular disease. Circulation 2004; 109: 1572.
22. NHLBI Balloon Registry Participants. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty: Acute and 30-day follow-up results in 674 patients from the NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry. Circulation 1991; 84: 2383.

23. Pedersen WR, Klaassen PJ, Boisjolie CR, et al. Feasibility of transcatheter intervention for severe aortic stenosis in patients > or = 90 years of age: aortic valvuloplasty revisited. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 70 (1): 149-54.
24. Pedersen WR, Van Tassel RA, Pierce TA, et al. Radiation following percutaneous balloon aortic valvuloplasty to prevent restenosis (RADAR pilot trial). *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68 (2): 183-92.
25. Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *Eur Heart J* 1992; 13: 704-8.
26. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002; 106: 3006-8.
27. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, et al. Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (6): 1214-23.
28. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, et al. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation* 2007; 116 (7): 755-63.
29. Marcheix B, Lamarche Y, Berry C, et al. Surgical aspects of endovascular retrograde implantation of the aortic CoreValve bioprosthesis in high-risk older patients with severe symptomatic aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134 (5): 1150-6.
30. Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, et al. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 (1): 69-76.
31. Webb JG. Percutaneous Aortic Valve Replacement. *Current Cardiology Reports* 2008; 10: 104-9.
32. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, et al. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 698-703.
33. Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, et al. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation* 2006; 113: 842-50.
34. Davidson MJ, White JK, Baim DS. Percutaneous therapies for valvular heart disease. *Cardiovasc Pathol* 2006; 15 (3): 123-9.
35. Webb JG, Pasupati S, Achtem L, et al. Rapid pacing to facilitate transcatheter prosthetic heart valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68: 199-204.
36. Moss RR, Ivens E, Pasupati S, et al. Role of echocardiography in percutaneous aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Imagin* 2008; 1(1): 15-24.

Prispelo 21. 10. 2008



Janja Grošičar<sup>1</sup>, Mihael Sok<sup>2</sup>

## Pljučni zasevki

*Pulmonary Metastasis*

---

### IZVLEČEK

---

**KLJUČNE BESEDE:** pljučne novotvorbe – sekundarne, novotvorba metastaza

Zasevki malignih neoplazem so najpogostejša oblika sekundarnih pljučnih tumorjev. Pogost razsoj v pljuča je posledica izredno dobre pljučne žilne in limfne oskrbe. Skoraj vsak rak lahko zaseva v pljuča, vendar nekateri zasevajo v pljuča pogosteje. Rentgenska slika prsnega koša še vedno velja kot začetni korak v diagnostiki zasevkov, vendar sta pri ugotavljanju zasevkov v pljuča in v mediastinalne bezgavke konvencionalna računalniška tomografija (CT) prsnega koša in pozitronska emisijska tomografija (PET) posamezno ali v kombinaciji uspešnejši. Za citološko potrditev pljučnih zasevkov je transtorakalna igelna aspiracijska biopsija (TNAB) najpogosteje uporabljena in uspešna metoda. Uspešen diagnostični in v nadaljevanju tudi postopek zdravljenja je tudi videoasistirana torakoskopija (VATS). Pri zdravljenju je kirurška odstranitev pljučnih zasevkov z namenom zdravljenja uspešna le v določenih primerih. Kemoterapija ostaja najpomembnejši način zdravljenja napredovalega raka. Izid in prognoza sta pri različnih tumorjih različna. Preživetje je v večini primerov odvisno od vrste in histologije primarnega tumorja, začetnega stadija bolezni in načina zdravljenja.

---

### ABSTRACT

---

**KEY WORDS:** lung neoplasms – secondary, neoplasm metastasis

Metastatic malignant neoplasms are the most common form of secondary lung tumors. These are neoplastic lesions originating at a site that is distinct from the primary lesion. Due to the lung's tremendous blood and lymphatic supply, it is a frequent site for metastatic cancer. Any cancer can metastasize to the lungs, but there are known neoplasms which commonly spread to the lungs. Chest radiography is still recommended as the initial imaging procedure for the evaluation for possible pulmonary metastases, but conventional CT scanning of the chest and PET are superior in the detection of pulmonary nodules and mediastinal lymph node involvement. Transthoracic needle aspiration biopsy (TNAB) remains the initial procedure for the diagnosis of pulmonary nodule(s). VATS (video assisted thoracoscopy) is accepted as a successful diagnostic and curative-diagnostic method. Chemotherapy remains the treatment of choice for advanced cancer, but in certain circumstances of limited spread, surgical resection with curative intent is successful. The outcome and prognosis vary depending on the cancer's site of origin. Nearly all predictive information can be obtained through histologic studies.

---

<sup>1</sup> Janja Grošičar, dr. med., Splošna bolnišnica »dr. Franca Derganca« Nova Gorica, Ulica Padlih borcev 13a, 5290 Šempeter pri Gorici.

<sup>2</sup> Prof. dr. Mihael Sok, dr. med., Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

## UVOD

Sekundarni pljučni tumor, pljučni zasevek, je neoplastični tumor, ki nastane kot posledica razvoja primarnega raka. Glede na mesto izvora primarnega raka se zasevek običajno nahaja v drugem (oddaljenem) organu, lahko pa je primarni rak tudi rak pljuč. Najpogostejša oblika sekundarnih pljučnih tumorjev so maligni zasevki; benigne neoplazme veljajo za izjemo. Pljučni zasevki se pojavijo pri približno 30 % vseh rakavih bolnikov, vendar se prevalenca razlikuje glede na tip primarne raka (1). Pljuča so zaradi izredno dobre žilne in limfne oskrbe pogosto mesto razsoja. Le-ta je navadno znak napredovale maligne bolezni, redkeje gre za izolirani zgodnji dogodek (1–4).

S tem prispevkom želimo podati etiologijo in patofiziologijo razsoja raka, opisati simptome in znake pljučnih zasevkov, prikazati stopenjsko diagnostiko, opozoriti na znamenja malignosti pljučnih zasevkov ter opisati kirurško zdravljenje in prognozo bolnikov s pljučnimi zasevki.

## ETIOLOGIJA

Pljučni zasevki so prisotni pri 30–40 % vseh bolnikov z rakom (5). Pogostost dogodka in število zasevkov sta funkciji tako kronologije kot narave vsakega posameznega raka. Tudi vpliv prisotnosti zasevkov na prognozo je sorazmeren in odvisen od posameznega raka. V praksi lahko v pljuča zaseva vsak rak, najpogostejši pa so prikazani v tabeli 1 (5).

Diagnoza solitarnega pljučnega tumorja ni specifična, diferencialna diagnoza zajema kateri koli tip raka in številne tvorbe benigne etiologije. Multipli pljučni tumorji kroglaste oblike so značilni za rak debelega črevesa in sarkom. Pri raku ščitnice in jajčnikov se navadno pojavlja miliarni videz. Obe obliki pa sta značilni za rak ledvičnih celic in maligni melanom.

Rak lahko zaseva tudi v dihalne poti. Endotrahealni in endobronhialni zasevki se pogosto pojavljajo pri bolnikih z rakom dojke, rakom debelega črevesa in danke, trebušne slinavke, ledvičnih celic in melanomom. Izolirani zasevki dihalnih poti so redek pojav, tvorijo le 6,3 % vseh endobronhialnih malignih tumorjev, ki jih vidimo bronhoskopsko (1, 4–6).

Tabela 1. Pojavnost pljučnih metastaz pri različnih primarnih rakih (5).

Primarno mesto	Ugotovitev metastaze pri avtopsiji (%)
Ewingov sarkom (otroci)	80–85
osteosarkom (otroci)	80–100
Wilmsov tumor (otroci)	75–80
testis (tumorji zarodnih celic)	70–80
placenta, horiokarcinom	70–100
melanom	60–80
rabdomiosarkom (otroci)	55–60
ledvice	50–75
Hodgkinov limfom	50–70
nevroblastom (otroci)	50–60
mehkotkivni sarkom (odrasli)	40–60
maternica	30–42
ne-Hodgkinov limfom	30–40
trebušna slinavka	25–40
mehur	25–30
pljuča	20–40
debelo črevo/danka	20–40
glava/vrat	20–40
požiralnik	20–35
želodec	20–30
maternični vrat	20–30
prostata	15–50
ščitnica	65
dojka	60
jetra/žolčni vodi	20
jajčnik	10

## PATOFIZIOLOGIJA RAZSOJA

Razsoj rakavih celic iz primarnega mesta v druge organe je najhujši izraz raka. Kljub znanim napredkom v diagnosticiranju, izboljšavi kirurških tehnik, lokalne in sistemske kemoterapije, radioterapije in splošnega podpornega zdravljenja je najpogostejši vzrok smrti zaradi raka prav razsoj, ki je pogosto odporen na standardno zdravljenje. Pri zdravljenju zasevkov moramo upoštevati biološko raznolikost rakavih celic v primarnem tumorju in zasevkih. Poleg tega pa lahko tudi mikrookolje specifičnega tarčnega organa vpliva in modificira odgovor zasevkov na sistemsko zdravljenje. Potemtakem vztrajanje le na izkustvenem zdravljenju ne prinaša pomembnih napredkov v zdravljenju. Zaradi takih in podobnih spoznanj je razumevanje patogeneze meta-

statskega razsoja eden izmed temeljnih ciljev današnjih raziskav (7). V splošnem poznamo dva mehanizma zasevanja: neposredni razsoj ter pravi metastatski razsoj preko krvnega obtoka, limfatičnega sistema, plevre in dihalnih poti. Iatrogeno povzročeni razsoj je izjemno redek pojav (1, 4).

Neposrednega razsoja v pljuča je malo in je najpogostejše posledica neposredne invazije iz primarnega raka na primer ščitnice, požiralnika, priželjca, reber, želodca ali bezgavk v pljuča. Neposredni razsoj lahko nastane tudi po krvnem obtoku kot embolični zaplet skozi veno kavo in desno srce. To je značilno za ledvični rak in rak zarodnih celic testisa (1).

Najpogostejše pa gre za hematogeni razsoj. Začetni dogodek je na mestu primarnega tumorja: rakave celice dobro ožiljenega tumorja se odcepijo in kot tumorski embolusi potujejo po venoznem sistemu ter preko sistemske cirkulacije prispejo v pljuča. Večina se jih ustavi v malih pljučnih arterijah ali arteriolah, kjer rastejo, se razširijo v pljučni parenhim in končno oblikujejo tumor. Ti najpogostejše ležijo subpleuralno in v bazalnih predelih pljuč. K pravemu razsoju spada tudi razsoj preko pljučnega limfatičnega sistema. To si razlagamo tako, da hematogenemu razsoju v pljuča sledi invazija raka v pljučni intersticij in pljučni limfatični sistem s posledičnim razsojem v hilusne bezgavke. Od metastatičnih hilusnih bezgavk pa se zaradi maligne zapore limfatičnih žil rak retrogradno razseje proti periferiji pljuč. Enako se zgodi tudi pri rakah, ki zasevajo najprej v mediastinalne in hilusne bezgavke pljuč. To so lahko rak dojke, želodca, trebušne slinavke, prostate in rak pljuč, predvsem drobnocelični in žlezni (1, 4–6).

Razsoj na plevri najdemo najpogostejše na spodnjih in zadnjih delih pleuralne votline in na plevri spodnjega pljučnega režnja. Razsoj preko zračnih poti je zelo redek in težko dokazljiv z izjemo bronhoalveolarne karcinoma (1).

## SIMPTOMI IN ZNAKI

Večina pljučnih zasevkov ne povzroča simptomov in jih navadno odkrijemo naključno na rentgenskem posnetku (rtg) pljuč ali CT-posnetku prsnega koša.

Pri 15–20% bolnikov nastanejo simptomi zaradi lege tumorja v bližini dihalne poti ali v dihalni poti. Najpogostejše se pojavita kašelj in hemoptiza, občasno pa opazamo tudi povišano telesno temperaturo, neprijeten občutek v prsnem košu in znake, ki jih lahko opišemo kot paraneoplastični sindrom. Dispneja je posledica centralno ležečega zasevka, ki povzroča zoženje dihalne poti bodisi kot endobronhialni tumor ali zaradi zunanega pritiska na velike dihalne poti. Pravi endobronhialni zasevki so redki. Povezani so z nenadnim novonastalim kašljem, kratko sapo ter hemoptizami in bolečino v prsih. Na rentgenogramu pljuč pogosto opazimo atelektazo, postobstruktivno pljučnico ali postobstruktivno hiperinflacijo pljuč. Večina bolnikov pa je asimptomatskih.

Na rentgenogramu pljuč se pljučni zasevki manifestirajo kot diskretni, dobro omejeni lokalizirani nekalcificirani vozlički (posamezni/multipli), intersticijski infiltrati, endobronhialni tumorji z distalnimi atelektazami ali brez njih ali kot postobstruktivna pljučnica.

Pojav solitarnega pljučnega infiltrata, ki je najpogostejše asimptomatski, je značilnost raka ledvičnih celic, Wilmsovega tumorja, raka testisa in sarkomov. Vendar pa je najdba takega infiltrata nespecifična in lahko pomeni vsak tip raka.

Tudi bolniki z rakom, ki imajo številne pljučne zasevke, so lahko asimptomatski. To je značilno predvsem za tiste s klinično nemimi, počasi rastočimi primarnimi raki, kot je papilarni rak ščitnice ali adenoidni cistični karcinom slinavke. Pljučni zasevki se pojavijo klinično sorazmerno pozno v poteku napredovalega izvenpljučnega raka ter so pogosto prikriti z znaki in simptomi napredovale terminalne maligne bolezni oziroma primarnim rakom. Odločitev glede histološke potrditve je odvisna od tega, ali bi potrditev klinične najdbe vplivala na izbiro in potek zdravljenja (1, 4–6, 8–11).

Diferencialna diagnoza novonastalega infiltrata v pljučih pri bolniku z že znanim primarnim rakom v pljučih ali izven njih vključuje sekundarne pljučne tumorje (zasevek), drugi primarni rak iste ali različne lokalizacije in benigne neoplastične ali neneoplastične tumorje.

Na sinhroni ali metahroni drugi primarni rak pljuč je treba pomisliti, če gre za endobronhialno pozicijo ali vznik raka na mestu že prej ugotovljene preneoplastične spremembe, če je v anamnezi navedeno kajenje, če gre za bronhoalveolarni način razsoja in če so prisotni zasevki v bezgavkah (1, 3, 4).

## DIAGNOSTIKA

Rentgenogram prsnega koša še vedno velja za prvi in začetni korak v diagnostiki zasevkov, vendar je občutljivost omejena, saj so mnoge lezije, ki ležijo v apikalnih predelih pljuč, posteriornih sulkusih ali predelih ob srcu in mediastinumu, spregledane. Približno 25 % pljučnega parenhima ostaja nepreglednega za natančno oceno, če opravimo rentgensko slikanje samo v P-A (posteroanteriorni) smeri. Tudi splošna senzitivnost rtg prsnega koša za tumorje, manjše od 1,6 cm v premeru, je slaba. Konvencionalni CT prsnega koša je uspešnejši pri detekciji pljučnih zasevkov in mediastinalnih bezgavk. Spiralni CT uspešnost še poveča. Specifičnost je odvisna od kliničnih okoliščin, na primer za osteogeni sarkom ali mehkokotivni sarkom, ki sta tumorja z visoko tendenco zasevanja v pljuča, je specifičnost celo do 95 % (1, 4, 5, 8–11).

Večjo specifičnost kot CT ima 18-fluoro-2-deoksiglukozna pozitronska emisijska tomografija (PET), ki deluje po principu večje metabolične aktivnosti rakavih celic, ki intenzivneje prevzemajo glukozo kot substrat metabolizma v primerjavi z normalnimi celicami. Slabe strani PET so nezmožnost zaznavanja možganskih zasevkov, lažno negativni rezultati pri diabetikih, pri pljučnih tumorjih, manjših od 1 cm v premeru, in lažno pozitivni rezultati pri osebah z granulomatoznimi ali vnetnimi boleznimi. Tudi cena ima tu pomembno vlogo (1, 4, 6).

Integrirani CT-PET (fuzija CT in PET) se najpogosteje uporablja v klinični praksi. V primerjavi s samostojno uporabljenim CT ali PET je boljši za anatomsko lokalizacijo in metabolno opredelitev tumorjev. Retrospektivna študija 50 pacientov je pokazala, da je integrirani CT-PET pravilno napovedal celotni TNM sistem (angl. *T* – tumor, *N* – lymph node, *M* – metastasis) v 70 % pacientov, medtem ko

je napoved s CT pravilna v 46 %, s PET pa v 30 % (1, 12, 13).

V diagnostiki se uporabljajo tudi metode nuklearne medicine. S tehnejem <sup>99m</sup>Tc označeni somatostatinski analog depreotid uporabljamo za potrditev in klasifikacijo pljučnega raka s senzitivnostjo in specifičnostjo, primerljivo s PET. Z indijem-111 označen somatostatinski analog oktreetid je priporočljiv za lokalizacijo karcinoidnega tumorja. Označeni radioaktivni jod pa se uporablja v diagnostiki metastatskega raka ščitnice (1).

## MALIGNOST

Prisotnost tumorja pri starostniku nakazuje na verjetnost malignoma; pri mlajšem bolniku velja obratno. Število tumorjev v pljučih ni zanesljivo za razlikovanje med njihovim malignim in benignim potencialom. Tudi povezava med velikostjo tumorja in malignostjo ne velja vedno, saj podatki avtopsij kažejo, da 57 % vseh metastaz meri le do 5 mm v premeru (1). Večina slikovno diagnostično nezaznanih infiltratov, naključno najdenih in reseciranih pri torakotomiji so namreč manjše fibrozne spremembe.

Tipični videz zasevka je gladek, dobro omejen periferni tumor. Nepravilni robovi kažejo na slabo prognozo (1). Odsotnost kalcifikacije in prisotnost številnih tumorjev sta navadno edini značilnosti, po katerih se maligni tumorji razlikujejo od benignih (hamartomi, fibromi, granulomi) (1, 8). Z določenimi izjemami (osteogeni sarkom) kalcifikacija nakazuje benignost. Značilnosti, ki kažejo na benignost tumorja, so: difuzna homogena kalcifikacija, centralna kalcifikacija, laminirana koncentrična kalcifikacija ali »popcorn« kalcifikacija (1). Občasno nastopi tudi kavitacija. To je značilnost, ki jo najpogosteje opazimo pri ploščatoceličnem karcinomu (14). Spontani pnevmotoraks, odporen na standardne metode zdravljenja s plevrodezo, je karakteristika metastatskih sarkomov. Najverjetneje nastane zaradi nekroze periferno ležečih metastaz (15). Tudi krvavitev v okolico tumorja (t. i. »halo znak«), ki nakazuje benigno spremembo, ne izključuje maligne narave (11).

Podvojitveni čas 20–400 dni je značilnost malignega tumorja. Če v času 2 let ne zazna-



mo spremembe v rasti, je splošno sprejeto, da imamo opravka s tumorjem benigne narave (1).

Sledenje specifičnim tumorskim označevalcem v serumu je redko klinično uporabno za diagnozo ali prognozo, poveča pa specifičnost slikovnih preiskav pri germinalnem raku testisov (alfa-fetoprotein, podenota beta humanega horijevega gonadotropina – HCG), dobro diferenciranem papilarnem in folikularnem raku ščitnice (tiroglobulin, kalcitonin), raku prostate (za prostatno specifičen antigen – PSA) ter raku črevesa (karcinoembrionski antigen – CEA, Ca 19–9) (1, 16).

## POTRDITEV SUMA

Pregled krvi, število trombocitov, mednarodno dogovorjeno razmerje (INR) in aktivirani parcialni tromboplastinski čas (APTČ) so obvezni presejalni testi hemostaze pred invazivno diagnostiko (1). Transtorakalna igelna aspiracijska biopsija (TNAB), opravljena pod nadzorom CT ali fluoroskopije, ostaja začetni postopek v diagnozi pljučnih tumorjev. Možni zapleti so pnevmotoraks, krvavitve, zračna embolija in lokalni iatrogeni razsoj raka. Uspešnost neinvazivnih in invazivnih bronhoskopskih metod je majhna, okoli 50 % (1). Bronhialni izpirek in bronhoalveolarna lavaža (BAL) sta koristna pri odkrivanju endobronhialnega tumorja in limfoidnega raka. Strokovnjak lahko dobi uporabne rezultate pri endobronhialnem ultrazvoku s citološko punkcijo (EBUS), s katerim lahko opazujemo in punktiramo tkivo ter bezgavke ob traheji in bronhijih. Ezofagoskopija z ultrazvočno vodeno igelno aspiracijo je uporabna za bezgavke ob požiralniku (1, 4, 17).

Za diagnostiko limfangitičnega raka opisujejo tudi iskanje malignih celic iz krvi, ki jo dobijo iz pljučnega arterijskega katetra (1).

Mediastinoskopija je standard za potrditev zasevkov v mediastinalnih bezgavkah. Specifičnost je do 100 %, senzitivnost pa okoli 90 %. Mediastinum je kirurško dostopen na dva načina. S cervikalno mediastinoskopijo so dostopne desne in leve paratrahealne bezgavke ter bezgavke v traheobronhialnem kotu, včasih tudi hilusne bezgavke desno ter bezgavke pred glavno karino in pod njo. Drugi pristop je parasternalna mediastinotomija levo

ob sternumu za diagnozo sprednjih mediastinalnih bezgavk in bezgavk v aortopulmonarnem oknu. Preiskava je varna, zapleti kot krvavitve, perforacija velikih dihalnih poti, pareza povratnega živca so redki, do 2 % (18).

Za uspešno in varno diagnostično pa tudi kurativno metodo velja torakoskopija oziroma videoasistirana torakoskopija (VATS) (1, 2, 11).

## ZDRAVLJENJE

Danes primarne tumorje precej uspešno zdravimo kirurško ali z obsevanjem, multiorogansko razsejani raki pa zahtevajo kemoterapijo. Kemoterapija tako ostaja glavni način zdravljenja napredovalega, v pljuča razsejanega raka. Metastatski raki, ki dobro odgovarjajo na kemoterapijo, so: Hodgkinov limfom, ne-Hodgkinov limfom, tumor zarodnih celic in rak ščitnice. Nekoliko slabši odziv pričakujemo pri raku dojke, prostate, jajčnikov in debelega črevesa z danko. Imunoterapija (interferoni, interleukini, hematopoetični rastni faktorji, monoklonska protitelesa) je dodatna izbira v zdravljenju razsejanega malignega melanoma. Radioterapija se uporablja predvsem za paliativno zdravljenje pljučnih zasevkov (1, 8, 19).

## Kirurška terapija - metastazektomija

Prisotnost zasevkov nedvomno priča o napredovalem stadiju malignega procesa, vendar pa študije avtopsijskih bolnikov, umrlih zaradi pljučnih zasevkov, kažejo, da so v mnogih primerih pljuča edino mesto oddaljenega zasevanja. V takih primerih je kirurško zdravljenje z namenom ozdravitve odvisno od tipa primarnega raka (1, 13, 19).

Prvi pomembnejši uspehi pljučne metastazektomije po pričanju Barneyja in Churchill segajo v leto 1939. Pacient je po odstranitvi zasevka ledvičnega raka živel še 23 let in umrl zaradi povsem drugih vzrokov (20). Kmalu po tem so bili sprejeti tudi prvi kriteriji o izbiri bolnikov, primernih za operacijo pljučnih zasevkov, ki so bili kasneje še večkrat posodobljeni. Današnje splošne zahteve so: odsotnost drugih znanih izvenpljučnih zasevkov, kardiorespiratorna primernost bolnika, odsotnost drugih tveganih bolezni, lokalizacija pljučnih zasevkov omogoča popolno odstranitev

in ohranitev zadovoljive pljučne funkcije, mesto primarnega tumorja je pod primerno kontrolo ter odsotnost drugega boljšega načina zdravljenja (11, 16, 19, 20). Relativne kontraindikacije so: maligni melanom, potreba po odstranitvi celega pljučnega krila, zajetje parietalne plevre in prisotnost več zasevkov (16).

Za standardna pristopa veljata unilateralna oziroma bilateralna posterolateralna ali anterolateralna torakotomija. Vse tehnike omogočajo neposredno inspekcijo in manualno palpacijo celotnih pljuč ter tako podajajo možnost odkritja skritih zasevkov, ki jih radiografske tehnike ne izsledijo.

Drugi, novejši način je VATS. Tehnika je primerna za bolnike, ki imajo eno ali dve pljučni metastazi. Kljub uspehu, ki je primerljiv s standardno torakotomijo (21), pa obstajajo zadržki, saj pri približno polovici bolnikov predhodno slikanje s CT ne odkrije vseh zasevkov. Najpogosteje se VATS uporablja za primarno diagnosticiranje le-teh ali kot terapevtski postopek pri izbranih bolnikih, za katere bi torakotomija pomenila preveliko zdravstveno tveganje (11, 19).

V nasprotju z operacijo primarnega pljučnega raka, odstranitev zasevkov zahteva le lokalno ekscizijo z varnostnim robom od 1 do 2 cm. Redkeje izvedemo segmentektomijo, lobektomijo ali pnevmonektomijo, in sicer predvsem pri centralno ležečih zasevkih, pri številnih v enem pljučnem režnju in pri večjih zasevkih. Pomembno je vedeti, da preživetje po metastazektomiji ni sorazmerno z radikalnostjo odstranitve. Kljub temu je radikalna odstranitev kirurgov končni cilj (1, 3, 11, 19). Znani so tudi ugodni izidi ob odstranitvi multiplih pljučnih zasevkov in prav tako primeri, kjer so zasevki raka debelega črevesa prisotni tako v pljučih kot tudi v jetrih (22).

Pri simptomatskih bolnikih z endobronhialnimi zasevki lahko te delno odstranimo z bronhoskopijo. Uporabimo lahko predvsem naslednje načine: Nd:YAG lasersko odstranitev endoluminalnega tumorja (Nd:YAG), radiofrekvenčno ablacijo, sterotaktično radiokirurgijo, elektrokavterizacijo, plazemsko koagulacijo z argonom, krioterapijo, brahiterapijo, mehanično odstranitev tumorja s togim bronhoskopom ali z balonsko dilatacijo ter endoluminalno vstavitvev opornice (angl. *stent*).

S paliativnim zmanjšanjem zasevka lahko pričakujemo podaljšano in kakovostnejšo življenjsko dobo. Pri nas najpogosteje uporabljamo mehanično odstranitev raka s togim bronhoskopom (angl. *coring*) in vstavitvev opornice (1, 5, 23). Metastazektomija kot edino zdravljenje v večini primerov ne zadošča. Timsko zdravljenje s sprejemanjem odločitev na konzilijih ob vsakokratni spremembi stanja bolnika v kronološkem poteku bolezni je pogoj za sodobno in optimalno zdravljenje. Samo tak pristop in kombinacije z različnimi neoadjuvantnimi oziroma adjuvantnimi terapijami lahko podaljšajo preživetje bolnikov (1, 8, 11, 19).

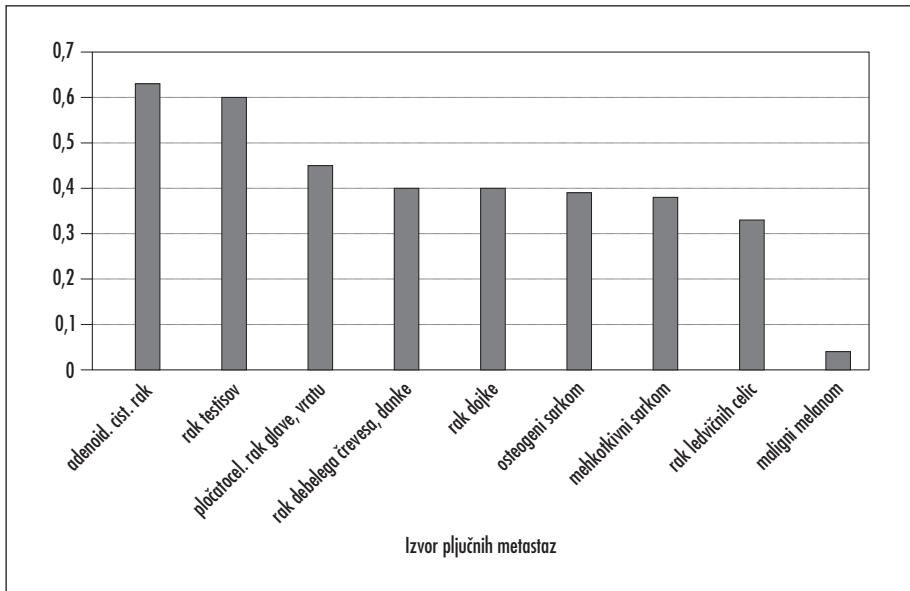
## IZID IN PROGNOZA

Čeprav je večina zasevkov v pljučih primernih za metastazektomijo, je treba kirurško zdravljenje skrbno pretehtati pri vsakem posamezniku, ki izpolnjuje prej našteje splošne zahteve. Med primarne rake z najboljšimi uspehi metastazektomije po padajočem vrstnem redu štejemo: osteogeni in mehko tkivni sarkom, rak testisov, rak debelega črevesa in danke, ginekološke rake (maternica, maternični vrat), rak glave in vratu, rak dojke, rak žlez slinavk, rak mehurja, rak ledvic in maligni melanom. Povprečno 5-letno preživetje dosega 48 % (5).

Dobre uspehe metastazektomije dosega pri mehko tkivnih sarkomih ter raku debelega črevesa in danke. To velja tudi ob ponovitvah pljučnih zasevkov pod pogojem popolnega nadzora primarnega raka. Pri drugih rakih (melanom, karcinom ledvičnih celic, tumorji glave in vratu, tumor dojke, endokrini tumorji, tumorji želodca) je uspešnost spremenljiva, a zadovoljiva. Tudi odstranitev tumorjev zarodnih celic dosega zelo dober uspeh (1, 2, 5, 24).

Slika 1 prikazuje pričakovano 5-letno preživetje po odstranitvi pljučnih zasevkov različnih primarnih rakov (1):

- adenoidni cistični rak – 63 %,
- rak testisov – 60 %,
- ploščatocelični rak glave in vratu – 40–50 %,
- rak debelega črevesa in danke – 40 %,
- rak dojke – 30–50 %,
- mehko tkivni sarkom – 38 %,
- rak ledvičnih celic – 30–35 %,



Slika 1. Pričakovano 5-letno preživetje po metastazektomiji (1).

- osteogeni sarkom – 20–57 %,
- maligni melanom – 4 %.

Dejavniki, ki vplivajo na ugodno prognozično napoved, so:

- vrsta primarnega raka,
- nizek histološki gradus,
- odsotnost zasevkov v mediastinalnih bezgavkah,
- radikalna odstranitev (resekcija R0),
- odsotnost raka v mikroskopskih robovih odstranjenih zasevkov (odsotnost resekcije R1),
- dolg prosti časovni interval od odkritja primarnega raka do odkritja zasevkov oziroma časovni interval, daljši od 36 mesecev,
- majhno število pljučnih zasevkov,
- dolg pričakovani podvojitveni čas,
- starost bolnika manj kot 40 let.

Številne študije pa se pri tem tudi razhajajo. Zadnje nakazujejo, da prosti časovni interval in prisotnost multiplih zasevkov nista ključna dejavnika preživetja, temveč je v večini primerov najpomembnejša histologija primarnega tumorja. Prav tako se bolniki z ozdravljenim primarnim rakom in s ponovitvami pljučnih zasevkov klinično ugodno odzivajo na ponovne metastazektomije: 5-letno preživetje dose-

ga 46 %. Načeloma so bolniki po odstranitvi pljučnih zasevkov in recidivu zasevkov še vedno kandidati za ponovno operacijo (1, 2, 24–30).

## ZAKLJUČEK

Ne glede na današnji medicinski napredek v zgodnjemu odkrivanju in uspešnejšem zdravljenju raka je boj proti razsejanim rakom še vedno eden izmed pomembnejših izzivov in onkološki kirurgiji. Bolnikov z ozdravljivim tovrstnim rakom je malo. Prisotnost oddaljenih zasevkov namreč v večini primerov pomeni napredovalo bolezen, pri kateri je kirurgija kot glavna izbira zdravljenja žal že neuspešna oziroma nezadovoljiva. V takih primerih ostaja edino učinkovito zdravljenje kemoterapija, kirurgija in radiologija (obsevanje) sta tu predvsem paliativnega pomena. Kljub temu pa v določenih primerih kirurška odstranitev pljučnih zasevkov ponuja ugodno prognozo. Tak izid lahko pričakujemo predvsem v skrbno izbrani populaciji bolnikov, pri katerih je bil primarni tumor uspešno zdravljen in je bila dosežena popolna odstranitev vseh zasevkov.

## LITERATURA

1. Rebeka B. Secondary Lung Tumors. e-Medicine Journal. 2006. Dosegljivo na: <http://www.emedicine.com/Med/topic2987.htm>
2. Nishikubo C. Management of pulmonary metastases. In: Haskell CM, ed. Cancer treatment. 5th ed. Philadelphia: Saunders, An Imprint of Elsevier; 2001. p. 1607-8.
3. Mcmanus K. Thoracic tumors. In: Spence RAJ, Johnston PG, eds. Oncology. Oxford: Oxford University Press; 2001. p. 308-10.
4. Hassan I. Lung, metastases. eMedicine Journal. 2006. Dosegljivo na: <http://www.emedicine.com/radio/topic404.htm>
5. Luce AJ, Hill CA. Metastatic malignant tumors. In: Murray JF, Nadel JA, eds. Murray's & Nadel's Textbook of respiratory medicine. 4th ed. Philadelphia: Saunders, An Imprint of Elsevier; 2005. p. 1401-9. Dosegljivo na: <http://www.mdconsult.com>
6. Harold CJ, Bankier AA, Fleischmann D. Lung metastases. Eur Radiol 1996; 6: 596-606.
7. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. Nat Rev Cancer 2003; 3: 453-8.
8. Rusch WV. Pulmonary metastasectomy: Current indications. Chest 1995; 107: 322-31.
9. Khan JH, McElhinney DB, Rahman SB, et al. Pulmonary metastases of endocrine origin: The role of surgery. Chest 1998; 114: 526-34.
10. Aquino SL. Imaging of metastatic disease to the thorax. Radiol Clin North Am 2005; 43 (3): 481-95.
11. Rusch WV. Lung metastases. In: Abeloff MD, Armitage JO, Kastan MB, eds. Abeloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier; 2008. p. 873-82. Dosegljivo na: <http://www.mdconsult.com>
12. Albes JM, Dohmen BM, Schott U, et al. Value of positron emission tomography for lung cancer staging. Eur J Surg Oncol 2002; 28 (1): 55-62.
13. Fanti S, Franchi R, Battista G. PET and PET-CT. State of the art and future prospects. Radiol Med 2005; 110 (1-2): 1-15.
14. Libshitz HI, North LB. Pulmonary metastases. Radiol Clin North Am 1982; 20 (3): 437-51.
15. Wright FW. Spontaneous pneumothorax and pulmonary malignant disease-a syndrome sometimes associated with cavitating tumours. Report of nine new cases, four with metastases and five with primary bronchial tumors. Clin Radiol 1976; 27 (2): 211-22.
16. Rugo HS. Oncology. In: McPhee SJ, Papadakis MA, Tierney LM Jr, eds. Current Medical Diagnosis & Treatment. New York: McGraw-Hill Companies; 2008. Dosegljivo na: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=21374>
17. Yick D, Kamangar N, Wallace JM. Noninvasive Bronchoscopic Specimens in the Diagnosis of Lung Cancer. J Bronchology 2001; 8: 301-8.
18. Lopez L, Varela A, Freixinet J, et al. Extended cervical mediastinoscopy: prospective study of fifty cases. Ann Thorac Surg 1994; 57 (3): 555-8.
19. Smythe RW, Reznik IS, Putnam BJ. Lung. Pulmonary metastases. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, eds. Sabiston Textbook of Surgery. 18th ed. Philadelphia: Saunders, An Imprint of Elsevier; 2007. p. 1724-6. Dosegljivo na: <http://www.mdconsult.com>
20. Martini N, McCormack PM. Evolution of the surgical management of pulmonary metastases. Chest Surg Clin N Amer 1998; 8: 13-27.
21. Dowling RD, Landreneau RJ, Miller DL. Video-assisted Thoracoscopic Surgery for resection of lung metastases. Chest 1998; 113: 2-5.
22. Miller G, Biernacki P, Kemeny NE, et al. Outcomes after resection of synchronous or metachronous hepatic and pulmonary colorectal metastases. J Am Coll Surg 2007; 205 (2): 231-8.
23. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, et al. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). Lancet Oncol 2008; 9 (7): 621-8.
24. Robert JH, Ambrogi V, Merrimill B, et al. Factors influencing long term survival after lung metastasectomy. Ann Thorac Surg 1997; 63 (3): 777-84.
25. Veronesi G, Petrella F, Leo F, et al. Prognostic role of lymph node involvement in lung metastasectomy. J Thorac Cardiovasc Surg 2007; 133 (4): 967-72.
26. Kandioler D, Krömer E, Tüchler H, et al. Long-term results after repeated surgical removal of pulmonary metastases. Ann Thorac Surg 1998; 65 (4): 909-12.
27. Zhang Y, Ding JA, Xie BX. Surgical management for pulmonary metastasis. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 2005; 27 (3): 177-9.
28. Hendriks JM, Romijn S, Van Putte B, et al. Long-term results of surgical resection of lung metastases. Acta Chir Belg 2001; 101 (6): 267-72.
29. Assouad J, Petkova B, Berna P, et al. Renal cell carcinoma lung metastases surgery: pathologic findings and prognostic factors. Ann Thorac Surg 2007; 84 (4): 1114-20.
30. Pfannschmidt J, Klode J, Muley T, et al. Pulmonary resection for metastatic osteosarcomas: a retrospective analysis of 21 patients. Thorac Cardiovasc Surg 2006; 54 (2): 120-3.

Tomaž Šavli<sup>1</sup>, Borut Geršak<sup>2</sup>

# TEA v primerjavi s PTA pri zdravljenju stenoze karotidnih arterij

*TEA in Comparison to PTA in Carotid Artery Stenosis*

---

## IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** karotidna stenoza – zdravljenje, angioplastika balonska, endarterektomija karotidna, meta-analiza

Na področju zdravljenja stenoze karotidnih arterij se je približno v času ob prelomu tisočletja kot alternativa trombendarieriektomiji pojavila perkutana metoda – perkutana transluminalna angioplastika. Prve raziskave so pokazale dobre rezultate ter tako še bolj spodbudile navdušence perkutane tehnike. Tekom časa je bilo do danes opravljenih mnogo raziskav, ki so primerjale obe metodi. Dognanja posameznih študij so si nasprotovala, predvsem so manjkali rezultati za daljše obdobje, ki pa se sedaj počasi kopičijo, tako da bodo kmalu možni zaključki, izdelava smernic zdravljenja okluzivne bolezni karotidnih arterij itd. V članku smo se oprli predvsem na dognanja metaanaliz in preglednih člankov na to temo. Zaključimo lahko, da sta metodi podobno učinkoviti, vendar trombendarieriektomija še vedno predstavlja metodo prvega izbora predvsem zaradi nižje incidence možganskih kapi ter smrti v 30 dneh po posegu. Še vedno pa velja, da bi rezultate kazalo optimizirati s pazljivim izborom bolnikov za posamezno metodo.

---

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** carotid stenosis – therapy, angioplasty balloon, endarterectomy carotid, meta-analysis

In the beginning of the century a new percutaneous method has evolved in treatment of carotid artery stenosis as an alternative to the carotid endarterectomy. First trials showed promising results and inspired the «percutaneous enthusiasts» even more. During the last years many trials comparing these two methods have been completed. Findings were controversial and the most important, they were all missing results over a longer period. These are now becoming more abundant, therefore soon it will be possible to make new conclusions, abstract guidelines in treatment of carotid artery occlusive disease etc. In this article we reviewed mostly meta-analyses and review articles addressing this issue. We can conclude that the described two methods are equally efficient, but also that the carotid endarterectomy still remains first-line treatment, mainly because of lower incidence of stroke and death in 30 days after procedure. Both methods have different characteristics, which we think, can be used in favor of the patients.

---

<sup>1</sup> Tomaž Šavli, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana.

<sup>2</sup> Prof. dr. Borut Geršak, dr. med., Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

## UVOD

TEA karotidne arterije je na podlagi objav v 90. letih postala t. i. zlati standard za zdravljenje okluzivne bolezni karotidnih arterij. Zaradi trenda zdravljenja s čim manj invazivnimi metodami se je kot alternativa razvila PTA. Do danes je potekalo več študij, ki so primerjale omenjeni tehniki, mnogi odgovori so že znani, prihajajo tudi že podatki za daljše obdobje (1).

## OSNOVE

### Zdravljenje okluzivne bolezni karotidnih arterij

Stenoza notranje karotidne arterije (lat. *arteria carotis interna*) je vzrok 10–20% vseh ishemičnih možganskih kapi (2). Posegi za zdravljenje stenoze karotidnih arterij so endarteriektomija, PTA z vstavljanjem stenta, resekcija z vstavljanjem transplantata (angl. *graft*) in premostitvena operacija. Za zdravljenje segmentnih lezij se pogosteje uporabljata prvi dve metodi. Večje lezije, sploh take, ki so razširjene čez večji del skupne karotidne arterije (lat. *arteria carotis communis*), pa navadno zdravimo z drugima dvema metoda. Zadnjih nekaj let je glavna dilema tega področja, ali naj se uporablja TEA ali PTA in v katerih primerih (3).

### Trombendariektomija karotidne arterije (CEA)

Trombendariektomija je kirurški poseg, pri katerem operater odstrani maščobni plak iz vratnih arterij. Poseg se praviloma opravlja v splošni anesteziji. Pristop je z incizijo nad mestom zapore žile. Med luščenjem plaka se proksimalni in distalni konec poveže s cevko, katero se tik preden se žilo do konca zašije odstrani. S tem se omogoči življenjsko pomemben pretok krvi v možgane praktično tekom celotne operacije. Operacijo je možno opra-

viti tudi brez premostitve, vendar znotraj kratkega časovnega okvirja (4).

CEA je dokazano učinkovita metoda in ostaja zlati standard pri preprečevanju možganskih kapi pri bolnikih s simptomatsko ali asimptomatsko stenozo karotidnih arterij (5).

### PTA karotidne arterije

Predstavlja terapevtski poseg, ki je v osnovi enak karotidni angiografiji, le da tu vodilno žico operater vodi skozi zožitev. S pomočjo balonskega katetra nato zožitev dilatira, lahko pa to mesto tudi še dodatno ojača z žilno opornico oz. stentira (iz angl. *stent* – žilna opornica) (6).

PTA predstavlja prednost kot manj invazivna metoda, s potencialno minimalnim tveganjem za zaplete kirurške rane in poškodbo možganskih živcev, kar se teoretično lahko odrazi v krajši hospitalizaciji bolnikov, nižjih stroških obravnave, manjših kadrovskih obremenitvah itd. (7).

## PREGLED METAANALIZ IN PREGLEDNIH ČLANKOV

Oktober 2007 je bila objavljena primerjava angioplastike z ali brez stentiranja s CEA pri stenozni karotidnih arterij na podlagi randomiziranih študij (metaanaliza). Na vzorcu 2972 bolnikov (1480 CEA; 1492 CAS) iz sedmih študij so ugotavljali učinkovitost in varnost obeh metod. Rezultati so izrazito govorili v prid CEA. Edina prednost CAS se je pokazala kot nižje tveganje za poškodbe možganskih živcev. Zaključek analize je bil, da CEA še vedno predstavlja zlati standard za zdravljenje na novo nastalih stenoz karotidnih arterij, CAS pa bi se po njihovem mnenju smel opravljati kot terapevtski poseg v teh primerih le v okviru študij (8).

Februarja 2008 je bil z vidika učinkovitosti in varnosti obeh posegov objavljen sistemati-

## KRATICE V ČLANKU

CEA (angl. *carotid endarterectomy*; endarteriektomija karotidne arterije)

TEA (angl. *thrombendarterectomy*; trombendariektomija)

CAS (angl. *carotid angioplasty – stenting*; angioplastika – stentiranje karotidnih arterij)

PTA (angl. *percutaneous transluminal angioplasty*; perkutana transluminalna angioplastika)



ski pregled in metaanaliza kliničnih študij, ki so primerjale CEA in CAS.

Analiza je zajemala 10 študij s skupno 3580 bolniki. Pri bolnikih, pri katerih so opravili CAS, je bilo tveganje za kap ali smrt v 30 dneh relativno višje kot pri skupini z opravljeno CEA. Podatki le randomiziranih študij pri analizi niso pokazali statistično pomembnih razlik, dodatna analiza podskupine (le simptomatskih bolnikov) pa je pokazala višje tveganje za kap oz. smrt v 30 dneh po posegu. Po njihovem mnenju je na podlagi opisane metaanalize uporaba CAS pri bolnikih s povprečnim kirurškim tveganjem neutemeljena, sploh za simptomatske bolnike. Pri kirurško visokorizičnih bolnikih pa kakršna koli intervencija ravno tako predstavlja višje tveganje (9).

Pregledni članek iz istega meseca, v katerem so preučevali razvoj CAS v času, piše o uspešnosti CAS kot metodi zdravljenja stenoze vratnih arterij v primerjavi s CEA. Primerjali so rezultate starejših študij z novejšimi ter sklepali tudi na prihodnost. Rezultati so pokazali, da so prve študije dale sicer zelo variabilne rezultate, vendar dovolj prepričljive, da se je začel prodor CAS na področju zdravljenja bolezni karotidnih arterij. Nasprotno pa sedanje raziskave ponovno odpirajo vprašanje učinkovitosti CAS v primerjavi s CEA. Pokazale so statistično pomembno višje tveganje za pojav smrti/možganske kapi. Prav tako niso uspele dokazati, da CAS daje slabše rezultate v primerjavi s CEA. Angioplastika, tako zaključujejo, predstavlja relativno učinkovito in varno metodo zdravljenja bolezni vratnih arterij, vendar pa nikakor ni dokazov, ki bi govorili o njeni nadrejenosti (10).

Metaanaliza, objavljena julija 2008, je primerjala CEA in CAS glede na učinkovitost in varnost obeh metod na bazi devetih študij oz. na vzorcu 3138 bolnikov (1564 CEA; 1574 CAS) s simptomatsko in asimptomatsko stenozo. Ugotavljali so pojavnost dogodkov »smrti neopredeljeno«, možganska kap, miokardni infarkt, poškodbe možganskih živcev ter kombinacije le-teh v intervalih 30 dni, 6 mesecev in eno leto po posegu.

Razen nižjega tveganja za poškodbo možganskih živcev niso za CAS potrdili nobene druge prednosti. V primerjavi s CEA pri zdravljenju stenoze karotidnih arterij ni niti var-

nejša niti nima boljše kratkoročne prognoze (11).

Sistematski pregled dognanj in metaanaliza randomiziranih študij, objavljena avgusta 2008, sta soočila rezultate CEA in CAS z vidika tveganja smrti, možganske kapi in ne-smrtnega miokardnega infarkta. Analiza je zajemala deset študij s 3182 vključenimi bolniki. CAS se je v primerjavi s CEA v 30 dneh po posegu izkazala kot neznačilno manj tvegana z vidika smrti in z vidika miokardnega infarkta ter neznačilno bolj tvegana z vidika možganske kapi.

Statistično utemeljive razlike v varnosti obeh posegov torej niso dokazali, vendar pa so izpostavili dvom o smiselnosti vpeljevanja novega postopka za preprečevanje možganske kapi, ki ima klinično pomembno višje tveganje za možgansko kap (kot zaplet) v primerjavi s starejšo metodo (12).

Povzetek randomiziranih študij, objavljen novembra 2008, je pokazal, da ostaja CEA standard za zdravljenje ekstrakranialne stenoze karotidnih arterij razen v primeru specifičnega kliničnega scenarija (13).

Metaanaliza randomiziranih študij, objavljena decembra 2008, navaja, da dosedanja rezultati primerjave niso enoznačni, tako nadrejenega posega niso mogli izpostaviti. Sistematski pregled in metaanaliza sedmih študij s skupno 2973 bolniki sta pokazala, da endovaskularna metoda predstavlja statistično nepomembno višje tveganje za smrt ali kap v 30 dneh po posegu v primerjavi s CEA. Nasprotno pa kirurški poseg predstavlja višje tveganje za poškodbo možganskih živcev in miokardnega infarkta (14).

Metaanaliza in sistematični pregled randomiziranih študij, datirana z januarjem 2009, ki zajema študije o CAS in CEA iz let 1995–2008, je še dodala nekaj kamenčkov v mozaik. Analizirali so osem študij, ki so zajemale 2942 bolnikov (1462 CEA; 1480 CAS). Rezultati so pokazali, da je relativno tveganje za kap/smrt v 30 dneh ali v 1 letu po posegu podobna za oba posega. V pogostnosti smrti, omejujoče in neomejujoče kapi v 30 dneh po posegu se statistično pomembno ni razlikovala med obema posegoma. Relativno tveganje za miokardni infarkt v 30 dneh in v 1 letu po posegu ter za poškodbe možganskih ali perifernih živcev v 30 dneh po posegu je bilo statistično



pomembno višje pri CEA. Relativno tveganje za bradikardijo/hipotenzijo v 30 dneh in za restenozo v 1 letu po posegu pa je bilo pomembno višje pri CAS. Temelječ na navedenih dognanjih so zaključili, da posega očitno nista alternativni temveč komplementarni metodi, katerih rezultate bi kazalo optimizirati s pazljivim izborom bolnikov. V splošnem bi naj se pri simptomatskih bolnikih CAS uporabljalo z dobršnjo mero previdnosti (15).

Istega meseca je bila objavljena večja primerjalna študija, v kateri so soočili podatke dveh ameriških registrov, od katerih prvi beleži podatke o opravljenih CEA, drugi pa o CAS. Podatke so zajeli od konca decembra 2007 (od začetka delovanja kirurškega registra) ter tako v študijo vključili 6403 posege (2763 CAS in 3259 CEA). 30 dni po posegu je bilo po CAS ugotovljenih 7,13 % dogodkov smrt/kap/miokardni infarkt pri simptomatskih in 4,60 % pri asimptomatskih bolnikih, medtem ko je bilo po CEA ugotovljenih le 3,75 % pri simptomatskih bolnikih in 1,97 % pri asimptomatskih. Po naknadnih uskladjitvah – relativizaciji dejavnikov tveganja upoštevajoč starost, predhodnje kapi, diabetes, gradus Ameriške skupnosti anesteziologov (*American Society of Anesthesiologists (ASA) grade*), so še potrdili boljše rezultate po CEA.

Primerjava obeh posegov pri zdravljenju samo aterosklerotičnih zožitev je pokazala še večje razlike. Incidenca dogodka smrt/kap/miokardni infarkt je bila po CAS 6,42 % v primerjavi z 2,62 % po CEA (16).

## **NEKATERI ČLANKI, KI NAKAZUJEJO MESTO CAS PRI ZDRAVLJENJU STENOZE KAROTIDNIH ARTERIJ**

Največ študij predvideva CAS kot komplementarno metodo, predvsem za bolnike, za katere operacija CEA predstavlja visoko tveganje (17–19). CAS je dokazano uporabna kot alternativa metodi CEA pri bolnikih z visokim tveganjem perioperacijsko, kadar so vzrok anatomski dejavniki tveganja, ne pa pri bolnikih z visokim tveganjem zaradi starosti nad 80 let, pridruženih kroničnih boleznih srca ali pljuč, saj je CEA kljub vsemu manj tvegana z vidika smrti in možganske kapi (20, 21).

CAS je sicer dokazano varna in učinkovita alternativa pri zdravljenju stenoze karotidnih arterij pri starejši populaciji ob pogoju, da poseg opravlja izkušen operater (22). Študije pa z dokazi podpirajo na primer kombinacijo CAS in premostitvene operacije, kot manj invazivno in varnejšo metodo zdravljenja srčnih bolnikov (17). Komplementarno vlogo ji dodeljujejo tudi pri bolnikih s kontralateralno okluzijo karotidnih arterij in simptomatsko stenozo (23). V literaturi najdemo še opise uspehov zdravljenja s CAS pri kroničnih zaporah (restenozah) karotidnih arterij, podprtih tudi s študijami, ki dokazujejo manjše število hujših komplikacij v primerjavi z reoperacijami (24, 25). Endovaskularne metode so glede zdravljenja intrakranialnih aterosklerotičnih stenoz še v povojih, vendar postopoma že kažejo obetajoče rezultate (26).

## **ZAKLJUČEK**

CAS in CEA imata statistično gledano sicer primerljivo učinkovitost pri zdravljenju bolnikov s stenozo karotidnih arterij, vendar pa podatki kažejo na nadrejeno vlogo TEA. Zadnje analize namreč poudarjajo predvsem nižje tveganje za smrt in možgansko kap v prvih 30 dneh po posegu. Mnoge študije izpostavljajo tudi komplementarnost obeh metod, katerih rezultate bi kazalo optimizirati s pazljivim izborom bolnikov. Izbira metode bi torej morala temeljiti na kirurškem profilu tveganja in usposobljenosti terapevtov, ki so na voljo. Poudarjamo tudi, da je pri simptomatskih bolnikih in pri bolnikih, starejših od 75 let, CEA dokazano bistveno varnejša in bi se morala pri teh uporabljati kot metoda prvega izbora (1–3, 5, 7–30).

## **RAZPRAVLJANJE**

Neodvisno od izbire posega pri bolnikih s stenozo karotidnih arterij ostaja tveganje za nevarne srčno-žilne dogodke zaradi visoke prevalence pridružene bolezni koronarnih arterij. Širok spekter ukrepov, ki zajame dejavnike tveganja in prilagoditev življenjskega stila, lahko bistveno bolj vpliva na kvaliteto in dolžino življenja kot sam revaskularizacijski poseg.

## LITERATURA

1. Beckett D, Gaines PA. Lessons from EVA-3S and SPACE. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31 (1): 5-7.
2. Roffi M, Lüscher TF. Management of Patients with Carotid Artery Stenosis. *Herz* 2008; 33 (7): 490-7.
3. Radak D, Davidović L. Why carotid endarterectomy is method of choice in treatment of carotid stenosis. *Srp Arh Celok Lek* 2008; 136 (3-4): 181-6.
4. Carotid artery Surgery. Dosegljivo na: <http://www.texheart surgeons.com/CarotidEndarter.htm>
5. Steinbauer MG, Pfister K, Greindl M, et al. Alert for increased long-term follow-up after carotid artery stenting: results of a prospective, randomized, single-center trial of carotid artery stenting vs carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2008; 48 (1): 93-8.
6. Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. *Interna Medicina*. 3rd ed. Ljubljana: DZS; 2005.
7. Ricotta JJ 2nd, Malgor RD. A review of the trials comparing carotid endarterectomy and carotid angioplasty and stenting. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2008; 20 (3): 299-308.
8. Luebke T, Aleksic M, Brunkwall J. Meta-analysis of randomized trials comparing carotid endarterectomy and endovascular treatment. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 34 (4): 470-9.
9. Brahmanandam S, Ding EL, Conte MS, et al. Clinical results of carotid artery stenting compared with carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2008; 47 (2): 343-9.
10. Van der Vaart MG, Meerwaldt R, Reijnen MM, et al. Endarterectomy or carotid artery stenting: the quest continues. *Am J Surg* 2008; 195 (2): 259-69.
11. Jeng JS, Liu HM, Tu YK. Carotid angioplasty with or without stenting versus carotid endarterectomy for carotid artery stenosis: a meta-analysis. *J Neurol Sci* 2008; 270 (1-2): 40-7.
12. Murad MH, Flynn DN, Elamin MB, et al. Endarterectomy vs stenting for carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg* 2008; 48 (2): 487-93.
13. Uretsky S. Carotid artery surgery and carotid stenting in prevention of strokes. *Curr Opin Ophthalmol* 2008; 19 (6): 485-92.
14. Wiesmann M, Schöpf V, Jansen O, et al. Stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in patients with carotid artery stenosis: meta-analysis of randomized trial data. *Eur Radiol* 2008; 18 (12): 2956-66.
15. Liu Z, Shi Z, Wang Y, et al. Carotid Artery Stenting Versus Carotid Endarterectomy: Systematic Review and Meta-Analysis. *World J Surg* 2009; 33 (3): 586-96.
16. Sidawy AN, Zvolak RM, White RA, et al. Outcomes Committee for the Society for Vascular Surgery. Risk-adjusted 30-day outcomes of carotid stenting and endarterectomy: results from the SVS Vascular Registry. *J Vasc Surg* 2009; 49 (1): 71-9.
17. Van der Heyden J, Lans HW, van Werkum JW, et al. Will carotid angioplasty become the preferred alternative to staged or synchronous carotid endarterectomy in patients undergoing cardiac surgery? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 36 (4): 379-84.
18. Massop D, Dave R, Metzger C, et al. SAPHIRE Worldwide Investigators. Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High-Risk for Endarterectomy: SAPHIRE Worldwide Registry First 2,001 Patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008.
19. Levy EI, Mocco J, Samuelson RM, et al. Optimal treatment of carotid artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (10): 979-85.
20. Massop D, Dave R, Metzger C, et al. SAPHIRE Worldwide Investigators. Stenting and angioplasty with protection in patients at high-risk for endarterectomy: SAPHIRE Worldwide Registry first 2,001 patients. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009; 73 (2): 129-36.
21. Kang JL, Chung TK, Lancaster RT, et al. Outcomes after carotid endarterectomy: is there a high-risk population? A National Surgical Quality Improvement Program report. *J Vasc Surg* 2009; 49 (2): 331-9.
22. Brown KE, Fanciullo DJ, Hicks T, et al. Carotid artery stenting compared to carotid endarterectomy performed exclusively in a veteran population: one center's experience with midterm results. *Ann Surg* 2008; 248 (1): 110-6.
23. Kastrup A, Gröschel K. Carotid endarterectomy versus carotid stenting: an updated review of randomized trials and subgroup analyses. *Acta Chir Belg* 2007; 107 (2): 119-28.
24. Thomas AJ, Gupta R, Tayal AH, et al. Stenting and angioplasty of the symptomatic chronically occluded carotid artery. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28 (1): 168-71.
25. Sagić DZ, Antonić ZD, Petrović BB, et al. Endovascular and surgical management of carotid artery restenosis. *Acta Chir Jugosl* 2007; 54 (3): 43-6.
26. Patel TR, Bulsara KR. Current strategies for the treatment of intracranial atherosclerotic internal carotid artery stenosis. *Neurosurg Rev* 2009; 32 (1): 23-8.
27. Kawabata Y, Sakai N, Nagata I, et al. Clinical predictors of transient ischemic attack, stroke, or death within 30 days of carotid artery stent placement with distal balloon protection. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20 (1): 9-16.

28. Stingle R, Ringleb PA. To stent or not to stent: stent-protected percutaneous angioplasty versus endarterectomy post hoc analyses. *Curr Opin Neurol* 2009; 22 (1): 75-9.
29. Goldstein LJ, Khan HU, Sambol EB, et al. Carotid artery stenting is safe and associated with comparable outcomes in men and women. *J Vasc Surg* 2009; 49 (2): 315-24.
30. Skjelland M, Krohg-Sørensen K, Tennøe B, et al. Cerebral microemboli and brain injury during carotid artery endarterectomy and stenting. *Stroke* 2009; 40 (1): 230-4.

Prispelo 19.3.2009

Maruška Marovt<sup>1</sup>

# Dermatološke manifestacije hipereozinofilnega sindroma

*Dermatologic Manifestations of the Hypereosinophilic Syndrome*

---

## IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** hipereozinofilni sindrom, kožne manifestacije

Hipereozinofilni sindrom sestavlja skupina redkih in heterogenih motenj, za katere so značilni eozinofilija periferne krvi ( $1,5 \times 10^9/L$  najmanj 6 mesecev), dokazana prizadetost organa in izključenost drugih vzrokov eozinofilije, kot so: alergija, okužba s paraziti in maligna bolezen. Hipereozinofilni sindrom se lahko kaže z različnimi kožnimi spremembami. Med potekom bolezni ima več kot 50 % bolnikov srbeče eritematozne makule, papule, plake, urtike, vozličice in druge kožne spremembe. Diagnoza hipereozinofilnega sindroma je lahko zakasnela ali spregledana, če ne upoštevamo njene povezave s kožnimi spremembami. Eozinofilci so v zdravih tkivih prisotni izjemno selektivno. V zdravi koži ne najdemo ne infiltracije in ne degranulacije eozinofilcev. Cilji zdravljenja bolnikov s hipereozinofilnim sindromom so: lajšanje simptomov, izboljšanje delovanja organov, vzdrževanje števila eozinofilcev v periferni krvi 1000–2000/mL in zmanjšanje neželenih učinkov na najnižjo možno raven.

---

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** hypereosinophilic syndrome, skin manifestations

Hypereosinophilic syndrome represents a range of rare and heterogeneous disorders sharing three features: peripheral eosinophil count higher than  $1.5 \times 10^9/L$  for over 6 months, evidence of organ involvement and absence of other causes of eosinophilia, such as allergy, parasite infestation and malignancy. Hypereosinophilic syndrome may present with various cutaneous abnormalities. Over 50% of such patients have pruritic erythematous macules, papules, plaques, wheals, nodules, or other skin lesions during the course of the disease. The diagnosis of hypereosinophilic syndrome may be delayed or missed because the association between cutaneous lesions and hypereosinophilic syndrome is not appreciated. The presence of eosinophils in normal tissues is surprisingly selective. Eosinophil infiltration or degranulation is not seen in skin samples from normal persons. The treatment goal for patients with hypereosinophilic syndrome is to provide relief of symptoms and improvement in organ function while keeping eosinophils in peripheral blood at 1000–2000/mL and minimizing side effects.

---

<sup>1</sup> Maruška Marovt, dr. med., Oddelek za kožne in spolne bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor.

## UVOD

Hipereozinofilni sindrom (HES) spremljajo številne klinične manifestacije, ki imajo po definiciji 3 skupne značilnosti:

- število eozinofilcev v periferni krvi  $1,5 \times 10^9/L$  najmanj 6 mesecev;
- dokazana prizadetost organa, torej izključena benigna eozinofilija;
- odsotnost drugih vzrokov za eozinofilijo, kot so: infestacija s paraziti (najpogostejši vzrok eozinofilije na svetu), alergija (najpogostejši vzrok eozinofilije v ZDA), maligna bolezen in kolagensko-žilna bolezen (1).

HES se lahko kaže z različnimi kožnimi spremembami. Med potekom bolezni ima več kot 50% bolnikov srbeče eritematozne makule, papule, plake, urtike, vozličke in druge kožne spremembe (2, 3). Diagnoza HES je lahko zakasnela ali spregledana, če ne upoštevamo njene povezave s kožnimi spremembami. Urtikarija in angioedem se pojavljata pri vseh podtipih HES in sta za določene različice značilna. Proteini zrn eozinofilcev se odlagajo razpršeno v kožnih spremembah HES in najverjetneje povzročajo povečano žilno prepustnost, kar vodi v nastanek edema in drugih pojavov. Poleg edema moramo pri eozinofiliji periferne krvi in/ali tkiv pomisliti še na druge kožne spremembe. Kožne bolezni, ki so predstavljene v tem članku, so opisane na podlagi razvrstitve HES leta 2005, ki je bila sprejeta na srečanju Mednarodnega eozinofilnega združenja (angl. *International Eosinophil Society meeting*) (4).

## EOZINOFILCI IN KOŽA

Eozinofilci so v zdravih tkivih prisotni izjemno selektivno. Infiltrirajo vranico, limfne bezgavke in priželjc z zelo omejenim odlaganjem proteinov zrn. Edini organ, ki poleg kostnega mozga kaže obilno infiltracijo in degranulacijo eozinofilcev, je prebavni trakt. V koži zdravih oseb ali zdravi koži oseb s številnimi različnimi motnjami ne najdemo ne infiltracije in ne degranulacije eozinofilcev (5).

Mehanizmi infiltracije eozinofilcev v tkivih so bili obsežno raziskovani. Eozinofilce privabljajo v tkiva in jih aktivirajo najmanj trije med sabo povezani signali:

- kemoatraktanti,
- adhezijske molekule in
- aktivirajoči citokini (6).

Eotaksine 1–3 in molekule RANTES (angl. *regulated on activation normal T cell-expressed and secreted*) sestavljajo dermalni fibroblasti, RANTES gradijo tudi keratinociti. Signaliziranje eozinofilcev je uravnoteženo za sodelovanje pri vnetju kože (7).

Intaktne eozinofilce identificiramo glede na njihove lastnosti barvanja s kislim barvilom eozinom. Citoplazemska zrnca eozinofilcev so značilna tako po sestavi (kationski proteini so odgovorni za njihove lastnosti barvanja) kot po ultrastrukturnih značilnostih, ki jih identificiramo z elektronskim mikroskopom. Tako kot preostali granulociti tudi eozinofilci sproščajo zrnca. Pri degranulaciji pride do sproščanja proteinov zrn eozinofilcev. Degranulacija je definirana kot zunajcelično odlaganje glavnega bazičnega proteina (MBP, angl. *major basic protein*) in drugih značilnih proteinov zrn, ki jih lahko najdemo v tkivih s posebnimi barvanji. Degranulacija eozinofilcev poteka s klasično eksocitozo, degranulacijo *piecemeal*, kot jo imenujemo z angleškim izrazom, in v koži pri kožnih boleznih pogosto s citolizo.

Eozinofilci lahko povzročijo nastanek kožnega edema z neposrednim učinkom na krvne žile ali posredno preko mastocitov (6). Topikalna administracija nanomolarnih koncentracij eozinofilnega kationskega proteina (ECP, angl. *eosinophil cationic protein*), eozinofilne peroksidaze (EPO, angl. *eosinophil peroxidase*) in MBP poveča prepustnost žilja pri lični vrečki hrčka. Pri tem učinku najverjetneje ne sodelujeta ne histamin in ne dušikov oksid (8).

Najnižje koncentracije proteinov zrn eozinofilcev, ki jih je še mogoče zaznati, so 0,05 mmol/L EPO, 0,1 mmol/L MBP, 0,25 mmol/L ECP in 1 mmol/L nevrotoksina, ki ga izločajo eozinofilci (EDN, angl. *eosinophil-derived neurotoxin*). Po injiciranju proteinov v kožo budre proteini *in vivo* vztrajajo 1 (EPO), 2 (ECP), 2,5 (EDN) ali 6 (MBP) tednov. Posamezen protein poveča žilno prepustnost v odvisnosti od koncentracije, potentnost je primerljiva s histaminom (9). Izmed kožnih bolezni z edemom so vključenost eozinofilcev dokazali predvsem pri kronični urtikariji, urtikariji zaradi pritiska in epizodičnem angioedemu (10).

## KOŽNI VIDIK HIPEREOZINOFILNEGA SINDROMA

Bolniki, ki izpolnjujejo diagnostične kriterije za HES, razvijejo simptome glede na to, kateri organski sistem infiltrirajo eozinofilci. Prizadetost kože se pojavi pri 50 % bolnikov s HES in je lahko prva manifestacija bolezni (3). Pojavijo se lahko srbeče eritematozne makule, papule, plaki, urtike in vozlički (2). Urtikarija in angioedem se pojavljata pri vseh podtipih HES in sta značilna za določene podtipe. Pri bolnikih s HES se lahko pojavljajo številne kožne spremembe, anularni centrifugalni eritem, nekrozantni vaskulitis, livedo retikularis, purpurne papule in Wellsov sindrom (10–12).

### Mieloproliferativna oblika HES

Klinično sliko mieloproliferativne oblike HES (M-HES) pogosto sestavljajo kožne spremembe, povišana telesna temperatura, utrujenost, splošna telesna oslabeledost in hepatosplenomegalija (13). Trombembolični zapleti so povezani s prizadetostjo endokarda in miokarda ter se kažejo s t. i. *splinter* krvavitvami in/ali podnohtnimi infarkti. Prizadetost srca je resno zdravstveno stanje, ki zaradi morebitnih posledic zahteva urgentno zdravstveno obravnavo. Pojav sluzničnih razjed je značilen za M-HES (14). Prognoza M-HES je bila pred začetkom uporabe imatinib mesilata (Gleevec) slaba (15). Bolniki z M-HES nosijo PIF1L1-PDGFR $\alpha$  fuzijski gen, čigar produkt je konstitutivno aktivirana tirozinska kinaza, ki je več kot 100-krat občutljivejša na inhibitorni učinek imatiniba kot kinaza BCR-ABL bolnikov s kronično mieloično levkemijo (KML) (16).

### Limfocitna oblika HES

Limfocitna oblika HES (L-HES) je povezana z močnim srbenjem, ekcemom, eritrodermijo, urtikarijo in angioedemom ter z limfadenopatijo in prizadetostjo srca. V primerjavi z M-HES je srce prizadeto redkeje. Pri večini bolnikov z L-HES se pojavljajo kloni limfocitov T, ki tvorijo interlevkin-5 (IL-5). V nasprotju z mieloproliferativno ima limfocitna oblika benigni potek in kloni limfoci-

tov T ostanejo stabilni več let. Ker se lahko bolezen razvije v limfom, jo moramo obravnavati kot premaligno ali maligno proliferacijo limfocitov T (17).

### Nedefiniran hipereozinofilni sindrom: epizodični angioedem z eozinofilijo

Epizodični angioedem z eozinofilijo je razvrščen kot nedefiniran in je samostojna podoblika HES (4). Klinična slika je sestavljena iz cikličnih napadov angioedema, ki prizadenejo obraz, vrat, trup in okončine, urtikarije, povišane telesne temperature, visokih vrednosti eozinofilcev v periferni krvi (do 10.000/mL) ter povišane telesne teže v povprečju za 14 % (10–18 %) (18). Napad traja več dni. Levkocitoza in eozinofilija varirata vzporedno s klinično sliko napada. Najdemo tudi poliklonsko povišane vrednosti serumskih IgM in močno povišane vrednosti IgE. Bolezen se pojavlja tako pri otrocih kot pri odraslih (19). Opisane so lokalizirane različice (20).

Pri epizodičnem angioedemu z eozinofilijo so povišane serumske vrednosti IL-5. Med zdravljenjem s prednizonom (odmerek vsak dan, vsak drugi dan ali v kratkih obdobjih 3–5 dni) postanejo vrednosti IL-5 nemerljive, klinična slika bolnikov se izboljša, bolniki izgubijo telesno težo in vrednosti eozinofilcev se znižajo (6, 21). IL-5 stimulira kostni mozeg in aktivira eozinofilce, ti potujejo v kožo in tam sprostitjo proteine zrnca. Proteini zrnca, to so levkotrieni in metaboliti arahidonske kisline, prispevajo k izrazito povečani žilni prepustnosti. Ko dražljaj za tvorbo eozinofilcev preneha delovati, se klinična slika izboljša. Mehanizmov, ki povzročajo periodično povišane vrednosti IL-5 s spremljajočo eozinofilijo, še ne razumemo.

### Vozlički, eozinofilija, revmatizem, dermatitis in sindrom otekanja

V literaturi so opisani samo trije bolniki. Sindrom otekanja (angl. *swelling syndrom*) so najprej opisali pri dveh bolnikih, ki sta imela poleg eozinofilije periferne krvi in epizodičnega otekanja rok in nog še dermatitis, stisljive sklepne vozličke iz ovojnice ekstenzorskih tetiv ter bolečino sosednjih mišic in sklepov. Eden izmed opisanih bolnikov je imel



dermografizem in episkleritis. Oba sta imela povišane plazemske vrednosti MBP in EDN ter IgE in IgM. Histološka preiskava vozličev je pokazala tenosinovitis z nekrozantnimi granulomi, nespecifični vaskulitis, eozinofilno infiltracijo in številne mastocite. Imunološko barvanje na MBP je dokazalo degranulacijo. Spremembe so odgovorile na nizek odmerek prednizona. Eden izmed bolnikov je imel vrednost eozinofilcev višjo od 1500/mL krvi več kot 15 let in ob tem ni razvil srčnožilne bolezni (22). Tretjega bolnika so leta 1995 opisali Zenarola in sodelavci v Italiji. Bolniki z vozličji, eozinofilijo, revmatizmom, dermatitisom in sindromom otekanja imajo aktivirane limfocite T in lahko razvijejo klon limfocitov T (10).

### **Pridružen hipereozinofilni sindrom: sindrom Churg-Strauss**

Sindrom Churg-Strauss (CSS) ustreza kriterijem za HES in je razvrščen kot pridružen HES, ker je splošno priznan sindrom (4). CSS, imenovan tudi alergijska granulomatoza, so prvič opisali leta 1951 kot kompleks sistemskega vaskulitisa, astme in eozinofilije (23). Za kožne spremembe so značilni infiltracija z eozinofilci, nekrozantni vaskulitis in zunajžilni granulomi. V spremembah najdemo obilico eozinofilnih mediatorjev (24). Pri CSS so prizadeta dihala, obnosne votline in drugi organi, srce in še posebej koža (25). Pri bolnikih najdemo papule in vozličje na koži lasišča ali okončin ter hemoragične spremembe, petehije, mehurje in eshare. V skupino pridruženih hipereozinofilnih sindromov sodijo še sarkoidoza, okužba z virusom HIV in vnetne črevesne bolezni.

### **Prekrivajoč se hipereozinofilni sindrom: sindrom eozinofilija mialgija in španski sindrom strupenega olja**

Sindrom eozinofilija mialgija (EMS) in španski sindrom strupenega olja (TOS, angl. *Spanish toxic oil syndrome*) imata številne skupne značilnosti, predvsem kožne spremembe. EMS se je prvič pojavil kot nova bolezen jeseni leta 1989 v epidemični obliki. Čeprav ni znano, koliko časa sindrom obstaja, je bolnik z EMS, ki so ga prvič pregledali leta 1986,

potrdil vsakodnevno uživanje L-triptofana 5 let pred pojavom prvih simptomov. Vsi bolniki so imeli močne mialgije v začetku poteka bolezni (26). Poleg značilnih eozinofilije in močnih mialgij so se pri bolnikih pojavljali še fasciitis, pljučnice, pljučna hipertenzija, miokarditis, periferna nevropatija, encefalopatija, vnetje sečnega mehurja in peribiliarna vnetna fibroza. Pri nekaterih smrtnih primerih je periferna nevropatija povzročila paralizo dihalnih mišic in smrt. Kožne spremembe sestavljajo edem, pruritus, eritem, izguba las, pomarančasta koža in morfeji podobne kožne spremembe (27).

Patološki značilnosti EMS sta vnetje vezivnega tkiva in okluzivna mikroangiopatija. Vnetni infiltrat je sestavljen iz enojedrnih celic in eozinofilcev. Prisotna je izrazita degranulacija eozinofilnih proteinov, ki je pogosto nesorazmerna s številom intaktnih eozinofilcev (26). Močne mialgije v mirovanju so lahko posledica vnetja fascialnih in intramuskularnih živcev; iritacije ali poškodbe perifernih živcev z EDN, drugimi toksičnimi proteini zrnca eozinofilcev in/ali eozinofilnimi produkti, kot je superoksidni ion; ali ishemije živcev zaradi okluzivne mikroangiopatije (28). Ishemija lahko povzroči tudi krče in mialgije ob naporu. Denervacijska atrofija, ki jo pogosto najdemo pri EMS, je najverjetneje posledica toksične ali ishemične poškodbe perifernega živca. Edem kože in mehkih tkiv je najverjetneje posledica poškodbe endotelija in vnetja mikrožilja, kar povzroči povečano žilno prepustnost.

Povezava EMS z uživanjem L-triptofana je bila izjemno odkritje. Epidemiološke študije so pokazale dvoje: prvič, visoko prevalenco uporabe L-triptofana v letu 1989 in, drugič, da je izbruh EMS posledica uživanja kemijske sestavine, ki je bila povezana s specifičnimi pogoji tovarne, kjer so izdelovali triptofan (29).

TOS, ki je podoben EMS, so povezali z uživanjem repičnega olja z dodatki v industrijskem območju okoli Madrida. Bolniki so imeli srbeče eritematozne kožne spremembe, ki so vztrajale 4 tedne. Tem so sledili 2 meseca trajajoči podkožni edem (predvsem okončin), mialgije, artralgijske, kontrakture in eozinofilija periferne krvi. Po več letih so se pri bolnikih razvili indurirani plaki preti-



bialno, občasno tudi na podlahti in trebuhu, z izrazito fibrozo, ki se je širila v podkožno maščevje (30). Infiltracija in degranulacija eozinofilcev sta bili izraziti predvsem v akutnem obdobju TOS, serumske vrednosti proteinov eozinofilnih zrn pa so bile povišane v vseh obdobjih bolezni (31).

## KOŽNE BOLEZNI, POVEZANE Z EOZINOFILIJO

Eozinofilna zrnca dajejo eozinofilcem prepoznavno vlogo v obarvanih tkivnih rezinah, sicer pa imajo pomanjkljivo diagnostično moč in nedefinirano vlogo v patogenezi. Eozinofilce najdemo v biopsijskih vzorcih kože bolnikov z različnimi vnetnimi in neoplastičnimi boleznimi, vendar so vključeni v diagnostične kriterije le nekaterih kožnih bolezni, in sicer pri Wellsovem sindromu, bolezni Kimura, angiolimfoidni hiperplaziji z eozinofilijo in eozinofilnem pustularnem folikulitisu (32). Številne eozinofilce najdemo tudi pri imunobuloznih boleznih, predvsem pri pemfigoidu.

### Wellsov sindrom

Wellsov sindrom ali eozinofilni celulitis se pojavlja načeloma pri odraslih, vendar lahko prizadene tudi otroke (33). Za bolezen je značilen edem kože (32). Prav to je bila skupna klinična najdba prvih štirih bolnikov, ki jih je leta 1971 opisal G. C. Wells (34). Ti bolniki so imeli v začetku bolezni ponavljajoče se infiltrativne plake, podobne celulitisu, in kasneje morfejo (35). Bolezen se značilno prične s prodromalnimi simptomi pekoče bolečine ali srbečice, ki jim sledita eritem in edem, včasih v obliki anularnih ali arkutnih plakov ali vozličev. Čez nekaj dni se spremembe razvijejo v edematozne plake z vijoličastim robom, včasih z mehurji. Barva se lahko spreminja od svetlo rdeče do rjavo-rdeče in nato v modro-sivo ali zeleno-sivo, kar spominja na fibrotično stanje morfeje. V redkih primerih najdemo papule, vezikule in hemoragične mehurje. Spremembe so lahko samostojne ali številne in značilno prizadenejo okončine, redkeje trup. Wellsov sindrom se načeloma razreši v obdobju nekaj tednov ali mesecev brez brazgotinjenja, vendar se pogosto ponovi. Spremembe se značilno izboljšajo po uvedbi sistemskih glukokortikoidov. Pri bla-

gi obliki bolezni zadostujejo glukokortikoidi topikalno.

Kožne spremembe označuje infiltrat v dermisu, sestavljen iz eozinofilcev, histiocitov in žarišč amorfnih in/ali zrnate snovi, v povezavi z vlakni vezivnega tkiva, imenovanimi ognjene oblike (angl. *flame figures*) (35). V začetnih stadijih je prisoten edem dermisa, kasneje najdemo palisade histiocitov okoli ognjenih oblik. Eozinofilija periferne krvi se pojavlja pri približno 50% bolnikov (36). Stopnja prizadetosti kože variira vzporedno s serumskima vrednostma IL-5 in ECP (37). IL-5 je povezan z dednimi eozinofilnimi celulitisi (36).

Ker najdemo ognjene oblike pri bolnikih z različnimi boleznimi, so značilne in ne tudi diagnostične za Wellsov sindrom (38). Iz literature in kliničnih izkušenj ne moremo oceniti, ali je Wellsov sindrom specifična bolezen, ki jo sprožijo okužba in zdravlila, ali je vzorec odgovora. Wellsov sindrom so opisali pri bolnikih s HES in pri številnih drugih boleznih (39). To, da so ga opisali v povezavi s piki artropodov, okužbo s paraziti (onhocoderkoza), dentalnim abscesom, mastocitomom, mieloproliferativno boleznijo, karcinomom širokega črevesa, sindromom Churg-Strauss, dermatografizmom, okužbo z virusom herpes simpleks, imunobulozno boleznijo in reakcijami na zdravlila, govori v prid dejstvu, da je Wellsov sindrom reaktivni ali preobčutljivostni fenomen (10).

### Bolezen Kimura

Leta 1948 je Kimura s kolegi opisal nenavadne granulacije skupaj s hiperplastičnimi spremembami limfatičnega tkiva, povezane z regionalno limfadenopatijo (40). Bolezen Kimura (BK) se načeloma pojavlja pri mladih odraslih moških azijske rase. Bolniki lahko imajo samostojne ali številne asimptomatične značilno kronične in ponavljajoče se trdne ter počasi rastoče podkožne vozličke, ki se najpogosteje pojavljajo na glavi in vratu, vendar se lahko pojavijo na okončinah, v pazduhah, v dimljah ali na trupu. Koža, ki pokriva vozličke, je neprizadeta. Pogosta je regionalna limfadenopatija in pri nekaterih bolnikih se razvije obsežno povečanje limfnih bezgavk (41). Približno 16% bolnikov z BK ima pridruženo ledvično bolezen, glomerulonefritis in nefrotski sindrom (42).

Pri večini bolnikov najdemo v periferni krvi povišane vrednosti števila eozinofilcev in serumskih IgE. Za spremembe so značilni limfoidni agregati, najpogosteje limfoidni folikli z germinalnimi centri, številni eozinofilci in fibroza. Vzorec lahko vključuje eozinofilne abscese. Kombinacija eozinofilije periferne krvi, povišanih vrednosti serumskih IgE in histološke slike limfoidnih vozličev s številnimi eozinofilci nakazuje na dejstvo, da BK predstavlja preobčutljivostno reakcijo.

### **Angiolimfoidna hiperplazija z eozinofilijo**

Angiolimfoidna hiperplazija z eozinofilijo (ALHE), prvotno opisana kot subkutana angiolimfoidna hiperplazija z eozinofilijo (43), se pojavlja pri moških in ženskah, najpogosteje v tretji do četrti dekadi življenja. V nasprotju z BK, ki prizadene predvsem azijsko raso, pri ALHE rasna predilekcija ne obstaja. Včasih v anamnestičnih podatkih najdemo poškodbo. Spremembe so eritematozne, vijoličaste ali rjave papule, plaki ali vozlički dermisa in/ali podkožnega tkiva, ki se značilno pojavljajo na glavi in vratu. Spremembe so lahko posamezne ali številne, srbeče, boleče ali utripajoče in imajo kroničen potek brez remisij.

Glavna histološka značilnost je dobro omejeno območje v dermisu in/ali podkožnem maščevju prominentnih žilnih proliferacij z velikimi epitelioidnimi ali histiocitoidnimi endotelijskimi celicami, ki vsebujejo obilno eozinofilno citoplazmo, pogosto s citoplazemskimi vakuolami. Število eozinofilcev in limfocitov je variabilno (44). Najdemo lahko posamezne limfoidne vozličke. Pri približno 20% bolnikov najdemo eozinofilijo periferne krvi, vrednosti IgE so v mejah normale. ALHE lahko predstavlja obliko arteriovenskega obkroga (45). ALHE je najverjetneje reaktivni fenomen, ki se razvije kot odgovor na ali v povezavi z obstoječo žilno malformacijo.

Ni znano, ali sta ALHE in BK samostojni entiteti ali sta del iste bolezni. Razlikovanje je posebej težko, ker so ju opisali pri enem bolniku (46). Za obe bolezni so značilne vztrajajoče spremembe, ki se pojavljajo najpogosteje na glavi in vratu, vendar ima vsaka zase klinične in histološke značilnosti. Čeprav so lahko eozinofilci del histološke slike pri obeh boleznih, pri BK v glavnem najdemo

limfoidne folikle z germinalnimi centri, pri ALHE pa najdemo žilno proliferacijo z velikimi epitelioidnimi endotelijskimi celicami.

### **Eozinofilni pustularni folikulitis**

Poznamo tri klinične oblike eozinofilnega pustularnega folikulitisa (EPF) (47). Leta 1964 je Ofuji prvi opisal klasično obliko EPF, ki se sicer ne pojavlja izključno pri azijski rasi, vendar se značilno pojavlja pri Japoncih v tretji do četrti dekadi življenja. Zanj je značilna anularna porazdelitev skupkov folikularnih papul in pustul, ki regredirajo v 7 do 10 dneh. Spremembe se v glavnem pojavijo na glavi in trupu, vendar lahko prizadenejo tudi okončine, vključno z dlanmi in podplati (48). Druga oblika EPF, s HIV povezana EPF, ima urtikariji podobne lastnosti in se klinično kaže kot izjemno srbeče diskretne folikularne papule, značilno na glavi, vratu in proksimalnem delu okončin (49). Prvotno so s HIV povezana EPF opisali leta 1986 in je danes najpogostejša oblika EPF. Tretja oblika, EPF dojenčkov, se pojavlja v prvem letu življenja na lasišču, lahko tudi na obrazu in okončinah (47). EPF dojenčkov se popolnoma pozdravi, medtem ko se klasična in s HIV povezana oblika ponavljata. EPF so opisali tudi v povezavi z limfomom, levkemijo, policitemijo vero, mielodisplastičnim sindromom in uživanjem zdravil (50).

Histološko najdemo infiltracijo eozinofilcev v lasnih foliklih in perifolikularnem območju, včasih je prisotna folikularna poškodba. Eozinofilija periferne krvi je prisotna pri vseh treh oblikah bolezni. Bolniki s klasično obliko imajo eozinofilijo z levkocitozo, bolniki s HIV povezana oblika imajo eozinofilijo z levkopenijo. Za s HIV povezana oblika so značilne nizke vrednosti celic CD4 in visoke vrednosti IgE (51). Kot začetno zdravljenje se pri vseh treh oblikah uporabljajo glukokortikoidi topikalno. Nesteroidna protivnetna zdravila, predvsem indometacin, se prav tako uporabljajo kot zdravila prvega izbora. Klinično izboljšanje se pojavi po 2 tednih in je povezano z upadom števila eozinofilcev v periferni krvi (52). Protiretrovirusno zdravljenje s povišanjem celic CD4 je pogosto povezano z izboljšanjem s HIV povezane oblike, vendar se lahko spremembe pojavijo tudi med antiretrovirusnim zdravljenjem.

## Vzorci kliničnih odgovorov z eozinofilci

Poznamo številne kožne bolezni z ali brez pridružene eozinofilije periferne krvi, pri katerih v histološki sliki najdemo eozinofilno infiltracijo, vendar je vzorec ali neznačilen ali prisotnost eozinofilcev ni ključnega pomena za histološko diagnozo. Pri številnih dermatozah te vrste eozinofilci izgubijo svojo integriteto in jih histološko ni mogoče identificirati. Kljub temu se proteini toksičnih zrn odlagajo v koži in vztrajajo daljše obdobje (9).

Čprav je okužba s paraziti značilno povezana z eozinofilci, histološki vzorec ni diagnostičen, razen če dokažemo specifičen organizem v tkivnih rezinah (53). Okužba s filarijo *Onchocerca volvulus* povzroča srbeč dermatitis z lichenifikacijo, histološko najdemo blago infiltracijo z eozinofilci in obilno zunajcelično odlaganje proteinov zrn v dermisu (54). Pri atopijskem dermatitisu redko najdemo številne eozinofilce, vendar pogosto opazimo obilno zunajcelično odlaganje proteinov zrn v opazovanih spremembah. Tudi na videz zdrava koža lahko histološko kaže odlaganje MBL (10).

Proteini zrn eozinofilcev so toksični za številne tipe celic. Prizadetost endotelijskih celic vodi v razvoj vaskulitisa, vključno s sindromom Churg-Strauss (23). Eozinofilci so pogosto povezani s kožnimi alergijskimi reakcijami na zdravila in urtikarielnim vaskulitisom. Ko so eozinofilci del histološkega vzorca pri levkocitoklastičnem vaskulitisu, so spremembe najverjetneje posledica uživanja zdravil (55). Eozinofilni vaskulitis je povezan z eozinofilijo periferne krvi, zanj pa so značilne obsežne, kronične, ponavljajoče se, srbeče, eritematozne, purpurne papule ter angioedem obraza in rok. Histološka slika je sestavljena iz nekrotizirajočega vaskulitisa majhnih žil z obilno infiltracijo eozinofilcev (56). Eozinofilni vaskulitis je lahko neznanega izvora ali pa je povezan z vezivnotkivno boleznijo, Raynaudovim fenomenom ali HES (10).

## ZDRAVLJENJE

Zdravljenje narekuje diagnoza HES in/ali pridružene bolezni. Pomemben je odvzem biopsijskih kožnih vzorcev za histološki pregled, direktno imunofluorescenco (DIF) in imuno-

fenotipiziranje. Poleg standardnega barvanja s hematoksilinom in eozinom lahko uporabimo tudi posebna barvanja. Imunobulozne bolezni lahko diagnosticiramo z DIF. Imunološka barvanja na MBP lahko pomagajo dokazati vpletenost eozinofilcev, ko so prisotni v majhnem številu. Za identifikacijo mastocitov se uporabljajo barvanja po Giemsi, toluidinsko modrilo in/ali barvanja na triptazo. Imunofenotipiziranje limfocitov v vzorcih kože lahko pomaga pri postavitvi diagnoze L-HES. Za zaznavanje klonov limfocitov T in B lahko vzorec kože porabimo za pretočno citometrijo ter določimo receptorje limfocitov T in prerazporeditve genov lahkih verig.

Cilji zdravljenja bolnikov s HES so: lajšanje simptomov, izboljšanje delovanja organov, vzdrževanje števila eozinofilcev v periferni krvi 1000–2000/mL in zmanjšanje neželenih učinkov na najnižjo možno raven (4). Izboljšanje simptomov je posebej pomembno pri bolnikih z obsežno prizadetostjo kože. Kožne spremembe in simptomi lahko odražajo aktivnost HES. Tako lahko opazovanje kožnega odgovora pomaga pri oceni sistemske učinkovitosti zdravljenja. M-HES dobro odgovarja na imatinib, ki načeloma vzpostavi hematološko remisijo. V odsotnosti mutacije FIP1L1-PDGFRa in izključni okužbi z glistami *Strongyloides* so zdravila prvega izbora glukokortikoidi (57). Na prednizon bo odgovorilo približno 70 % bolnikov in število eozinofilcev v periferni krvi se bo vrnilo v območje normale. Bolniki, ki ne odgovorijo na monoterapijo z glukokortikoidi, imajo v splošnem slabšo prognozo. V takšnih primerih, in če so neželeni učinki v daljšem obdobju nesprejemljivi, moramo uporabiti druga zdravila. Bolniki z M-HES brez mutacije FIP1L1-PDGFRa lahko prav tako odgovorijo na imatinib (10). Interferon-a je lahko uspešen pri M-HES in pri L-HES (58). Možnosti zdravljenja vključujejo še hidroksiureo, vinkristin sulfat, ciklofosfamid, metotreksat, 6-tiogvanin, 2-klorodeoksiadenozin in citarabin v kombinaciji, pulzni klorambucil, etopozid, ciklosporin, intravenski imunoglobulin, alemtuzumab in fototerapijo z dolgovalovnimi ultravijoličnimi žarki v kombinaciji s fotosenzibilirajočo spojino (PUVA), samostojno zunajtelesno fotokemoterapijo ali v kombinaciji z interferonom-a in drugimi zdravili, kot tudi

presaditev kostnega mozga in alogensko presaditev zarodnih celic periferne krvi. Do kliničnega izboljšanja je prišlo tudi pri zdravljenju z dvema monoklonskima protitelesoma proti IL-5, predvsem pri bolnikih z L-HES (10).

## ZAKLJUČEK

Eozinofilci imajo v koži in drugih tkivih številne biološke učinke in večina je škodljivih. Eozinofilci v zdravi koži niso prisotni, in če jih v koži dokažemo, gre za bolezensko stanje. Njihovo vpletenost je težko dokazati, ker ob degranulaciji izgubijo svojo morfološko integriteto. Kožne spremembe, ki jih povzročijo delovanje eozinofilcev, so: edem, ekcem, razjede sluznic, vaskulitis, mehurji in fibroza. Vse

naštete z eozinofilci povezane kožne spremembe najdemo pri HES. Prizadetost kože je pomemben sestavni del vseh različnih HES in je lahko prvi znak HES. Razjede sluznic in edem lahko močno prizadenejo ter jih je težko zdraviti. T. i. *splinter* krvavitve in podnohtni infarkti so lahko znak življenja ogrožajočega tromemboličnega stanja. Številne eozinofilce najdemo poleg HES še pri številnih kožnih boleznih in vnetnih reakcijah. Mnogih izmed teh ne povezujemo značilno s HES, zato je lahko diagnoza HES postavljena pozno, ker ne določamo in spremljamo števila eozinofilcev. Ugotovitev vpletenosti eozinofilcev pri kožni in drugih boleznih je ključnega pomena, ker ima lahko eozinofilna bolezen endo- in miokarda usodne posledice.

## LITERATURA

1. Chusid MJ, Dale DC, West BC, et al. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975; 54 (1): 1-27.
2. Kazmierowski JA, Chusid MJ, Parrillo JE, et al. Dermatologic manifestations of the hypereosinophilic syndrome. *Arch Dermatol* 1978; 114 (4): 531-5.
3. Van den Hoogenband HM. Skin lesions as the first manifestation of the hypereosinophilic syndrome. *Clin Exp Dermatol* 1982; 7 (3): 267-71.
4. Klion AD, Bochner BS, Gleich GJ, et al. Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117 (6): 1292-302.
5. Kato M, Kephart GM, Talley NJ, et al. Eosinophil in filtration and degranulation in normal human tissue. *Anat Rec* 1998; 252 (3): 418-25.
6. Kita H, Adolphson CR, Gleich GJ. Biology of eosinophils. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, eds. *Middleton's allergy principles and practice*. 6th edition. Philadelphia: Mosby; 2003. p. 305-32.
7. Dulky Y, Schramm G, Kimmig D, et al. Detection of mRNA for cotaxin-2 and cotaxin-3 in human dermal fibroblasts and their distinct activation profile on human eosinophils. *J Invest Dermatol* 2001; 116 (4): 498-505.
8. Minnicozzi M, Duran WN, Gleich GJ, et al. Eosinophil granule proteins increase microvascular macromolecular transport in the hamster cheek pouch. *J Immunol* 1994; 153 (6): 2664-70.
9. Davis MD, Plager DA, George TJ, et al. Interactions of eosinophil granule proteins with skin: limits of detection, persistence, and vasopermeabilization. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112 (5): 988-94.
10. Leiferman KM, Gleich GJ, Peters MS. Dermatologic manifestations of the hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; 27 (3): 415-41.
11. Shelley WB, Shelley ED. Erythema annulare centrifugum as the presenting sign of the hypereosinophilic syndrome: observations on therapy. *Cutis* 1985; 35 (1): 53-5.
12. Miljkovic J, Bartenjev I. Hypereosinophilic dermatitis-like erythema annulare centrifugum in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19 (2): 228-31.
13. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, et al. NIH conference. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1982; 97 (1): 78-92.
14. Leiferman KM, Gleich GJ. Hypereosinophilic syndrome: case presentation and update. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113 (1): 50-8.
15. Gleich GJ, Leiferman KM, Pardanani A, et al. Treatment of hypereosinophilic syndrome with imatinib mesilate. *Lancet* 2002; 359 (9317): 1577-8.
16. Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. Edinburgh: Mosby; 2008.
17. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. Recent advances in pathogenesis and management of hypereosinophilic syndromes. *Allergy* 2004; 59 (7): 673-89.
18. Gleich GJ, Schroeter AL, Marcoux JP, et al. Episodic angioedema associated with eosinophilia. *N Engl J Med* 1984; 310 (25): 1621-6.

19. Hill DJ, Ekert H, Bryant DH. Episodic angioedema and hypereosinophilia in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78 (1 Pt 1): 122-3.
20. Songsiridej V, Peters MS, Dor PJ, et al. Facial edema and eosinophilia. Evidence for eosinophil degranulation. *Ann Intern Med* 1985; 103 (4): 503-6.
21. Butterfield JH, Leiferman KM, Abrams J, et al. Elevated serum levels of interleukin-5 in patients with the syndrome of episodic angioedema and eosinophilia. *Blood* 1992; 79 (3): 688-92.
22. Butterfield JH, Leiferman KM, Gleich GJ. Nodules, eosinophilia, rheumatism, dermatitis and swelling (NERDS): a novel eosinophilic disorder. *Clin Exp Allergy* 1993; 23 (7): 571-80.
23. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27 (2): 277-301.
24. Drage LA, Davis MD, De Castro F, et al. Evidence for pathogenic involvement of eosinophils and neutrophils in Churg-Strauss syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47 (2): 209-16.
25. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27 (2): 148-57.
26. Hertzman PA, Blevins WL, Mayer J, et al. Association of the eosinophilia-myalgia syndrome with the ingestion of tryptophan. *N Engl J Med* 1990; 322 (13): 869-73.
27. Uitto J, Varga J, Peltonen J, et al. Eosinophilia-myalgia syndrome. *Int J Dermatol* 1992; 31 (4): 223-8.
28. Martin LB, Kita H, Leiferman KM, et al. Eosinophils in allergy: role in disease, degranulation, and cytokines. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 109 (3): 207-15.
29. Belongia EA, Hedberg CW, Gleich GJ, et al. An investigation of the cause of the eosinophilia-myalgia syndrome associated with tryptophan use. *N Engl J Med* 1990; 323 (6): 357-65.
30. Diggle GE. The toxic oil syndrome: 20 years on. *Int J Clin Pract* 2001; 55 (6): 371-5.
31. Ten RM, Kephart GM, Posada M, et al. Participation of eosinophils in the toxic oil syndrome. *Clin Exp Immunol* 1990; 82 (2): 313-7.
32. Leiferman KM, Peters MS, Gleich GJ. Eosinophils in cutaneous diseases. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, vol 1. 6th edition. New York: McGraw-Hill, Inc.; 2003. p. 959-66.
33. Gilliam AE, Bruckner AL, Howard RM, et al. Bullous «cellulitis» with eosinophilia: case report and review of Wells' syndrome in childhood. *Pediatrics* 2005; 116 (1): e149-55.
34. Wells GC, Smith NP. Eosinophilic cellulitis. *Br J Dermatol* 1979; 100 (1): 101-9.
35. Wells GC. Recurrent granulomatous dermatitis with eosinophilia. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1971; 57: 46-56.
36. Davis MD, Brown AC, Blackston RD, et al. Familial eosinophilic cellulitis, dysmorphic habitus, and mental retardation. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38 (6 Pt 1): 919-28.
37. Espana A, Sanz ML, Sola J, et al. Wells' syndrome (eosinophilic cellulitis): correlation between clinical activity, eosinophil levels, eosinophil cation protein and interleukin-5. *Br J Dermatol* 1999; 140 (1): 127-30.
38. Leiferman KM, Peters MS. Reflections on eosinophils and flame figures: where there's smoke, there's not necessarily Wells' syndrome. *Arch Dermatol* 2006; 142 (9): 1215-8.
39. Tsuji Y, Kawashima T, Yokota K, et al. Wells' syndrome as a manifestation of hypereosinophilic syndrome. *Br J Dermatol* 2002; 147 (4): 811-2.
40. Kimura T, Yoshimura S, Ishikawa E. Unusual granulation combined with hyperplastic changes in lymphatic tissue. *Transactions of the Japanese Society of Pathology* 1948; 13: 179-80.
41. Kung IT, Gibson JB, Bannatyne PM. Kimura's disease: a clinico-pathological study of 21 cases and its distinction from angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Pathology* 1984; 16 (1): 39-44.
42. Connelly A, Powell HR, Chan YF, et al. Vincristine treatment of nephrotic syndrome complicated by Kimura disease. *Pediatr Nephrol* 2005; 20 (4): 516-8.
43. Wells GC, Whimster IW. Subcutaneous angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Br J Dermatol* 1969; 81 (1): 1-14.
44. Helander SD, Peters MS, Kuo TT, et al. Kimura's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: new observations from immunohistochemical studies of lymphocyte markers, endothelial antigens, and granulocyte proteins. *J Cutan Pathol* 1995; 22 (4): 319-26.
45. Olsen TG, Helwig EB. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. A clinicopathologic study of 116 patients. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12 (5 Pt 1): 781-96.
46. Chong WS, Thomas A, Goh CL. Kimura's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: two disease entities in the same patient: case report and review of the literature. *Int J Dermatol* 2006; 45 (2): 139-45.
47. Nervi SJ, Schwartz RA, Dmochowski M. Eosinophilic pustular folliculitis: a 40 year retrospect. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55 (2): 285-9.
48. Takematsu H, Nakamura K, Igarashi M, et al. Eosinophilic pustular folliculitis. Report of two cases with a review of the Japanese literature. *Arch Dermatol* 1985; 121 (7): 917-20.
49. Soeprono FF, Schinella RA. Eosinophilic pustular folliculitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Report of three cases. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14 (6): 1020-2.

50. Laing ME, Laing TA, Mulligan NJ, et al. Eosinophilic pustular folliculitis induced by chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54 (4): 729–30.
51. Rosenthal D, LeBoit PE, Klumpp L, et al. Human immunodeficiency virus-associated eosinophilic folliculitis. A unique dermatosis associated with advanced human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol* 1991; 127 (2): 206–9.
52. Ota T, Hata Y, Tanikawa A, et al. Eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease): indomethacin as a first choice of treatment. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26 (2): 179–81.
53. Kephart GM, Andrade ZA, Gleich GJ. Localization of eosinophil major basic protein onto eggs of *Schistosoma mansoni* in human pathologic tissue. *Am J Pathol* 1988; 133 (2): 389–96.
54. Leiferman KM, Ackerman SJ, Sampson HA, et al. Dermal deposition of eosinophil-granule major basic protein in atopic dermatitis. Comparison with onchocerciasis. *N Engl J Med* 1985; 313 (5): 282–5.
55. Bahrami S, Malone JC, Webb KG, et al. Tissue eosinophilia as an indicator of drug induced cutaneous small-vessel vasculitis. *Arch Dermatol* 2006; 142 (2): 155–61.
56. Chen KR, Pittelkow MR, Su D, et al. Recurrent cutaneous necrotizing eosinophilic vasculitis. A novel eosinophil mediated syndrome. *Arch Dermatol* 1994; 130 (9): 1159–66.
57. Scowden EB, Schaffner W, Stone WJ. Owerwhelming strongyloidiasis: an unappreciated opportunistic infection. *Medicine (Baltimore)* 1978; 57 (6): 527–44.
58. Butterfield JH. Interferon treatment for hypereosinophilic syndromes and systemic mastocytosis. *Acta Haematol* 2005; 114 (1): 26–40.

Prispelo 17. 3. 2009



Miša Fister<sup>1</sup>, Jelka Lindič<sup>2</sup>

# Holesterolni embolizmi

## *Cholesterol Embolism Syndrome*

---

### IZVLEČEK

---

**KLJUČNE BESEDE:** embolizem holesterolni, ateroskleroza

Holesterolni embolizmi so klinični sindrom, ki nastane, ko se odkrušijo delci ateromatozne lehe v večjih arterijah in kristali holesterola posledično zaprejo manjše arterije. Največkrat nastanejo po predhodnih posegih na ožilju, lahko pa tudi spontano. Zaradi raznolikosti možnih prizadetih organov predstavlja diagnostični izziv. V klinični sliki najpogosteje izstopajo prizadetost kože (sindrom modrega prsta, livedo retikularis), ledvic (akutno poslabšanje ledvičnega delovanja) in bolečine v trebuhu. Bolniki so ponavadi starejši in imajo generalizirano ateroskleroza z ali brez predhodnih zapletov. Diagnozo lažje postavimo pri akutnem poteku, pomisliti pa moramo tudi na kronične embolizme, ki ne dajejo tako dramatične klinične slike. Zanesljivo jih lahko dokažemo le z biopsijo prizadetega organa, ki pokaže prisotnost holesterolnih kristalov v manjši arteriji. Smrtnost zaradi holesterolnih embolizmov je visoka, zdravljenje pa le simptomatsko z ukrepi za preprečevanje ateroskleroze.

---

### ABSTRACT

---

**KEY WORDS:** embolism cholesterol, atherosclerosis

Cholesterol embolism is a clinical syndrome in which cholesterol crystals break from an atheromatous plaque in a larger artery and occlude the lumen of small peripheral arteries. It commonly occurs after vascular intervention procedures, but can also occur spontaneously. Because of possible involvement of any organ system, the syndrome represents a diagnostic challenge. In clinical presentation, the most commonly involved organs are the skin (in the form of blue toe syndrome or livedo reticularis) and kidneys (acute kidney failure), and there may also be abdominal pain. Patients are usually older and have generalized atherosclerosis, with or without its well-known manifestations. The diagnosis is more easily made when an embolism occurs acutely rather than when they are chronic. The diagnosis can be confirmed only by biopsy of the affected area that shows cholesterol crystals in the lumen of small arteries. Mortality from cholesterol embolisms is high, and their treatment is only symptomatic, aimed at slowing the progress of atherosclerosis.

---

<sup>1</sup> Miša Fister, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

<sup>2</sup> Doc. dr. Jelka Lindič, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.



## UVOD

Holesterolna embolizacija pomeni zaporo manjših arterij, ki jih povzroči embolus, sestavljen iz holesterola ali njegovih estrov, oziroma fragmenti ateromatozne lehe iz arterijske intime (1). Klinično je za holesterolno embolizacijo značilen trias: nenadno poslabšanje ledvičnega delovanja, porast krvnega tlaka in distalna ishemija, ponavadi prstov na nogah, ki se pojavi po invazivni preiskavi arterijskega žilja ali srca (2). Holesterolni embolusi se lahko pri bolnikih s hudo generalizirano aterosklerozo in nestabilnimi lehami sprožijo spontano, opisani so pri bolnikih z antikoagulantnim ali antifibrinolitičnim zdravljenjem, najpogosteje pa so posledica invazivnih posegov na arterijskem žilju (3–5). Bolezen lahko ogroža življenje in je kot taka premalokrat prepoznana. Zaradi raznolikosti kliničnega poteka je postavitev prave diagnoze zelo zahtevna.

## ETIOLOGIJA IN DEJAVNIKI TVEGANJA

Za nastanek holesterolnih embolusov je nujna sočasna huda ateroskleroza. Tveganje za holesterolno embolizacijo se povečuje z velikostjo ateromatozne lehe v velikih žilah (6). Dejavniki tveganja za nastanek holesterolnih embolizmov so povezani z dejavniki tveganja za aterosklerozo, z invazivnimi posegi in antikoagulantno oz. antifibrinolitično terapijo (4, 5, 7–9).

Dejavniki tveganja za aterosklerotično srčno-žilno bolezen so:

- moški spol,
- arterijska hipertenzija,
- kajenje,
- hiperholesterolemija,
- sladkorna bolezen,
- starost nad 55 let.

Iatrogeni dejavniki, ki lahko pri pacientu z obstoječo aterosklerozo sprožijo holesterolne embolizme, pa so:

- angiografija,
- angioplastika,
- kirurški poseg na žilju,
- oživljanje,
- antikoagulantno zdravljenje,
- antifibrinolitično zdravljenje,
- uvajanje intraaortne balonske črpalke.

Večina spontanih holesterolnih embolizmov iz aortnih leh nastane pri bolnikih s hudo aterosklerozo. Aterosklerotične lehe aorte so pomemben vir embolusov, ki povzročijo ishemično bolezen možganov ali arterijsko embolizacijo drugih organov (9). Holesterolni embolizmi nastanejo, ko se del ateromske lehe v intimi aterosklerotično spremenjenih arterij spontano odkruši in holesterolni kristali potujejo s krvjo distalno po arteriji. Kristali imajo šivanki podobno podolgovato bikonkavno obliko in so premajhni, da bi povzročili popolno zaporo majhnih arterij (premera 100 do 200 mikrometrov), v katerih se zagostijo. Ker povzročijo vnetje endotela in agregacijo trombocitov, nastane v nekaj tednih ali mesecih delna ali popolna zapora manjših arterij, ki vodi do ishemije tkiva s posledično fibrozo in do poslabšanja delovanja prizadetega organa (10).

Kar pri 75 % bolnikih je vzrok holesterolnih embolizmov iatrogen. Mehanizem nastanka je povezan z lokalno poškodbo žilne stene zaradi angiografskega posega ali poškodbe aorte (med operacijo ali pri topi poškodbi), ki povzroči odlučenje večje holesterolne lehe in posledično zaporo večje arterije z nastankom infarkta. Posledica je slabše delovanje prizadetega organa. Nestabilna aterosklerotična leha naj bi bila vzrok holesterolnim embolizmom tudi pri bolnikih, zdravljenih z antikoagulantno ali antifibrinolitično terapijo (4, 5, 11).

## EPIDEMIOLOGIJA

Pojavnost (incidenca) in pogostnost (prevalenca) holesterolnih embolizmov sta neznan, saj jih je težko dokazati. Ker holesterolni embolizmi lahko potekajo asimptomatsko, so njihove posledice dostikrat pripisane drugim vzrokom (12). V študijah, ki so želele opredeliti pogostnost, so kot kazalec prisotne bolezni uporabljali porast koncentracije kreatinina v serumu, ki je nespecifični pokazatelj, ali pa histološki dokaz pri obdukcijah. Ocenjujejo, da so holesterolni embolizmi vzrok za ateroembolično ledvično bolezen pri kar 10 % bolnikov z neopredeljeno ledvično odpovedjo, zato so ateroembolično ledvično bolezen poimenovali celo »nefrološka Pepelka« (13). Spontani holesterolni embolusi so

bili opisani pri 1,9–13 % bolnikov (14, 15). Biopsije tkiv pri obdukcijah bolnikov z različnimi boleznimi so pokazale naslednjo incidenco holesterolnih embolusov (2):

- poseg na anevrizmi trebušne aorte do 77 %,
- anevrizma aorte 31 %,
- huda bolezen aorte 13–16 %,
- blaga bolezen aorte 1–2 %.

Pacienti po opravljeni angiografiji lahko doživijo holesterolne embolizme v 25–30 %. V prospektivni študiji so ugotovili, da pri več kot 50 % pacientov, ki so jim opravili perkutano transluminalno koronarno angioplastiko (PTCA), kateter popraska po steni aorte in odlušči vidne kristale holesterola ali tromb, vendar do klinično očitnega embolizma pride samo v manjšem številu teh primerov (16). Po PTCA so tako opisali holesterolne embolizme pri 2,5–3 % bolnikov.

Pacienti, ki imajo aterosklerotično zožitev ledvičnih arterij, imajo po angiografiji ledvičnih arterij približno 2 % tveganje za holesterolne embolizme, po angioplastiki ledvičnih arterij pa 1,4–3 % (2, 17–19).

Holesterolni embolizmi se v 1–4,3 % pojavijo po jemanju antikoagulantne ali antifibrinolitične terapije, sproži pa jih krvavitev v leho (20, 21).

Holesterolni embolizmi so opisani tudi po presaditvi ledvice. Vzrok je huda ateroskleroza prejemnika, pogostejša pa je ateroskleroza dajalčevih arterij (10).

## KLINIČNA SLIKA

Tipičen bolnik s tveganjem za holesterolne embolizme je moški, starejši od 60 let, z anamnezo dolgoletne arterijske hipertenzije, kadilec, z generalizirano aterosklerozo. Pri takem bolniku z akutno oz. subakutno ledvično okvaro in znaki perifernih embolusov po invazivni preiskavi moramo pomisliti na holesterolne embolizme (22).

Holesterolni embolizmi lahko potekajo tiho ali pa dramatično. Izraženost klinične slike je povezana z obsežnostjo embolizacije in že prej prisotno boleznijo prizadetih organov. Dramatična klinična slika je večinoma posledica večjega števila holesterolnih kristalov, ki se odluščijo iz lehe v aorti in se zagozdijo v manjših arterijah. Embolusi lahko prizadejejo povirje ledvičnih, mezenteričnih, črev-

ničnih, karotidnih, venčnih in manjših arterij, kar lahko povzroči ishemijo prstov ali kože in poškodbe notranjih organov, zato imajo bolniki lahko prizadetih več različnih organov:

- ledvice (v 75 %),
- kožo (v 60 %),
- možgane (v 14 %),
- prebavila (v 31 %),
- jetra (v 17 %),
- vranico (v 55 %),
- trebušno slinavko,
- srčno mišico in
- oči.

Klinična slika je zato lahko podobna sistemskemu ANCA pozitivnemu vaskulitisu ali subakutnemu bakterijskemu endokarditisu (23, 24).

Kar 21 % bolnikov ima splošne simptome:

- povišano telesno temperaturo,
- mialgije,
- glavobol in
- izgubo telesne teže (25).

V klinični sliki so v ospredju:

- livedo retikularis,
- sindrom modrega prsta (angl. *blue toe syndrome*),
- akutna ledvična okvara in
- ishemija črevesa.

Pojavijo se lahko tudi

- slabost,
- bruhanje,
- krvavitve iz gastrointestinalnega trakta,
- bolečine v trebuhu zaradi akutnega pankreatitisa ali akutnega holecistitisa in ileusa.

Možna sta tudi akutni koronarni sindrom in ishemična bolezen možganov z nevrološkim deficitom.

Značilne simptome in znake zaradi prizadetosti različnih organskih sistemov prikazujemo v tabeli 1 (2, 26).

Klinično se holesterolni embolizmi najpogosteje izrazijo na koži. Livedo retikularis je mrežast (retikularen) eritematozen izpuščaj, ki pobledi na pritisk. Lahko je rdeč, moder ali ulceriran, odvisno od krvnega pretoka v prizadeti del kože.

Sindrom modrega prsta je boleča, lokalizirana nekroza prstov na nogi, ki lahko privede do amputacije (slika 1).

Tabela 1. *Simptomi in znaki holesterolnih embolizmov.*

<b>Sistemske znake in simptome</b>	subfebrilna telesna temperatura kaheksija mialgije hiperkatabolno stanje
<b>Prizadetost kože</b>	livedo retikularis sindrom modrega prsta krvavitve pod nohti ( <i>splinter</i> krvavitve) periferni infarkt in gangrena (predvsem spodnjih okončin) periferna cianoza ulceracije purpura, ki je podobna vaskulitični nodozni eritem (lat. <i>erythema nodosum</i> ) petehije
<b>Srčno-žilna prizadetost</b>	tahikardija nenadno zvišanje krvnega tlaka, lahko tudi maligna arterijska hipertenzija akutni miokardni infarkt kongestivno srčno popuščanje livedo retikularis in ishemija perifernega tkiva kljub tipnim perifernim pulzom
<b>Ledvična prizadetost</b>	oligurija akutna ledvična okvara
<b>Prizadetost prebavil</b>	slabost bruhanje krvavitve iz prebavil bolečine v trebuhu driska infarkt črevesja ileus perforacija črevesja akutni pankreatitis akalkulozni holecistitis akutni hepatitis
<b>Prizadetost oči in živčevja</b>	Hollenhorstove lehe v arterijah mrežnice možganska kap paraplegija zmedenost delirij in demenca
<b>Prizadetost žlez</b>	insuficienca suprarenalnih žlez
<b>Prizadetost pljuč</b>	akutna dihalna stiska

*Splinter* krvavitve so majhne, vzporedno z nohtom potekajoče krvavitve, ki so videti kot trske. Nastanejo zaradi majhnih holesterolnih embolusov (slika 1). Če ni pridružene periferne arterijske okluzijske bolezni, lahko nad prizadetimi predeli kože velikokrat normalno otipamo pulz, ker so prizadete samo manjše arterije ali arteriole (27).

Ledvična okvara (akutna, subakutna ali kronična) je prisotna v 50–75 % primerov hole-

sterolnih embolizmov (8, 10, 25). Pri tretjini bolnikov nastane akutna ledvična okvara s hitrim slabšanjem ledvičnega delovanja, ki ga spremljajo oligurija, izrazit porast krvnega tlaka ali iztirjenje že obstoječe arterijske hipertenzije zaradi povečanega izločanja renina iz ishemičnega ledvičnega tkiva (10). Pri ostalih bolnikih je slabšanje ledvičnega delovanja počasnejše, najvišjo vrednost serumske koncentracije kreatinina ugotovimo po 8 ted-



Slika 1. Sindrom modrega prsta in drobne nekroze na stopalu; pod nohtom 2. prsta so vidne podnohtne splinter krvavitve.

nih od angiografskega posega, nato pa se lahko ledvično delovanje delno izboljša (24).

Zaradi ishemije v predelu trebušne slinavke in mezenterija so pogoste bolečine v trebuhu, slabost in bruhanje (10).

Ob pridruženi prizadetosti mišic spodnjih okončin ti bolniki tudi hitro izgubljajo telesno težo (10).

Klinična slika nas zaradi raznolikosti tako lahko zavede, saj je od vzroka nastanka holesterolnih embolusov preteklo že nekaj tednov ali mesecev.

## DIAGNOZA

Diagnozo lahko hitro postavimo ob fulminantni izraženosti holesterolnih embolizmov nekaj dni po invazivni preiskavi ali kirurškem posegu na žilju, če se pojavijo pomodreli prsti in livedo retikularis sočasno z akutno odpovedjo ledvic. Diagnoza je težja ob subakutnem ali kroničnem poteku holesterolnih embolizmov, še posebej če na kronični potek embolizmov sploh ne pomislimo.

Laboratorijski testi so nespecifični; ponavadi najdemo:

- levkocitozo,
- anemijo,
- zvišano sedimentacijo in
- zvišano koncentracijo C-reaktivnega proteina (CRP) v krvi.

Pri polovici bolnikov najdemo eozinofilijo, ki je prehodna (28).

Ledvična okvara lahko poteka akutno, subakutno ali kronično s povišanjem koncen-

tracije kreatinina v serumu (10). Izvid seča je lahko normalen, prisotna je blaga tubulna proteinurija zaradi tubulointersticijske prizadetosti ledvic. Za fazo imunološkega vnetja pa je značilna proteinurija z eritrociturijo in levkociturijo (eozinofilurijo). Proteinurija je redkokdaj nefrotska.

Če so prizadete skeletne mišice, je zvišana serumska koncentracija kreatinin-kinaze (CK), pri prizadetosti žolčnika, jeter, trebušne slinavke pa AST, ALT, gama-GT, bilirubin, amilaza, lipaza, CK v serumu. Pri ishemiji črevesja ugotovimo zvišano serumsko koncentracijo laktat-dehidrogenaze (LDH) (24).

Zaradi imunološkega vnetja je lahko znižana serumska koncentracija frakcij komplemента C3 in C4 (pri 25–75%) in nespecifično tudi titer protitjernih protiteles (ANA) in revmatoidni faktor (RF) (24).

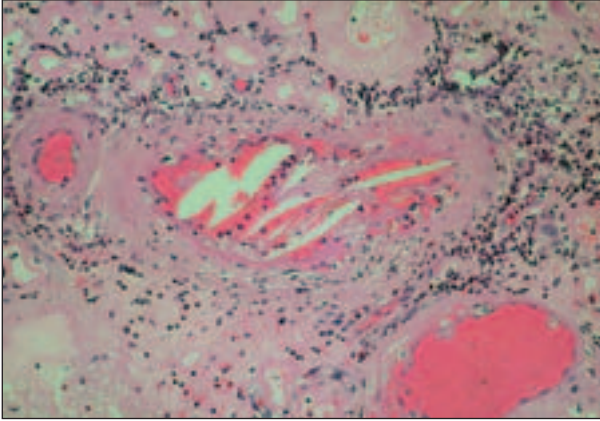
Z ultrazvočnim (transezofagealnim) ali magnetnoresonančnim pregledom aorte lahko pri bolnikih potrdimo hudo aterosklerozo z ulceriranimi ali nestabilnimi lehami, še posebej v predelu aortnega loka.

Diagnozo potrdimo z biopsijo kože prizadetih predelov, fundoskopijo (pojav Hollenhorstovih leh v mrežnični arteriji) (slika 2), po potrebi tudi biopsijo mišic, kostnega mozga, sluznice želodca ali širokega črevesja. V 80% ob naštetih biopsijah najdemo holesterolne kristale in ni potrebe po diagnostični biopsiji ledvic, ki jo moramo za potrditev diagnoze opraviti le v 20% (10, 29).

V histoloških preparatih odvzetea tkiva se na mestu holesterolnih kristalov pojavi praznina, ker se kristali med fiksacijo tkiva



Slika 2. Slika očesnega ozadja, ki prikazuje Hollenhorstovo leho (holesterolni embolus) v veji arterije centralis retinae.



Slika 3. Histološki prikaz ateroembolične ledvične bolezni. Na mestu holesterolnih kristalov ostane po fiksaciji prazna špranja; vidna je vnetna proliferacija intime z zaporo žilne svetline. Vir: prof. dr. Tomaž Rott, dr. med., Inštitut za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani.

raztopijo (slika 3). Kristali v žili sprožijo agregacijo trombocitov in trombozo. Tromb nato lizira, okrog kristala pa se v žili razvije vnetna reakcija (progresivni fibrozni endarteritis), kar še dodatno zmanjša pretok in poveča obsežnost poškodbe tkiva (10, 26).

## DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Holesterolnih embolizmov ne smemo zamenjati s trombembolizmom. Ta predstavlja pogostejši zaplet nestabilnih arterijskih leh, kjer na lehah nastane tromb, ki povzroči embolizacijo večjih ali srednje velikih arterij, klinično najpogosteje v obliki srčnega ali možganskega infarkta (slika 4) (9).

Zaradi različnih kliničnih izraženosti holesterolnih embolizmov je diferencialnih

diagnoz veliko. Najpogosteje najprej pomislimo na aterosklerotično zaporo ledvičnih arterij ali na hipertenzivno ledvično bolezen. Od kontrastne ledvične okvare se ateroembolična ledvična bolezen loči po kasnejšem nastanku, saj se kontrastna okvara pojavi po nekaj dneh in nato relativno hitro izzveni, pri ateroembolični bolezni pa je poslabšanje ledvičnega delovanja kasno z vrhom po 8 tednih od posega. Pomisliti moramo na sistemске bolezni, npr. trombembolizem, vazospastične bolezni (Raynaudov fenomen, lupus pernio), nodozni poliarteritis, aortno disekcijo ipd. (23, 30). Livedo retikularis se lahko pojavi tudi pri vaskulitidih različne etiologije, infekcijah, krioglobulinemiji, antifosfolipidnem sindromu in pravi policitemiji (lat. *polycythaemia vera*). Diferencialna diagnoza je glede na to, ali se ledvično delovanje slabša hitro ali počasi, različna (tabela 2, tabela 3) (10, 28).

## ZDRAVLJENJE

Holesterolnih embolizmov ne moremo pozdraviti, lahko pa bolnika zdravimo simptomatsko in preventivno. Kontroliranih prospektivnih študij ni. Življenje ogroža predvsem ishemijska prebavil, možganov in venčnih (kronarnih) arterij. Podporno zdravljenje bolnikov z odpovedjo ledvic predstavlja hemodializa.

Zaradi hude ateroskleroze je treba bolnike agresivno zdraviti z zdravili za sekundarno preventivo srčno-žilnih bolezni (aspirin, statini, zdravila za zniževanje krvnega tlaka, opustitev kajenja ter zdravljenje sladkorne



Slika 4. Prikaz organov, ki jih prizadenejo holesterolni embolizmi (rdeče pike), in organov, ki jih prizadenejo trombembolizmi (zeleni pike).

Tabela 2. Diferencialna diagnoza holesterolnih embolizmov pri nenadnem poslabšanju ledvičnega delovanja.

Diferencialna diagnoza	Kontrastna nefropatija	Hitro napredujoči glomerulonefritis	Holesterolni embolizmi
Prizadetost organov	prizadete le ledvice	eritrociturija, proteinurija	prizadetih več organskih sistemov
Ledvično delovanje	se začne popravljati po 3–5 dneh	eritrociturija, proteinurija	se lahko delno izboljša ali še dodatno poslabša zaradi proženja novih embolusov
Značilni laboratorijski izvidi	povišana serumska koncentracija kreatinina	povišana serumska koncentracija kreatinina, eritrociturija, proteinurija	povišana serumska koncentracija kreatinina, CRP, SR, levkocitoza, eozinofilija in eozinofilurija

Tabela 3. Diferencialna diagnoza holesterolnih embolizmov pri subakutnem ali kroničnem poteku.

Diferencialna diagnoza	Stenoza ledvičnih arterij	Hipertenzivna ledvična bolezen	ANCA vaskulitis	Holesterolni embolizmi
Prizadetost sistemov	prizadete ledvice, zvišan krvni tlak	prizadete ledvice, zvišan krvni tlak	prizadetost več organskih sistemov	prizadetih več organskih sistemov
Ledvično delovanje	se lahko postopoma poslabšuje ali je stabilno	se lahko postopoma poslabšuje ali je stabilno	se lahko postopoma poslabšuje ali je stabilno	se lahko postopoma poslabšuje ali je stabilno
Laboratorijski izvidi	normalen izvid seča	normalen izvid seča ali blaga proteinurija	povišan CRP, SR, levkocitoza, pozitivna ANCA, eritrociturija, proteinurija	povišana serumska koncentracija kreatinina, CRP, SR, levkocitoza, eozinofilija, proteinurija eritrociturija, eozinofilurija

bolezn). Statini stabilizirajo in dosežejo regresijo aterosklerotičnih leh, zato izboljšajo preživetje pacientov s holesterolnimi embolizmi (14, 31, 32). Zaviralci ACE so se v zgodnjem obdobju bolezn izkazali za učinkovite pri zdravljenju arterijske hipertenzije.

Boleče kožne nekrotične spremembe in okvaro ledvic so zdravili z iloprostom, analogom prostaciklina, ki je izboljšal kožne spremembe, zmanjšal bolečine in izboljšal ledvično delovanje (33).

V literaturi je opisan uspešen Belenfantov protokol zdravljenja (29): prenehanje z antikoagulantnim zdravljenjem in opustitev nadaljnjih invazivnih posegov na žilju, zdravljenje arterijske hipertenzije z angiotenzinskimi receptorskimi blokatorji in vazodilatatorji in ureditev volemije z diuretiki zanke in hemodializo, uvedba parenteralne prehrane, ob zvišanem CRP pa še uvedba kortikosteroidov.

Zaradi sočasnega imunološkega vnetja je bilo tudi pri nekaterih drugih bolnikih s po-

višanim CRP v krvi uspešno zdravljenje z visokimi odmerki kortikosteroidov (34).

Pri preprečevanju holesterolnih embolizmov se moramo predvsem odločiti o smiselnosti morebitnih nadaljnjih invazivnih posegov na žilah in pretehtati tveganja zaradi antikoagulantnega zdravljenja, saj lahko z dodatnimi invazivnimi preiskavami bolnikovo stanje še poslabšamo.

## PROGNOZA

Holesterolni embolizmi so razlog za veliko smrtnost (64–81 %), še posebej, če ima bolnik prizadeto črevesje, možgane, srce, hrbrtenjačo ali trebušno slinavko (21). Študija pacientov s holesterolnimi embolusi po kateterizaciji srca je pokazala 16 % smrtnost pacientov še v bolnišnici. 90 % bolnikov, pri katerih je bilo hudo prizadetih več organskih sistemov, je umrlo v 3 mesecih. Funkcija prizadetih organov se čez čas lahko do neke mere popravi, lahko pa se še poslabša ter privede do smrti (2).



Prognoza je slabša tudi pri akutni odpovedi ledvic, verjetno zaradi večjega obsega embolusov. Ledvična odpoved ni vzrok smrti, saj je bolnike s končno ledvično odpovedjo možno zdraviti s hemodializo; peritonealna dializa ni ustrezna metoda zaradi možne prizadetosti črevesja. V 2-letni študiji Scolarija s sodelavci so pokazali, da je kar 30% pacientov potrebovalo dializno zdravljenje do konca življenja. Preživetje po 1. in 2. letu je bilo 83% in 75%. Glavni vzrok smrti je bila prizadetost srčno-žilnega sistema. Pridružene boleznine in višja starost še poslabšajo prognozo in povečajo možnost za smrt zaradi holesterolnih embolizmov (22).

## PRIKAZ BOLNIKA

65-letni moški, kadilec, je imel leta 2002 ugotovljeno arterijsko hipertenzijo in kronično ledvično bolezen 2. stopnje zaradi nedelujoče leve ledvice, vzrok takrat ni bil pojasnjen. Leta 2004 so se pojavile klavdikacijske bolečine v spodnjih okončinah. Leta 2005 je bila klavdikacijska razdalja 100 m. Takrat je imel v kliničnem statusu krvni tlak (RR) 130/55 mmHg, slišen šum nad desno karotidno arterijo, šumov v trebuhu niso opisovali, v izvidih pa serumsko koncentracijo kreatinina (S-kreatinina) 129  $\mu\text{mol/L}$ ; seč ni bil pregledan, UZ trebuha ni bil napravljen. Še vedno je kadil. Angiografsko je imel ugotovljeno zaporo srednjega do distalnega dela arterije femoralis superficialis levo, ki so jo uspešno razrešili s perkutano transluminalno angioplastiko (PTA). V terapiji je po odpustu prejemal aspirin, blokator  $\beta$ -receptorjev, blokator kalcijevih kanalčkov, zaviralec ACE, spironolakton in statin. Leta 2006 je imel RR 175/90 mmHg in zaradi ponovnih klavdikacijskih bolečin po razdalji 50 metrov invazivno diagnostiko, ugotovili so subtotalno zožitev femoropoplitealnega prehoda desno in opravili uspešno PTA. Pred preiskavo je bil S-kreatinin 144  $\mu\text{mol/L}$ ; vrednosti lipidov v krvi ob terapiji v zelenem območju, seč ni bil pregledan. Po odpustu je bil krvni tlak doma do 200/100 mmHg. Aprila 2007 je imel STEMI (angl. *ST elevation myocardial infarction*) spodnje stene, opravljena je bila perkutana koronarna intervencija (PCI) desne koronarne arterije (RCA) z vstavitvijo stenta. Ob tem je bil S-kreatinin 129  $\mu\text{mol/L}$ ,

pregled seča ni pokazal proteinurije, le minimalno eritrociturijo, albuminurija ni bila določena, UZ trebuha ni bil opravljen. Nadaljevali so z enako terapijo. Od takrat ni več kadil. Po odpustu so se mu pojavile bolečine v nogah in občutek šibkosti v nogah, kar so pripisali zdravljenju s statinom. Bolečine kljub ukinitvi zdravljenja niso popustile. Doma ni imel apetita in je shujšal. Junija 2007 je bil sprejet v bolnišnico zaradi bruhanja in palpatornih bolečin v epigastriju, ob tem so ugotovili S-kreatinin 373  $\mu\text{mol/L}$ , blago zvišano serumsko koncentracijo amilaze, lipaze, povišano vrednost CK (7,17  $\mu\text{kat/L}$ ) in LDH (5,8  $\mu\text{kat/L}$ ), normalne transaminaze, povišano vrednost CRP 47 mg/L, levkocitov (11,2  $\times 10^9/\text{L}$ ) in normokromno normocitno anemijo s koncentracijo Hb v krvi 114 g/L. Seč ni bil pregledan. Napravili so UZ trebuha in ugotovili manjšo desno ledvico velikosti 8,6 cm s še ohranjenim parenhimom in manjšo levo ledvico velikosti 8,2 cm s povsem stanjšanim parenhimom, drugi organi v trebuhu so bili normalni. Ker je zavrnil gastroskopijo, so opravili rentgensko preiskavo želodca in dvanajstnika, ki je pokazala v antrumu želodca drobne nodularne zadebelitve. Zaradi neopredeljenega poslabšanja ledvičnega delovanja je bil nato sprejet na klinični oddelek (KO) za nefrologijo. Ob sprejemu ni imel kožnih sprememb. Krvni tlak je bil 136/74 mmHg, S-kreatinin 471  $\mu\text{mol/L}$ , serumske koncentracije amilaze, lipaze, LDH so bile normalne, Hb 115 g/L, ni imel levkocitose ali eozinofilije; frakciji komplementa C3 in C4 sta bili normalni, Hep-2 test je bil negativen, ANCA negativna. V seču smo ugotovili minimalno eritrociturijo in mikroalbuminurijo s tubulno proteinurijo, eozinofilcev nismo dokazali. Zaradi poslabšanja ledvičnega delovanja smo ukinitvi zaviralec ACE, zaradi oligurije smo uvedli diuretik zanke. UZ ledvic je pokazal sfrknjeno levo ledvico velikosti 7,2 cm s stanjšanim parenhimom, desna ledvica je bila velika 9,7 cm, parenhim neenakomerne debeline in še ohranjen, zaradi slabe preglednosti pa ni bilo mogoče izključiti aterosklerotične zožitve ledvičnih arterij, kar bi lahko bil vzrok poslabšanja ledvičnega delovanja ob sočasnem jemanju zaviralca ACE. Zaradi šuma nad vratnimi arterijami je opravil UZ, ki je v karotidnih in vertebralnih arterijah potrdil aterosklerotične lehe, po morfo-



loških kriterijih nestabilne. Zaradi predhodno znane ishemične bolezni srca, periferne arterijske žilne bolezni in aterosklerotičnih sprememb vratnih arterij smo želeli z gotovostjo izključiti zožitev ledvičnih arterij. CT angiografija ledvičnih arterij je pokazala izrazito ateromatozo trebušne aorte s številnimi nepravilnimi naplavitvami, zaporo leve ledvične arterije in naplasteno desno ledvično arterijo, vendar brez hemodinamsko pomembne zožitve. Zaradi suma na holesterolne embolizme po predhodni invazivni diagnostiki (koronarografiji) smo opravili biopsijo kože in stegenske mišice, ki suma nista potrdili. S pregledom očesnega ozadja pa je okulist ugotovil Hollenhorstove lehe v mrežnici, kar je potrdilo sum na holesterolne embolizme. Od organov so bile glede na potek in opravljene preiskave prizadete ledvice, trebušna slinavka, gastrointestinalni trakt, skeletne mišice in mrežnica. Kljub ukinitvi zaviralca ACE se je ledvično delovanje še naprej slabšalo, tako da smo pričeli z nadomestnim hemodializnim zdravljenjem. V terapiji je še naprej prejemal aspirin, statin, blokator  $\beta$ -receptorjev, diuretik zanke, vezalce fosfatov in epoetin. Po pričetku zdravljenja s hemodializo je bil znova uveden tudi zaviralec ACE. Septembra 2008 je bil sprejet v bolnišnico zaradi STEMI sprednje stene, ugotovili so večžilno koronarno bolezen, rekanalizirali levo descendentno koronarno arterijo (LAD) in vstavili stent. Preiskava je bila opravljena preko femoralnega pristopa. Novembra 2008 je pričel bruhati, znova so ugotovili blago višje vrednosti amilaze, lipaze, LDH in CRP ter ga napotili na gastrokopijo, ki je pokazala le blag antralni gastritis in bulbitis. Simptomatiko bi lahko znova pripisali holesterolnim embolizmom po pred-

hodni invazivni diagnostiki. Decembra 2008 je prebolel NSTEMI (angl. *non-ST-segment elevation myocardial infarction*), dva tedna pred tem je samovoljno prenehal jemati aspirin in klopidogrel. S koronarografijo s femoralnim pristopom so ugotovili trožilno koronarno bolezen s ponovno zožitvijo v stentiranem segmentu LAD, ki so jo dilatirali in znova stentirali. Dva tedna po odpustu je bila zaradi otekanja desne zgornje okončine z arterio-vensko fistulo opravljena diagnostika, ugotovili so hemodinamsko pomembno zožitev desne podključnične arterije. Od odpusta s KO za nefrologijo (julija 2007) se diagnoza holesterolnih embolizmov kljub večkratnim hospitalizacijam na različnih oddelkih med odpustnimi diagnozami ni več pojavila.

## ZAKLJUČEK

Holesterolni embolizmi so v klinični praksi pogost vzrok ateroembolične ledvične bolezni, saj so vzrok ledvične odpovedi pri kar 10% starostnikov (24). Dejavniki tveganja za nastanek so dejavniki tveganja za generalizirano aterosklerozo, najpogosteje pa se pojavijo po invazivnem žilnem posegu ali spontano pri bolnikih s hudo generalizirano aterosklerozo. Na bolezen pomislimo pri bolnikih, starejših od 50 let, z dejavniki tveganja za nastanek holesterolnih embolizmov in značilno klinično sliko – akutno poslabšanje ledvičnega delovanja s porastom krvnega tlaka in sindrom modrega prsta. Nепреpoznana bolezen je kljub morebitnemu nadomestnemu zdravljenju ledvične odpovedi s hemodializo vzrok za visoko smrtnost. Zdravljenje je simptomatsko z ukrepi za preprečevanje ateroskleroze (aspirin, statin) in ureditvijo arterijske hipertenzije.

## LITERATURA

1. Dorland Newman WA. Dorland's illustrated medical dictionary, 29th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2000. p. 167.
2. Kirkland L. Cholesterol embolism. Dosegljivo na: <http://emedicine.medscape.com/article/460428-overview>
3. Mittal BV, Alexander MP, Rennke HG, et al. Atheroembolic renal disease: a silent masquerader. *Kidney Int* 2008; 73 (1): 126–30.
4. Karalis DG, Quinn V, Victor MF, et al. Risk of catheter-related emboli in patients with atherosclerotic debris in the thoracic aorta. *Am Heart J* 1996; 131 (6): 1149–55.

5. Katz ES, Tunick PA, Rusinek H, et al. Protruding aortic atheromas predict stroke in elderly patients undergoing cardiopulmonary bypass: experience with intraoperative transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20 (1): 70–7.
6. Tunick PA, Rosenzweig BP, Katz ES, et al. High risk for vascular events in patients with protruding aortic atheromas: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23 (5): 1085–90.
7. Matsuzaki M, Ono S, Tomochika Y, et al. Advances in transesophageal echocardiography for the evaluation of atherosclerotic lesions in thoracic aorta the effects of hypertension, hypercholesterolemia, and aging on atherosclerotic lesions. *Jpn Circ J* 1992; 56 (6): 592–602.
8. Doty JR, Wilentz RE, Salazar JD, et al. Atheroembolism in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 75 (4): 1221–6.
9. Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, et al. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med* 1992; 326 (4): 221–5.
10. Meyrier A. Cholesterol crystal embolism: diagnosis and treatment. *Kidney Int* 2006; 69 (8): 1308–12.
11. Sharma PV, Babu SC, Shah PM, et al. Changing patterns of atheroembolism. *Cardiovasc Surg* 1996; 4 (5): 573–9.
12. Mayo RR, Swartz RD. Redefining the incidence of clinically detectable atheroembolism. *Am J Med* 1996; 100 (5): 524–9.
13. Scoble JE, O'Donnell PJ. Renal atheroembolic disease: the Cinderella of nephrology? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (8): 1516–7.
14. Scolari F, Ravani P, Pola P, et al. Predictors of renal and patient outcomes in atheroembolic renal disease: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (69): 1584–90.
15. Cross SS. How common is cholesterol embolism? *J Clin Pathol* 1991; 44 (10): 859–61.
16. Keeley EC, Grimes CL. Scraping of aortic debris by coronary guiding catheters: a prospective evaluation of 1,000 cases. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32 (7): 1861–5.
17. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, et al. Nephrotoxic risks of renal angiography: contrast-media associated nephrotoxicity and atheroembolism – a critical review. *Am J Kidney Dis* 1994; 24 (4): 713–27.
18. Fukumoto Y, Tsutsui H, Tsuchihashi M, et al. The incidence and risk factors of cholesterol embolization syndrome, a complication of cardiac catheterization: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42 (2): 211–6.
19. Jucgla A, Moreso F, Muniesa C, et al. Cholesterol embolism: still an unrecognized entity with a high mortality rate. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55 (5): 786–93.
20. Nevelsteen A, Kuten M, Lacroix H, et al. Oral anticoagulant therapy: a precipitating factor in the pathogenesis of cholesterol embolization? *Acta Chir Belg* 1992; 92 (1): 33–6.
21. Modi KS, Rao VK. Atheromatous and thromboembolic renovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (8): 1781–7.
22. Scolari F, Ravani P, Gaggi R, et al. The challenge of diagnosing atheroembolic renal disease: clinical features and prognostic factors. *Circulation* 2007; 116 (3): 298–304.
23. Olin JW. Other peripheral arterial diseases. In: Goldman L, Bennett JC, Cecil RL, eds. *Cecil textbook of medicine*. 21st ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 362.
24. Lewis J, Greco B. Atheromatous and thromboembolic renovascular disease. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ, eds. *Comprehensive clinical nephrology*. 3rd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007. p. 725–43.
25. Fine MJ, Kapoor W, Falanga V. Cholesterol crystal embolization: a review of 221 cases in the English literature. *Angiology* 1987; 38 (10): 769–84.
26. Tunick PA. Embolism from aortic plaque: atheroembolism (cholesterol crystal embolism). Dosegljivo na: [http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=valve\\_hd/15961&selectedTitle=2=67&source=search\\_result](http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=valve_hd/15961&selectedTitle=2=67&source=search_result)
27. Falanga V, Fine MJ, Kapoor WN. The cutaneous manifestations of cholesterol crystal embolization. *Arch Dermatol* 1986; 122 (10): 1194–8.
28. Tunick PA. Clinical characteristics of renal atheroemboli. Dosegljivo na: [http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=renldis/16306&selectedTitle=1=67&source=search\\_result](http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=renldis/16306&selectedTitle=1=67&source=search_result)
29. Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C. Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. *Am J Kidney Dis* 1999; 33 (5): 840–50.
30. Abdelmalek MF, Spittell PC. 79-year-old woman with blue toes. *Mayo Clin Proc* 1995; 70 (3): 292–5.
31. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352 (1): 20–8.
32. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, et al. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow-up by high resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002; 106 (23): 2884–7.
33. Elinav E, Chajek-Shaul T, Stern M. Improvement in cholesterol emboli syndrome after iloprost therapy. *BMJ* 2002; 324 (7332): 268–9.
34. Dahlberg J, Frecentese DF, Cogbill TH. Cholesterol embolism: experience with 22 histologically proven cases. *Surgery* 1989; 105 (6): 737–46.

Marjan Bilban<sup>1</sup>

## Obravnava bolnika s poklicno boleznijo – »poklicna anamneza«

*Evaluation of Patients with Occupational Diseases –  
Occupational History*

---

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** poklicna izpostavljenost, poklicne bolezni – diagnostika, delovna sposobnost ocena, rehabilitacija poklicna

Cilj delovne anamneze je, da se zdravnik medicine dela spozna z dejavniki iz delovnega okolja, ki lahko škodljivo vplivajo na človeka, in da ugotovi vzročno zvezo z boleznijo. Izčrpní podatki o tehnološkem procesu dela, delovnih operacijah, prisotnih poklicnih škodljivostih, pogojih dela, ritmu in režimu dela, uporabi splošne in osebne varovalne opreme, higienskih pogojev dela ipd. so neizogibni pri postavljanju diagnoze bolezni, določitvi terapije in še posebno pri izbiri profilaktičnih aktivnosti. Podatki iz delovne anamneze v možnih poklicnih tveganjih se ne nanašajo samo na aktualni poklic, ampak na vse aktivnosti, ki jih je delavec opravljal med svojo delovno dobo (možni pozni ali zapozneli vplivi poklicne škodljivosti). Pri poklicnih boleznih potrditev klinične slike, prizadetosti funkcije in morfoloģija organov vključujejo tudi posebne postopke, ki se ne uporabljajo pri diagnostiki nepoklicnih obolenj. Diagnoza se mora obvezno potrditi z diagnostično metodo, ki lahko objektivno potrdi prizadetost zdravja (prizadetost se lahko izkaže s količinskim kazalcem). Diagnostični postopek se pri nekaterih poklicnih boleznih ne razlikuje glede na poklicni vzrok (okvara se potrjuje enako ne glede na to, ali gre za poklicni ali nepoklicni dejavnik), pri drugih pa je diagnostični postopek specifičen in značilen samo zanje (npr. potrjevanje povezanosti odstopanj ocenjevalnih parametrov z delovno izpostavljenostjo). Poznavanje specifičnosti delovne anamneze je prav zato zelo pomembno tako za izbranega zdravnika kot tudi za vse druge zdravnike, ki bodo ob stiku s pacientom na podlagi izčrpane anamneze in klinične slike lahko sumili, da gre za poklicno etiologijo bolezni, kar bo kasneje specialist medicine dela ob natančnem poznavanju delovnega okolja potrdil ali zavrnil.

---

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** occupational exposure, occupational diseases – diagnosis, disability evaluation, rehabilitation vocational

The objective of taking occupational history is for occupational medicine practitioners to find out about the relevant factors from the patient's work environment which may have a detrimental effect on humans and are known to have a causative association with various diseases. Extensive data on the used technological work processes and operations, harmful occupational factors, work conditions, the rhythm of work and work regimen, use of general and personal protective equipment, hygienic conditions at work etc. are essential for determining the diagnosis and proper treatment, as well as for selecting prophylactic activities. Data from a patient's occupational history that are related to potential occupational risks refer not only to the patient's current profession, but to all activities performed during his/her years

---

<sup>1</sup> Prim. prof. dr. Marjan Bilban, dr. med., ZVD Zavod za varstvo pri delu, d. d., Chengdujska cesta 25, 1000 Ljubljana.

of service (i. e. any potential late or delayed effects of harmful occupational factors also need to be taken into account). With respect to occupational diseases, the confirmation of clinical presentation, functional impairment and organ morphology also necessitate special procedures that are not used in the diagnosis of other, non-occupational diseases. The diagnosis always needs to be confirmed with a diagnostic method which can objectively verify health impairment (the degree of which may also be expressed using a quantitative index). In some occupational diseases, the diagnostic procedure does not differ because of occupational causes (i. e. the impairment is verified in the same way, irrespective of whether occupational or non-occupational factors are involved), while in others the diagnostic procedure is highly specific and is characteristic only of such diseases (e. g. confirmation of association between deviations of evaluation parameters and occupational exposure). For this reason, it is very important for the selected personal physician, as well as for all other physicians who come into contact with the patient and may express a suspicion of occupational etiology of his/her disease based on an exhaustive medical history and clinical presentation, to be well aware of the specificities of occupational history. Such a suspicion can be subsequently confirmed or rejected by an occupational medicine specialist by performing a more detailed study of the patient's work environment.

## UVOD

Ena od opredelitev pravi: človek je bitje, ki je zmožno delati. Učinek je tudi obraten: delo človeka oblikuje in izpopolnjuje. Delo je končno vedno ustvarjalno dopolnjevanje sveta in v enaki meri največje mogoče uresničevanje človeka samega.

Delo je v svojih najrazličnejših oblikah določilo človeka za družbeno bitje. Vsekakor je delo ena od osnovnih človekovih potreb ter pomemben dejavnik za razvoj zdrave in vsestranske osebnosti.

Delo je tudi človeška nuja za preživetje. Kdor je zdrav in sposoben za delo, je pred neizogibno izbiro: ali dela ali pa živi na račun drugih, ki delajo. Z delom človek razvija svoje sposobnosti, krepi moč, spretnost, odpornost proti boleznim, zbira znanje in izkušnje, bistri inteligentnost, uri vztrajnost, pridobiva delovne navade in osebnostno zori. Delo prispeva k telesnemu zdravju, še zlasti pa k duševnemu ravnovesju. Delovni dosežki človeka osrečujejo, oblikujejo njegovo samozavest in samospoštovanje. Ob uspehih in morda še bolj ob neuspehih življenje človeka uči in oblikuje. Večina življenjskih izkušenj posameznika in kulturnih izkušenj človeštva se porodi ob delu. Z delom človek preda večino svojega znanja in izkušenj v zaklad zgodovinske izkušnje človeštva. Vse to pa so temelji zdrave osebnosti.

Poklicno delo je opredeljeno kot delo, s katerim delavec pridobiva (ustvarja) sredstva za življenje, ne glede na to, ali je delo telesno ali umsko, enostavno ali zahtevno (seveda pa si ta sredstva lahko pridobiva tudi z nepoklicnim delom). Poklicno delo naj bi bilo ravnotežje med tem, za kar je človek najbolj nadarjen in ga veseli, in različnimi delovnimi potrebami v njemu dosegljivem okolju. Poklicno delo prinaša človeku dohodek in status na družbeni lestvici. Daje mu možnost sproščanja telesne in duševne energije, pomeni pa mu tudi socialni stik in družabnost ter zadovoljevanje specifičnih človekovih potreb. Poklicno delo razvija občutek biološke varnosti posameznika in njegove družine, spodbuja težnje po ustvarjalnosti in po doseganju ekonomskega blagostanja.

Delo pripomore k občutku sreče in zadovoljstva ob uresničitvi teženj in ciljev, pripomore k samopotrjevanju ter občutku samozavesti, razvija psihološke in socialne komponente medsebojnih odnosov, jih bogati ter prispeva k socialni potrditvi in socialni varnosti posameznika, vendar ga odtuja nara-vi in naravnemu življenju.

Po definiciji je zmožnost za delo takšno psihofizično stanje človeka, ki mu omogoča, da se uspešno poklicno udejstvuje, s polnim ali delnim delovnim učinkom, brez škode za njegovo zdravje, od prvega delovnega mesta

do upokojitve. Vendar je le-ta preozka, ker ne zajema človeka v celoti, ne obravnava splošne človekove aktivnosti od začetka razvoja pa do smrti. Kajti delo, bodisi telesno bodisi duševno, je človekova osnovna lastnost, ki poleg poklicnega udejstvovanja vključuje še potrebo po opravljanju osnovnih življenjskih funkcij, rekreaciji in športnem udejstvovanju od otroške dobe pa do visoke starosti.

## OCENJEVANJE SPOSOBNOSTI ZA DELO

Vsaka bolezen, tako telesna kot duševna, ima bolj ali manj pomemben vpliv na sposobnost za delo. Morda je ta »bolezenska« sestavina sposobnosti za delo za ocenjevalca te sposobnosti še najmanj problematična. Problem se zelo zaplete, ko naletimo na množico »nebolezenskih« dejavnikov, ki v vsakem primeru zelo vplivajo na bolnikovo delovno naravnost oz. na njegovo motivacijo za delo.

Upoštevati moramo vrsto podzavestnih, pa tudi zavestnih mehanizmov, kadar človek dela ne doživlja več kot nekaj pozitivnega ali osrečujočega, ampak mu postane hudo breme. To se hitro zgodi pri duhamornih, težaških in slabo plačanih delih, ki človeka telesno in duševno izčrpavajo. Ob tem so zelo pomembni tudi drugi dejavniki, npr. stanje na tržišču delovne sile, nezaposlenost, gospodarske krize, družinske težave, vojni dogodki, odselitve. V soigri teh dejavnikov in človekove osebnostne naravnosti lahko tako nastajajo mehanizmi bega v bolezen ali bega od dela oz. iskanje (ali celo izsiljevanje) pravic iz zavarovanja.

## IZPOSTAVLJENOST

Delavec je izpostavljen obremenitvam (angl. *external stress*, nem. *Belastung*, fra. *charge*), ki nastopajo posamično ali skupaj, naenkrat ali zaporedno. Podobne so glasbeni partituri, v kateri imajo glasbila svojo jakost, frekvenco in trajanje. Glede na spreminjanje modalitet nastajajo različni učinki z različnimi dimenzijami.

Posledica obremenitev je obremenjenost, oblikovana s človekovimi lastnostmi. Tako obremenitev v delovnem okolju predstavlja izmerjena vrednost nevarne snovi v zraku

v prostoru, kjer so ji delavci izpostavljeni. Obremenjenost je tista vrednost, s katero je delavec realno obremenjen in je odvisna npr. od lastnosti, koncentracije in časa izpostavljenosti nevarni snovi ter od delavčevih osebnostnih lastnosti (trenutnega počutja oz. zapletenega psihofizičnega stanja, stanja tarčnih organov), načina dela pa tudi uporabe splošne in osebne varovalne opreme, vzdrževanja reda in higijene na delu itd. Zato odzivi na iste (enake) obremenitve niso vselej enaki. Meritve in analize obremenitev na delovnem mestu niso dovolj za oceno stopnje zdravstvene ogroženosti. Samo na podlagi ekoloških meritev ne moremo oceniti zdravstvene ogroženosti. Meritve si namreč ne sledijo zaporedno, ampak se izvajajo le v obdobjih, ki niso podrobno odrejena, in zato ni povezave med stopnjo prizadetosti ter ekološkimi meritvami. Prav gotovo pa obstaja statistično pomembna povezava med stopnjo biološkega monitoringa in epidemiološko situacijo. Biološki monitoring predstavlja meritve in oceno obremenjenosti delavcev z analizo specifičnega biološkega materiala za določeno obremenitev ali škodljivost. Prednost te metode je, da upošteva način dela in delovne ter higienske navade vsakega delavca posebej. Tako je biološki monitoring kazalnik obremenjenosti organizma na podlagi proučevanja biološkega materiala (tistega, kar je kljub vsem poprejšnjim ukrepom človek prejel in po procesu biotransformacije lahko dokazujemo v biološkem materialu).

Biološka mejna vrednost pomeni maksimalno dopustno dovoljeno biološko koncentracijo snovi v organizmu kot posledico poklicne izpostavljenosti škodljivi snovi in jo določamo v organizmu po dogovorjenem načinu, npr. v krvi, urinu, izdihanem zraku, tkivih ipd. Omogoča oceno notranje doze izpostavljenosti in tveganja pri posamezniku ali skupini, upošteva razlike v privzemu, razdelitvi in izločanju med posamezniki in pri posamezniku, omogoča oceno celotne zunanje izpostavljenosti (zrak, hrana itd.) – skupna doza (odmerek), upošteva fizične obremenitve pri delu, ima prednost pri oceni učinkov na zdravje ter upošteva tudi posamezno obnašanje določenega delavca. Oceno tveganja podamo na podlagi informacij o poteku vnosa in privzema (biotransformacija), kritičnem

organu, kritični koncentraciji in kritičnih učinkih, kopičenju (razpolovni dobi –  $t/2$ ) ter metabolnem modelu, ki omogoča oceno vsebnosti v biološkem materialu in kritičnem organu.

V medicini dela sta pri tem uporabljana dva modela:

**MODEL 1:** → obremenitev – obremenjenost

**MODEL 2:** → človek – delovni proces

## Model 1

Obremenitev kot kakovostno in količinsko točno opredeljiv vpliv na organizem vodi do obremenjenosti. Medtem ko je obremenitev mogoče obdržati na stalni ravni, pa je obremenjenost odvisna od posameznikove telesne, duševne in intelektualne zmogljivosti ter pripravljenosti nanjo.

Kadar je posameznikova zmogljivost glede na odmere in trajanje preobremenjena, preneha delovati fiziološki uravnavalni krog prilagoditvenega sindroma ter začnejo učinkovati patofiziološki uravnavalni mehanizmi.

Na tak način postane obremenitev bolezenski dejavnik različne stopnje pomembnosti. Istočasno je treba ugotoviti, da pri nedotaknjem uravnavanem mehanizmu obremenitev ne preide vedno nujno v bolezensko reagiranje organov in organskih sistemov.

## Model 2

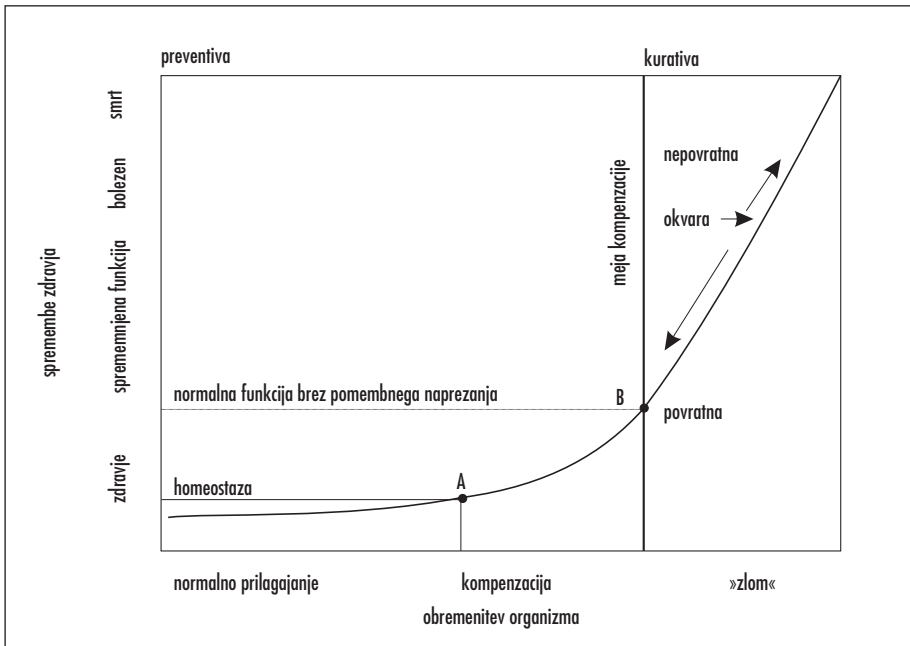
Predstavlja odnose med človekom in delovnimi procesi. Ljudje uporabljajo delovne pripomočke, orodje in stroje, da dosežejo določen učinek. Dejavniki okolja, kot so na primer klima, ropot in osvetlitev, lahko obremenitev, ki izhaja iz konkretne naloge, še povečajo. Obremenjenost različnih organov in organskih sistemov zaradi delovnih postopkov in delovnih sredstev lahko spoznavamo s pomočjo bioloških parametrov. Kadar so mejne vrednosti pod določenimi pogoji dosežene ali prekoračene, pomeni, da je obremenitev prevelika in tako ni prilagojena posamezniku. Vrednost posameznega biološkega parametra, na podlagi katerega presojamo obremenjenost, je različna. Zmanjšuje se tem bolj, čim več obre-

menitvenih dejavnikov neodvisno drug od drugega vpliva na isti parameter obremenitve.

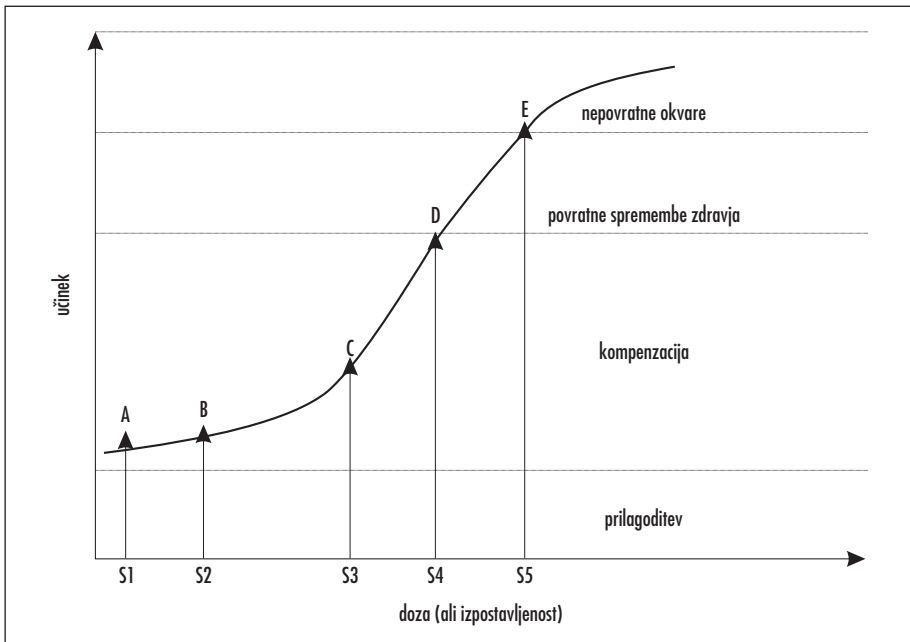
Zmogljivost in pripravljenost na obremenjenost sta po eni strani bistveni količini »davka« za prilagoditveni sindrom, po drugi pa sta povezani tudi z obremenjenostjo. Kadar je individualna zmogljivost glede na odmere in trajanje preobremenjena, preneha delovati fiziološki uravnavalni krog prilagoditvenega sindroma in začnejo učinkovati patofiziološki uravnavalni mehanizmi. Na tak način postane obremenitev bolezenski dejavnik različne stopnje pomembnosti. Istočasno je treba ugotoviti, da pri nedotaknjem uravnavanem mehanizmu obremenitev ne preide vedno nujno v bolezenski odgovor organov in organskih sistemov.

Najvažnejši praktični problem varstva delavcev pred neželenimi vplivi delovnega okolja je določitev stopnje izpostavljenosti, ki je še dopustna ob majhnem oz. sprejemljivem zdravstvenem tveganju. Tveganje je pričakovana frekvenca neželenih učinkov izpostavljenosti določenim dejavnikom okolja. Relativno tveganje je razmerje med tveganjem izpostavljenih in neizpostavljenih.

Razlago odnosa med obremenitvijo organizma in nivojem sprememb v organizmu prikazuje slika 1. Razlikovati moramo obremenitve organizma, ki povzročajo prizadetost zdravja zaradi izpostavljenosti »stresu« iz delovnega okolja, od obremenitev, ki se kažejo s spremembo funkcije organizma v procesih prilagajanja in kompenzacije. Prilagajanja in kompenzacije so neposredne fiziološke reakcije, s katerimi se organizem brani pred stresom, in še ne predstavljajo odstopanja od zdravja. Organizem, izpostavljen delovnemu stresu, najprej preide fazo homeostatske prilagoditve, sledi faza kompenzacijskih procesov, pri čemer pride do sprememb nekaterih funkcij, vendar brez pomembnega zmanjšanja »integralnega nivoja zdravja«. Šele ko so fiziološki obrambni mehanizmi izčrpani, pride do »zloma« sistema in posledično tudi do pravih sprememb zdravja. Zato krivulja pri nizkih obremenitvah organizma ne kaže velikih sprememb, vse dokler nivo obremenitev ne preseže kritične meje. Nad to obremenitvijo zelo hitro pride do prehoda v bolezen, nad določeno ravni obremenitve pa se krivulja približa smrti. Točka A označuje zgornjo

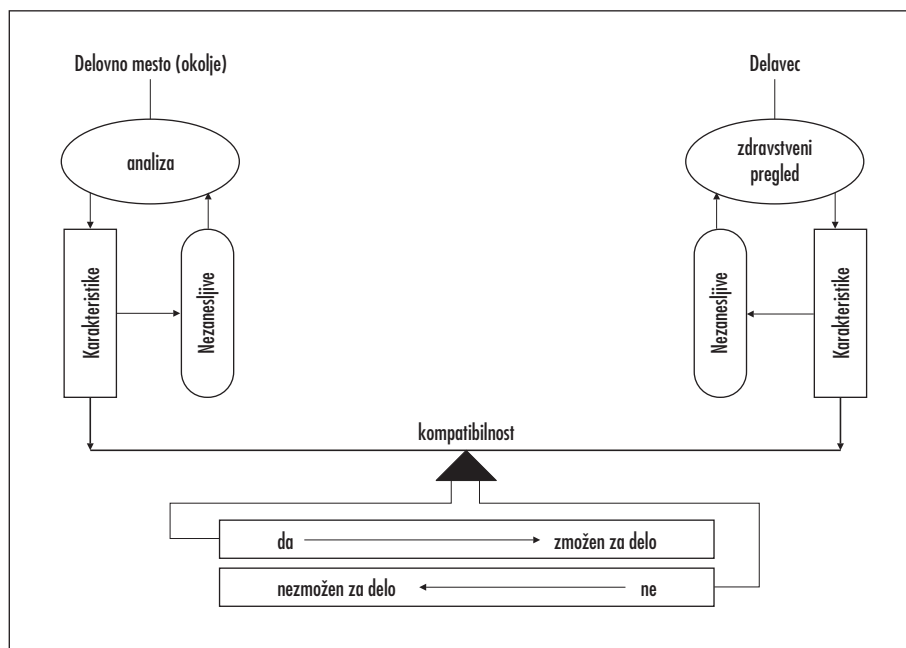


Slika 1. Odnos med obremenitvijo organizma in spremembo zdravja.



Slika 2. Odnos med dozo in učinkom na organizem.





Slika 3. Ocenjevanje delovne zmožnosti.

mejo popolnoma nespremenjene psihofiziološke funkcije, točka B pa mejo, nad katero lahko pričakujemo negativne zdravstvene učinke.

Slika 2 prikazuje model krivulje doze (ali nivoja izpostavljenosti) in učinka. Na podlagi takih krivulj lahko določimo ekološke standarde okolja. Numerične vrednosti standarda (S1–S5) so odvisne od stopnje varovanja zdravlja, ki jo želimo zagotoviti. Če nam je merilo meja povratnih sprememb (izognitev nepovratnim), bo vrednost standarda okolja S5 (točka E na krivulji). Če želimo delavce zavarovati tudi pred povratnimi spremembami, bomo morali vrednost standarda zmanjšati na S4 (točka D). Standard S3 zagotavlja tako zdravstveno stanje organizma, pri katerem se ne bodo razvili niti tisti odgovori kompenzacije, ki so lahko predhodnica povratne bolezni (točka C). Če bi se tudi odgovori prilagajanja upoštevali kot obremenitev organizma, bi izbrali standard S2 (točka B). Z izbiro standarda S1 (točka A) pa bi preprečili merljiv odgovor organizma. Na kateri stopnji določimo standard, ni več le zdravstvena, ampak tudi ekonomska kategorija in v končni fazi pretež-

no družbena odločitev. Seveda pa tudi ne smemo zanemariti dejstva, da stroški zmanjševanja neželenih vplivov okolja rastejo eksponentno z nivojem zmanjševanja le-teh.

Na podlagi krivulje doza – učinek lahko določimo dopustne vrednosti (mejne vrednosti) v obliki primarnih zdravstveno-ekoloških standardov (največji še sprejemljiv učinek na organizem ali populacijo, največja dopustna doza v organizmu ob še sprejemljivem tveganju – biološke mejne vrednosti) in sekundarne zdravstveno-ekološke standarde (dopustne ravni izpostavljenosti vplivom okolja, ki so določene tako, da ne izzovejo reakcije v organizmu nad odgovarjajočim primarnim standardom – mejna vrednost).

Zaradi preobremenitev se homeostaza lahko poruši. Odgovor na to je preobremenjenost, ki lahko vodi do patoloških reakcij – do kazalnikov negativnega zdravlja. Povečan delež kazalnikov negativnega zdravlja (od tistih najblažjih, npr. utrujenosti, fluktuacije, bolniškega dopusta, poškodb pri delu, do poklicnih bolezni, bolezni v zvezi z delom in invalidnosti) je impulz za podjetje (in tudi za medicino dela ter v skrajni obliki celo za delovno inš-

pekcijo), da so potrebne analize (npr. usmerjene merske analize), ki bodo razjasnile nastale probleme ter nakazale rešitve z morebitnimi ergonomskimi, organizacijskimi in drugimi ukrepi.

Obremenitve in škodljivosti pri delu in izven dela, ki povzročajo akutno ali kronično okvaro zdravja, delimo na:

1. nefiziološke delovne razmere:
  - a) delovni čas,
  - b) tempo dela, ritem dela, intenzivnost,
  - c) slaba organizacija dela,
  - d) statične obremenitve ter
  - e) preobremenjenost posameznih organskih sistemov in organov;
2. škodljive fizikalne dejavnike:
  - a) toplotno okolje (mikroklima): zračni tlak, temperatura zraka, vlaga v zraku, gibanje zraka, toplotno sevanje,
  - b) mehanski vplivi: mehanske poškodbe, hrup, vibracije, eksplozije,
  - c) sevanja: radioaktivne snovi, rentgenski, ultravijolični, svetlobni, infrardeči žarki, komunikacijsko elektromagnetno valovanje, radar,
  - d) razsvetljava;
3. škodljive kemične dejavnike:
  - a) škodljivi plini in pare: enostavni dušljivci, kemični dušljivci, dražljivci zgornjih in dražljivci spodnjih dihal, anestetiki, narkotiki in toksični plini metaloidov,
  - b) aerosoli (prah, dim, megla) s svojimi učinki: toksičnim, iritativnim, alergogenim, kancerogenim, fotodinamičnim, infektivnim in fibrogenim (pnevmokonioze);
4. škodljive biološke dejavnike:
  - a) mikroorganizmi, virusi, bakterije, glivice, itd.,
  - b) živali in
  - c) rastline;
5. škodljive psihološke dejavnike:
  - a) odgovornost,
  - b) delo z ljudmi,
  - c) časovni pritiski in
  - d) nefiziološki ritem (izmene), nesocialni ritem itd.;
6. škodljive socialno-ekonomske dejavnike:
  - a) način življenja, stanovanje, naselje, prehrana, prosveta, socialna varnost.

## POKLICNA BOLEZEN

Pojem poklicne bolezni z medicinskega vidika obsega v najširšem smislu besede vsa obolenja ali okvare zdravja, kroničnega ali akutnega poteka, ki so povzročene na delu, v času opravljanja del in nalog. Poleg vzročnega dejavnika so v nastanku poklicnih bolezni pomembne tudi individualne lastnosti posameznika, njegova prirojena in pridobljena odpornost ter sovpadanje s splošnimi nepoklicnimi obolenji. Pozitiven ali negativen vpliv na pojav poklicnega obolenja imajo prav tako zunanji dejavniki izven delovnega okolja, življenjski in kulturni standard ter vsakodnevni način življenja v prostem času. Vzročni dejavniki, ki povzročajo poklicna obolenja, delujejo običajno nezaznavno, zaporedno, skozi daljše obdobje, česar pa ne srečamo pri pojavu poklicne travme. Začetek poklicnega obolenja težko opazimo, ker šele s seštevanjem dejavnikov, ki vplivajo na nastanek bolezni in so posamezno lahko celo neopazni, prihaja do jasno izražene patološke in klinične oblike kroničnega poklicnega obolenja. Kolikor so posamični dejavniki, ki vplivajo na nastanek bolezni, močnejši, toliko so patološke in klinične oblike močnejše ter v krajšem časovnem razmaku privedejo do sprememb fiziološkega ravnovesja – to pomeni, da tok obolenja postane akutnejši.

Pri potrjevanju poklicne bolezni in dajanju mnenja o sposobnosti za delo, je treba odgovoriti na naslednja vprašanja:

- ali gre za poklicno obolenje (je na seznamu poklicnih bolezni),
- ali obstaja časovna in prostorska vzročna zveza, med delom in nastankom bolezni,
- ali je poklicna škodljivost pomemben povzročitelj sedanje bolezni,
- ali obstaja sovpadanje splošnega obolenja s poklicnim,
- ali škodljivi poklicni dejavniki vplivajo na podaljšanje in ponovitev poklicnega obolenja,
- ali sočasno nepoklicno obolenje pospešuje razvoj in poslabšuje potek poklicnega obolenja,
- kakšna je epidemiološka slika (masovnost obolevanja) določene poklicne bolezni v odnosu do sanitarnih lastnosti delovnega mesta,

- kakšne so možnosti uporabe preventivnih, terapevtskih in drugih aktivnosti pri preprečevanju, zmanjševanju, zdravljenju in rehabilitaciji poklicne bolezni,
- ali obstaja popolna, delna, začasna ali trajna nezmožnost za delo ter
- ali obstaja telesna okvara.

Vzrok in izvori poškodb na delu so najpogosteje jasni in očitni, ker se poškodba klinično izraža v toku dogodka ali neposredno za tem. Dokazati vzročno povezanost nekega kroničnega patološkega stanja ali bolezni z delom je izjemno pomembno, vendar pa običajno zelo težko. Poleg dobrega poznavanja tehnološkega procesa in podatkov o kakovosti ter količini poklicnih škodljivosti, ki smo jih dobili z ekološkim monitoringom, je za potrditev poklicne bolezni nujno, da od samega delavca dobimo izčrpane anamnestične podatke o delu. Cilj delovne anamneze je, da se zdravnik medicine dela spozna s skupkom dejavnikov iz delovne sredine, ki lahko poškodujejo organizem, in da so v vzročni zvezi z boleznijo. Izčrpani podatki o tehnološkem procesu dela, delovnih operacijah, prisotnih poklicnih škodljivostih, pogojih dela, ritmu in režimu dela, uporabi splošne in osebne varovalne opreme, higienskih pogojev dela ipd. so neizogibni pri postavljanju diagnoze bolezni, določitvi terapije in še posebno pri izbiri profilaktičnih aktivnosti. Podatki iz delovne anamneze v možnih poklicnih tveganjih se ne nanašajo samo na aktualni poklic, ampak na vse aktivnosti, ki jih je delavec opravljal med svojo delovno dobo (možni pozni ali zapozneli vplivi poklicne škodljivosti).

Pri poklicnih boleznih potrditev klinične slike, prizadetosti funkcije in morfologija organov vključujejo tudi posebne postopke, ki se ne uporabljajo pri diagnostiki nepoklicnih obolenj. Pri nepoklicnih obolenjih se prizadetost zdravja lahko dokazuje z uporabo objektivnih diagnostičnih metod, lahko pa se diagnoza postavi tudi na podlagi podatkov bolnika ali subjektivne ocene zdravnika. Pri poklicnih boleznih se mora diagnoza obvezno potrditi z diagnostično metodo, ki lahko objektivno potrdi prizadetost zdravja (prizadetost se lahko izkaže s količinskim kazalcem). Pri nekaterih boleznih se diagnostični postopek ne razlikuje glede na poklicni vzrok (okvara se potrjuje enako ne glede na to, ali gre

za poklicni ali nepoklicni dejavnik). Pri nekaterih poklicnih boleznih pa je diagnostični postopek specifičen in značilen samo za njih (npr. potrjevanje povezanosti odstopanj ocenjevalnih parametrov z delovno izpostavljenostjo). Diagnostični postopek pri poklicni bolezni obsega obširno diferencialno diagnostiko, ker se poklicna bolezen pogosto potrjuje šele takrat, ko so na podlagi negativnih diferencialnodagnostičnih postopkov izključene druge bolezni enake klinične slike.

Odkrivanje poklicnih bolezni, bolezni, ki so povezane z delom, ali odkrivanje simptomov, ki bi lahko bili povezani z delom, se običajno začne v ambulanti izbranega oz. osebnega zdravnika. Zelo lahko jih je spregledati, posebno še, če nimamo osnovne informacije o pacientovem delu, izpostavljenosti in tudi ne vemo, kakšna je povezava med morebitno izpostavljenostjo ter simptomi (znaki obolenja). Prepogosto pošiljanje na bolniški dopust zaradi iste diagnoze mora vzbuditi sum, da gre za vzrok, ki se ponavlja. Od izbranega zdravnika ne pričakujemo, da poklicno bolezen potrdi, ampak da poglobitve težave in morebitne odklone v zdravju poveže z delovnim okoljem pacienta ter sodeluje s pooblaščenimi zdravniki, ki pa morajo svoje znanje usmeriti v bolj izbrano smer.

Obdobni pregledi, ki jih opravljajo pooblaščen zdravniki, ne morejo biti opravičilo, da bi izključno nanje prelagali breme odkrivanja izpostavljenosti in razvoja poklicne simptomatike. Ti delavca pregledujejo le na tri do pet let, vmesno obdobje pa pripada izbranemu zdravniku, prav tako pa je izbrani zdravnik tisti, ki mu pacient tudi največ pove. Zato bi bilo izjemno pomembno, da bi med izbranim in pooblaščenim zdravnikom obstajala neprestana (tudi predpisana) povezava.

EU v direktivi 90/326/EEC državam članicam priporoča, da sprejmejo seznam poklicnih bolezni, ki jih je objavila v aneksu I. Navaja pa tudi seznam bolezni v zvezi z delom (angl. *Additional list of diseases suspected of being occupational in origin*), objavljenih v aneksu II, za katere priporoča, da jih države članice pozneje vključijo na seznam poklicnih bolezni.

V obeh seznamih so diagnoze navedene le redko, gre bolj za izpostavljenost. Vsaka država članica se mora sama odločiti, katere

diagnoze bo vključila med poklicne bolezni in predvsem kakšni bodo pogoji, da bo neka bolezen priznana kot poklicna.

Za poklicno bolezen je pomembna izpostavljenost, ki je povezana z verjetnostjo nastanka bolezni. Diagnoza poklicne bolezni se namreč ne razlikuje od klinične v ničemer, razen v izpostavljenosti ali vzroku. Npr. pljučni rak, povzročen zaradi izpostavljenosti azbestu ali niklju, se ne razlikuje od tistega, ki ga povzroča kajenje, bistven pa je podatek o izpostavljenosti, ki bo v enem primeru pljučni rak priznal za poklicno bolezen, v drugem pa ne. Zdravljenje je v obeh primerih enako. Vprašanje pa je, ali so snovi, razmere ali drugi dejavniki delovnega okolja bistveno ali v celoti vplivali na nastanek neke bolezni, da bi jo lahko imenovali poklicno. Jasno je torej, da je diagnoza poklicne bolezni pomembna predvsem zaradi: pravic, ki jih ima poklicno bolan delavec, potrebe po takojšnji terapiji delovnega mesta in končno za raziskovalne ter posledično preventivne namene.

Za zdravnika, ki dela v splošni praksi, je pomembno, da se zaveda velike verjetnosti, da se bo ob eni poklicni bolezni pojavila še druga in tretja in je torej treba zdraviti delovno mesto (okolje), če hočemo, da se bo pojavljanje bolezni ustavilo. Delavec, ki je za tako boleznijo zbolel, pa ima pravico do odškodnine.

Pri raziskovanju poklicnih bolezni se ne ukvarjamo s tem, ali naj neko bolezen štejejo za poklicno ali ne, ampak raziskujemo, kakšen delež je imel pri nastanku bolezni vzrok iz delovnega mesta (okolja). Pri tem upoštevamo še vse druge vzroke za nastanek iste bolezni in jih tudi poimenujemo, med njimi iščemo razmerja (neodvisna ali odvisna, torej sinergistična) ter jih količinsko vrednotimo. Številni raziskovalci namreč pogosto opisujejo bolezen kot posledico enega samega vzroka, vendar nas izkušnje silijo k ugotovitvi, da vzrok sestavljajo številne komponente. Zato lahko »zadosten vzrok«, ki povzroča bolezen, definiramo kot niz minimalnih vzrokov, ki bolezen povzročijo. Večina minimalnih vzrokov za nastanek bolezni je neznanih. V vsakdanji praksi obstaja nagnjenost, da se takrat, ko je znan en ali nekaj dejavnikov tveganja, vsem ljudem, ki ga imajo, pripisuje enako tveganje za nastanek bolezni. Dejstvo pa

je, da bodo nekateri izpostavljeni škodljivi snovi vse življenje in ne bodo zboleli, pri drugih pa bo za nastanek bolezni zadostovala že kratkotrajna izpostavljenost.

Poklicne bolezni in bolezni, ki so povezane z delom, izhajajo iz več vzrokov, njihovega pojavljanja pa največkrat ne pripisujemo le delu. Tako je npr. pri astmi, pljučnem raku, raku na mehuru, skupini levkemij in raku na dojki individualna vzročna diagnoza največkrat težka ali po večini celo nemogoča. Govorimo le o stopnji verjetnosti, s katero trdimo, da ima človek, ki je bil izpostavljen določeni koncentraciji škodljive snovi določeno časovno obdobje (skupna izpostavljenost), določeno tveganje, da je bila bolezen pogojena pretežno zaradi določene izpostavljenosti neki snovi. V poklicni vzročnosti le redko govorimo o stoodstotni verjetnosti, da je bolezen poklicna.

Pri odkrivanju poklicnih vzročnih dejavnikov je nujno zelo dobro poznati delo, ki ga delavec opravlja, kamor sodi tudi poznavanje metod industrijske higijene oz. metod preučevanja izpostavljenosti. Ni dovolj, če rečemo, da je delavec varilec, ampak moramo npr. vedeti, po kateri metodi vari. Različne metode varjenja namreč ustvarjajo različne pline, različne kemične sestave in različno velike prašne delce. V takih razmerah je pomembno definirati snov, ki bolezen povzroči. Če pa hočemo določati povezavo med odmerkom in učinkom, je pomembno izmeriti jakost določenega dejavnika.

Ko določamo povzročitelja, hkrati merimo tudi druge sodelujoče možne povzročitelje, ki lahko učinek spremenijo, lahko delujejo kot »confunderji« ali »sinergisti«, npr. v topilnicah so delavci izpostavljeni formaldehidu in furanom, poleg tega pa še prahu peska in saj. Zato je pomembno definirati, čemu je bil pacient izpostavljen, koliko časa in kdaj. Izvedeti je treba tudi, katere razvade ima in ali so te kakor koli pripomogle k nastanku poklicne bolezni. Npr. pri delavcu, ki je izpostavljen azbestu, je verjetnost, da bo dobil raka na pljučih, približno štirikrat večja kot pri neizpostavljenem. Če pa je le kadilec, je ta verjetnost približno osemkrat večja kot pri nekadilcu. Če je kadilec izpostavljen hkrati še azbestu, je verjetnost, da bo zbolel za pljučnim rakom, več kot štiriinpetdesetkrat večja. Povzročitelji poklicnih bolezni so lahko tudi stranski

proizvodi ali mešanice, ki jih je treba šele odkriti, lahko so neergonomski pogoji delovnega mesta, stresna situacija, ki jo kot tako doživljajo le posamezniki ali celo večina delavcev.

## **OBRAVNAVA IN DIAGNOZA BOLNIKA S SUMOM, DA IMA POKLICNO BOLEZEN**

Obravnavana in diagnoza pri bolnikih z boleznijo, ki je povezana z njihovim delom, zahteva veliko več časa kot splošna obravnava bolnika. Pri tem bi morali paziti, da diagnoze ne postavimo prehitro, še preden preučimo vse podatke, saj ima lahko nepravilna diagnoza dolgoročne škodljive posledice za bolnika. Za postavitev pravilne diagnoze so pogosto potrebni pregled zdravstvene kartoteke bolnika, različna testiranja in druge diagnostične preiskave, pa tudi obisk zdravnika na delovnem mestu bolnika. Mnogi delavci le s težavo sprejmejo diagnozo. Četudi gre npr. za dedno motnjo in se bolezen pri bolniku pogosto prvič pojavi v odrasli dobi, jo lahko sprožijo dejavniki, povezani z delovnim mestom. Tudi poslabšanje bolezni pogosto povezujejo z delovnim mestom. Podobno velja za mnoge druge konstitucionalne bolezni.

Medicinska ekspertiza je ocena stopnje in vrednosti ohranjenih funkcij, ocena njihove uporabnosti, pogojev in načinov ter vpogleda v prognozo bolezni.

Oris pregleda delavcev zaradi poklicne bolezni:

1. anamneza,
2. opis del in nalog na delovnem mestu,
3. sedanje zdravljenje,
4. sedanje težave,
5. zdravstvena anamneza,
6. družinska anamneza,
7. socialna anamneza,
8. osebni podatki,
9. pregled zdravstvene kartoteke,
10. fizikalni status,
11. diagnoza,
12. utemeljitev diagnoze,
13. razprava,
14. stanje glede ne/sposobnosti za delo,
15. dejavniki nesposobnosti za delo:
  - subjektivni,
  - objektivni,
16. določitev odstotka vzročne povezanosti,

17. zdravstvena oskrba v prihodnje,
18. poklicna rehabilitacija:
  - omejitev dela.

## **Poškodbe v anamnezi in sedanje težave**

Pomembno je natančno ugotoviti, katero anatomsko področje je bilo prvič prizadeto. Datum prvega pojava bolezni je pomemben, saj lahko sprememba ergonomskih značilnosti delovnega mesta in stik z novimi snovmi, ali celo večji ali močnejši stik s snovmi, ki jih je sicer bolnik lahko brez težav uporabljal že dlje časa pred tem, povzroči izbruh bolezni. Če pride v času, ko je oseba odsotna z dela, do izboljšanja, po vrnitvi na (isto) delovno mesto pa se stanje vedno poslabša, skoraj vedno ugotovimo povezavo bolezni z delovnim mestom. Tudi zdravila, ki se dobijo brez recepta, in domača zdravila pogosto vsebujejo kontaktne alergene, ki so včasih lahko edini vzrok bolnikovih težav.

## **Delovna anamneza**

Bolnikov opis del in nalog na delovnem mestu je pogosto natančnejši in točnejši kot uradni naziv delovnega mesta. Niso redki primeri, ko je bolnik določeno delo opravljal dlje časa še pred pojavom bolezni. To nakazuje na morebitno uvedbo oz. pojav novega proizvodnega postopka ali novih snovi, bodisi na delovnem mestu bolnika, ali pa na bolnikovem domu. Opišemo tudi čas nastanka prvih sprememb, morebitno obolevnost sodelavcev, potek bolezni ob morebitni spremembi delovnega mesta, podatke o honorarni zaposlitvi ter povezanosti lokacije žarišč bolezni in obremenitev na delu. Zahteva se opis snovi, s katerimi je oboleli v kontaktu med procesom proizvodnje (varnostni list, ki vsebuje podatke o istovetnosti nevarne snovi, fizikalnih lastnostih, stopnji nevarnosti požara in eksplozije, nevarnosti za zdravje, reaktivnosti, ekološke nevarnosti, postopke pri razlivanju, raztresanju ali uhajanju snovi, podatke o posebnih varstvenih ukrepih, načinu skladiščenja in označevanja ter transporta), ob podatku, ali gre za stalen ali občasen (opredelitev) kontakt.

Opisi del in nalog, ki jih imajo podjetja ter so bili prvotno namenjeni nagrajevanju delav-

cev, vsebujejo podatke o telesnih, duševnih in socialnih pogojih dela, vendar so s tega vidika kakovostno in količinsko presplošni, očita mo pa jim lahko tudi nezadostno strokovnost. Podjetja pogosto razpolagajo tudi z merjenimi podatki o delovnem okolju, ki so sicer zelo natančni, niso pa vselej reprezentativni (spremenljivost delovnih razmer, meritve le ene lokacije celovitega delovnega mesta, krajši in ne polni delovni čas ipd.). Seveda pa nas konec koncev zanima predvsem človekovo delovanje, pa tudi skladnost z obstoječimi predpisi.

Bistveno več podatkov nam prav gotovo da preiskava delovnega mesta, ki nam v smislu diagnoze delovnega mesta pove kaj, kje, v kakšnih pogojih, s čim in kako delavec dela, kakšne obremenitve pri tem nastajajo, kate-re telesne in duševne lastnosti in zmogljivo-sti so potrebne pri tem ter kakšna je stopnja zdravstvene ogroženosti in tveganja za poš-kodbe.

Nevarnost je okoliščina ali stanje, ki lahko ogrozi ali poškoduje delavca oz. okvari njego-vo zdravje.

Tveganje je verjetnost, velika ali majhna, da nevarnost povzroči poškodbo ali zdravstveno okvaro (možne poškodbe ali bolezni).

Tveganje, povezano s posebno situacijo ali tehničnim procesom, izhaja iz kombinacije:

- verjetnosti, da pride do poškodbe ali zdravstvene okvare; ta je povezana s pogostostjo dostopa ali časom prisotnosti oseb v nevarnem delovnem okolju (izpostavljenost nevarnosti), in
- najvišje predvidljive škode; merilo za ško-do na človeku je lahko resnost poškodbe ali zdravstvene okvare (število izgubljenih delovnih dni), ki variira kot funkcija več deloma predvidljivih spremenljivk.

Ocenjevanje tveganja je sistematično beleže-nje in proučevanje vseh dejavnikov delovnega procesa z namenom ugotoviti možne vzroke za nastanek poškodb pri delu, poklicnih boleznih, bolezni v zvezi z delom ter škode in mož-nosti preprečevanja, odpravljanja in zmanjše-vanja tveganj.

Nadzorovanje tveganja pomeni, da se izvedejo vsi ukrepi, ki so mogoči, da delavec ali druga oseba ne bo utrpela poškodbe ali zdravstvene okvare.

Analiza varnosti je uporabno orodje, kate-rega namen je zlasti trojen:

- spoznavanje varnostnih razmer (skrbno raziskovanje, kaj je tisto, kar lahko ogrozi varnost in zdravje delavca),
- oblikovanje načrta ukrepanja (hierarhija – prednostni red ukrepov za dvig varnosti in zdravja pri delu) ter
- način monitoringa za trajno izboljševanje razmer.

Cilj ocene tveganja je zagotoviti, da nihče ne bo poškodovan oz. ne bo zbolel zaradi dela, ki ga opravlja, ali še širše, da bodo delavci opravljali svoje delo zdravi in zadovoljni.

Temelj novega koncepta varnosti in zdravja delavcev pri delu je ekonomika, podpora gospodarnemu poslovanju podjetij, konkurenčnosti in boniteti. Filozofija temelji na vzpostavitvi in poglobitvi motiviranosti za varnost in zdravje pri delu pri vseh zaposlenih. Pri nizki stopnji varnosti so stroški zaradi nezgod in zdravstvenih okvar visoki, z naraščajočo skrbjo za varnost pa padajo. Novo je, da stroški za motivacijo in večanje »kulture varnosti« tudi od začetnih velikih stroškov z nadaljnjo skrbjo za varnost in zdravje padajo. Torej ne nastane minimum kot ekonomski kompromis med stroški zaradi nevarnosti in tistimi za varnost, ampak oboji z rastjo oza-veščeniosti vseh v podjetju upadajo.

Analiza varnosti oz. tveganja, ki zagotavlja trajni napredek, je orodje za čim bolj učinkovito ukrepanje, za ukrepanje ravno v pravi smeri in orodje za presojo učinkovitosti izvedenih ukrepov. Pri tem ukrepanje zajame tri enakovredne podpore varnosti in zdravja, ki so:

- tehnika (+ nevarne snovi): verjetnost nezgod ali zdravstvenih okvar zaradi odpovedi ali nezadostne varnosti tehnike (naprav, priprav, okolja),
- človek (delavec): verjetnost nezgod ali zdravstvenih okvar zaradi napačnega ravnanja uporabnikov, upravljavcev tehnike ter nezgod in okvar, ki jim botrujejo napačno razpoznavanje nevarnosti in stanja ali napačen odziv, neznanje, neusposobljenost, lahkomiselnost, nepazljivost ipd., in
- organizacija: verjetnost nezgod ali zdravstvenih okvar zaradi slabe organizacije dela, neprilagojenosti zahtev in obremenitev zmognostim delavca, neuskladenosti prenosa informacij in materiala, obremenjevanja ljudi, za katere to ni potrebno, ipd.



Do odkrivanja tveganja pridemo s:

- a) sodelovanjem z delavci oz. posvetovanji z njimi, s soočanji z njihovimi pogledi na morebitna tveganja in njihove škodljive učinke;
- b) sistematičnim preverjanjem vseh dejavnikov, ki sestavljajo dejavnost:
  - spremljanje, kaj se dejansko dogaja na delovnem mestu oz. med delovnim procesom (v praksi se lahko delo razlikuje od tega, kar je določeno v navodilih). Delovne razmere, ki bi jih morali obravnavati, so med drugim: nove instalacije, prevzem in distribucija, običajne dejavnosti, vzdrževanje in čiščenje;
  - obravnavanje nerutinskih in nestalnih dejavnosti (npr. vzdrževanje, natovarjanje in raztovarjanje, zbiranje vzorcev, spremembe v proizvodnem ciklu);
  - upoštevanje nenačrtovanih, a predvidljivih dogodkov, kot so npr. motnje delovnega procesa;
- c) seznanjanjem z dejavniki dela, ki lahko povzročijo škodo (tveganja), in osredotočanjem na tiste, ki imajo zaradi značilnosti delovne dejavnosti večjo možnost pojava.

Namen ocenjevanja tveganja vključuje preprečevanje le-tega na delovnem mestu, kar naj bi bil vedno tudi cilj, čeprav v praksi ni vedno uresničljiv. Kadar tveganja ni mogoče popolnoma odstraniti, bi bilo treba njegov obseg vsaj zmanjšati in preostanek nadzorovati.

Ocenjevanje tveganja bi moralo biti zasnovano in izpeljano na način, da bi bilo v pomoč tako delodajalcem kot delavcem, ki opravljajo svoje delo v prostoru, kjer se ocenjevanje izvaja.

Pri vsakem ocenjevanju in odpravljanju tveganja oz. izvajanju kontrolnih ukrepov na podlagi njegovih spoznanj je bistveno, da tveganja ne predstavljamo. To pomeni, da z rešitvijo enega problema ne smemo povzročiti drugega.

Ravno tako je pomembno, da se tveganje ne prenaša navzven; npr. pri odvajanju škodljivih snovi s prezačevanjem na način, da bi odvod teh snovi pomenil tveganje za drugo delovno mesto oz. območje, kjer se nahajajo ljudje.

Cilj ocene tveganja je s čim manjšimi sredstvi odpraviti preostale nevarnosti ali jih

zmanjšati na najmanjšo možno mero. Ocena je tudi trajni proces za dvig ravni varnosti in varnostne kulture v podjetju, zato jo je treba posodablјati in ukrepe preveriti in spremeniti, če se pokaže, da je to potrebno in mogoče.

Ocena tveganja nikakor ni le izpolnjevanje predpisane formalnosti, še manj pa dodatna možnost trženja oz. zaslužkarstva izvajalcev na račun nevesčih delodajalcev, kot jo nekateri preradi razumejo.

Ne glede na vrsto postopka ocene tveganja, vsebujejo vsi postopki praviloma naslednje značilne korake:

- opredelitev področja ocene,
- seznam delavcev, njihove značilnosti in opravila,
- sistematični pregled in označbo možnih nevarnosti in ogroženosti, ki temelji na: podatkih o dosedanjih poškodbah, zdravstvenih okvarah, poklicnih boleznih, invalidnosti, zmanjšani delovni zmožnosti ipd., podatkih o nevarnostih in škodljivostih pri podobnih delovnih in proizvodnih postopkih,
- kontrolnik (opomnik) ali seznam nevarnosti in škodljivosti,
- opredelitev ugotovljenih nevarnosti in škodljivosti (tukaj se metode razlikujejo): po velikosti (kakovostni postopek) ali po skladnosti s predpisi (količinski postopek),
- izbira vrste ukrepov za odpravo oz. zmanjšanje nevarnosti in škodljivosti,
- določitev ukrepov: po vsebini, rokih in zadolžitvah za njihovo izvedbo,
- kontrola izvedbe in učinkovitosti izvedenih ukrepov ter
- načrt nadaljnjih aktivnosti za zvišanje ravni varnosti in zdravja pri delu.

## **Obisk v obratu**

Ugotavljanje pogojev dela v obratu je pomemben del študije primera bolnika s poklicno boleznijo, ki pa ga zdravniki pogosto zanemarijajo. Pri obisku naj se zdravnik ne bi osredotočil izključno na delovno mesto delavca, ampak na celoten obrat ali vsaj na celoten oddelek. Z izkušenim delavcem kot vodičem naj se zdravnik sprehodi med različnimi delovnimi mesti v obratu. Ugotavlja naj pojavnost bolezni v preteklosti, prisotnost inženirske kontrole (delovanje strokovne službe varstva pri delu, kontrole obremenitev, nevarnosti in škodljivi-

vosti pri delu, morebitne podatke ekološkega, biološkega in epidemiološkega monitoriranja), varstvene ukrepe (še posebno uporabo osebne varovalne opreme) in splošne značilnosti delovnega okolja v obratu, vključno s splošno temperaturo in relativno vlažnostjo. Varnostni listi morajo biti na razpolago delavcem, če pa ima obrat tudi oddelek za raziskave in razvoj, lahko zdravnik tudi tam dobi dodatne informacije. Pogovor z delavcem naj zdravnik opravi na samem in pri tem delavcu da možnost, da se odprto pogovori o delovnih pogojih, svojem mnenju o odnosu vodstva obrata do tega problema itn. Pripravi naj tudi natančno pisno poročilo o obisku.

### **Predhodna zaposlitev**

Pomembne so tudi značilnosti predhodne zaposlitve bolnika in morebitne obolevnosti ter predhodna izpostavljenost delovnemu okolju, ki bi lahko predstavljalo tveganje za delavčevo zdravje. Pomembno vprašanje je, ali je bila tudi na predhodnih delovnih mestih opravljena ocena tveganja in ali so delovna mesta ovrednotena kot zdravju škodljiva in zakaj, ali je delovno mesto primerno za ženske, noseče delavke, ženske, ki dojijo, ali je primerno za kronične bolnike s prizadetimi organi (živčevje, čutila, obtočila, gibala, dihalna, koža), ali je primerno za invalide, mlade ali starejše delavce.

### **Dejavnosti v prostem času**

Štirideseturni delovnik zajema le približno eno tretjino tedna, zato je v preostalem času še vedno precej priložnosti za številne obremenitve, škodljivosti in tveganja oz. za stik s snovjo ali energijami, ki bi lahko povzročile težave pri bolniku: drugo honorarno delo, konjički, delo v hiši in na vrtu ipd. Posebno pomemben podatek je, kako so se morebitne težave spreminjale v času izven izpostavljenosti (letni dopust, vikend, bolniški dopust), ob zdravljenju in brez njega (ponovitev sprememb v odvisnosti od izpostavljenosti).

### **Pretekla zdravstvena anamneza**

Zelo pomembna je pretekla osebna anamneza. Npr. – četudi ima 15–20% splošne populacije v družinski ali osebni anamnezi atopično bolezen, to pogosto spregledajo kot morebiten

vzrok ponavljajočega se dermatitisa, še posebno pri frizerkah, gostinskem osebju, medicinskem in zobozdravstvenem osebju, pri servisnih avtomobilih in tovornjakov ipd. Celo pri osebju, ki imajo le blago atopijo, se lahko pojavi hud poklicni dermatitis rok v času prve zaposlitve na tem delovnem mestu, in sicer po večkratnem stiku z dražljivimi snovmi. Tudi luskavico lahko poslabšajo mehanične poškodbe kože, še posebno ponavljajoče se močno trenje in pritisk na roke.

### **Družinska anamneza**

Prav tako nam dragocene podatke lahko da družinska anamneza. Zanimajo nas družinsko pogojena obolenja kot npr. sladkorna bolezen, rak, zvišan krvni tlak, duševne bolezni, živčno mišične bolezni, epilepsija, dedno pogojena naglušnost in druge.

### **Navade**

Pri jemanju anamneze je treba bolnika povprašati tudi o navadah oz. razvadah: kajenje, pitje alkoholnih pijač, jemanje psihoaktivnih snovi, uživanju kave, pa tudi o rednosti dnevne prehrane, prehrane med delom in telesne aktivnosti.

### **Pregled po sistemih**

Ker je za učinkovito in varno opravljanje dela potrebno usklajeno delovanje človeka kot celote, moramo za potrebe ocenjevanja delovne zmožnosti pri oceni zmogljivosti bolnika ločiti vsaj dve ravni.

Prva raven predstavlja oceno funkcijske sposobnosti organa oz. organskega sistema, tako kot jo omogočajo klinično razpoložljive in strokovno utemeljene metode in tehnike, skladno z bolezenskim stanjem in obsega:

- primeren opis zdravstvenega stanja z izvidom kliničnega pregleda, rezultate opravljenih funkcijskih testov in preizkusov, primerjane z veljavnimi standardi/normativi, ki lahko prispevajo k objektivnosti funkcijske sposobnosti bolnika in/ali potrdijo trajno morfološko okvaro;
- ob simptomih in znakih, za katere ni na razpolago dovolj standardiziranih metod in tehnik merjenja (npr. strah, bolečina, zadihanost, utrujenost, nemir), je dragoceno podrobnejše mnenje specialista klinika o tem,

- v kolikšnem obsegu so povezani z bolezenskimi spremembami posameznega organa, organskega sistema oz. organizma v celoti ter drugimi lastnostmi bolnika (npr. spol, starost, prisotnost drugih bolezni in z njimi povezano jemanje določenih zdravil);
- prognostično oceno zdravstvenega stanja bolnika (kratkoročna oz. dolgoročna, če je mogoče) glede na osnovno bolezen. Z njo je povezana ocena stopnje ogroženosti (z vidika vitalne ogroženosti, z vidika lastne in varnosti drugih), npr. možnost nenadnih motenj zavesti, vključno s sprožilnimi dejavniki;
  - za vključevanje v delo in delovno okolje je lahko pomembna ocena možnih stranskih učinkov in postopkov zdravljenja – kako se kažejo (lokalno, sistemsko), koliko časa lahko trajajo (prehodni, trajni);
  - neredko je potrebna objektivna in podrobnejša ocena posebnih potreb in odvisnosti, npr. od določenih tehničnih pripomočkov, posebne potrebe pri prehranjevanju, potrebna pomoč druge osebe.

Vendar pa vsi ti podatki praviloma ne zadoščajo za oceno določene delovne zmožnosti. Druga raven ocenjevanja posega na vsa področja človekovega delovanja, ki so lahko pomembna za delo. Upošteva funkcijsko zmogljivost vseh organskih sistemov in njihov pomen pri izvedbi enostavnih in sestavljenih aktivnosti, ki jih zahteva delo.

Ocenjevanje na tej ravni praviloma presega delo in znanje specialista posamezne stroke. Opravi ga lahko interdisciplinarna skupina, ki naj bi jo vodil specialist medicine dela, kot npr. skupina za poklicno rehabilitacijo. Mogoče je tudi, da izbrani osebni zdravnik pridobi ocene ustreznih strokovnjakov, vključno z mnenjem specialista medicine dela.

Ta stopnja lahko obsega:

- oceno splošne telesne vzdržljivosti: pomembna je za oceno opravljanja dela kot tudi za uresničevanje rekreativno-rehabilitacijskega in socialnega življenja, za določanje dolžine delovnega časa – dolgotrajni napori naj ne bi presegli 30–40% obremenitve, ki jo je oseba vzdržala med testom brez pojava bolezenskih simptomov in znakov –, za oceno pojava povečane utrudljivosti (v kolikšni meri je pogojena psihično) in z njo povezane sposobnosti za delo v izmenah ipd.;

- oceno gibalne sposobnosti: pomembna je izvedba in vzdržljivost za trajanje in ponavljanje vseh enostavnih in sestavljenih telesnih aktivnosti, pri katerih sodelujejo trup, zgornja in spodnja uda, obvladovanje prehodov oz. menjavanje telesnih položajev; ta ocena ugotavlja tudi, ali gibalna sposobnost zadošča za uporabo osebnih in javnih prevoznih sredstev itd.;
- oceno sposobnosti vida, sluha, ravnotežja;
- oceno sposobnosti sporazumevanja: govorno sporazumevanje je lahko prizadeto na ravni razumevanja govora, izražanja ali sluha;
- oceno možganskih funkcij: preiskave posegajo na področje ocene višjih psihičnih funkcij – lahko so motnje klinično slabo zaznavne, nanje kažejo le heteroanamnestični podatki, vplivajo pa na ponovno vrnitev na delo ipd.;
- oceno psihičnega stanja: pomembna je pravočasna zaznava različnih strahov, tesnobe, spremenljivega razpoloženja, slabe vključenosti v socialno okolje, pomembna je ocena stopnje resnosti motenega spanja ipd.;
- oceno motivacije, osebnostne zrelosti in stališč: za vračanje na delo so to pomembne lastnosti, ne more jih jasno in pravilno opredeliti zdravnik, ki osebe ne pozna dobro oz. je sploh ne pozna iz časa pred zbolelostjo; posebno za presojo motivacije je pomembno sodelovanje izbranega osebnega zdravnika.

Seveda ni pri vsakem bolniku potrebna ocena vseh navedenih zmogljivosti in sposobnosti.

## Pregled zdravstvene kartoteke

Čeprav je zdravstvena kartoteka pogosto zelo obsežna, jo je treba temeljito pregledati, da z dobljenimi podatki dopolnimo anamnezo, ki jo je podal bolnik.

## Fizikalni pregled

Pregled naj ne bo omejen le na prizadeti del telesa, saj lahko prisotnost sprememb na drugem predelu spremeni začetni klinični vtis zdravnika.

## Posebne preiskave

Specifičen biološki monitoring, v katerem spremljamo prisotnost vpletene snovi ali njenih presnovkov v biološkem materialu človeka.

## Diagnoza

Vpišemo specifično diagnozo in mnenje glede povezave bolezni z delovnim mestom.

## Začasna in stalna nesposobnost za delo

Vpišemo in opišemo stanje začasne ali stalne nezmožnosti za delo (invalidnosti).

V začetku vsake bolezni ali poškodbe, torej v akutni ali subakutni fazi, se moramo odločiti o sposobnosti za delo obolelega. V tem primeru gre za začasno nezmožnost za delo. Ocenjujemo trenutno zdravstveno stanje delavca, ki je prizadeto zaradi bolezni ali poškodbe, oz. sposobnost delavca, da pri določenem zdravstvenem stanju opravlja svoje delo v tem trenutku.

Absolutna začasna nezmožnost za delo ni odvisna od delovnega mesta, del in nalog, ki jih delavec opravlja. Nezmožnost je absolutna, in to ne samo za določeno, ampak za katero koli delo, ne glede na spol, starost ali poklic. V tej fazi bolezni je začasna nezmožnost za delo medicinsko opravičena in nujna ter se šteje za integralni del zdravljenja in medicinske rehabilitacije. V fazi rekonvalescence je zelo težko odločiti o prekinitvi začasne nezmožnosti za delo, saj obstaja relativna začasna nezmožnost za delo. O času prenehanja le-te bo odločal poklic, delovno mesto, spol, oddaljenost delovnega mesta od stanovanja ipd.

## Permanentno ali stacionarno stanje bolezni

Ko bolezen doseže plato in ne pričakujemo nadaljnega izboljšanja, vpišemo permanentno ali stacionarno (P ali S) stanje bolezni. To še ne pomeni, da zdravljenja ne bomo nadaljevali, če pride do ponovnega izbruha in poslabšanja znakov bolezni.

## Objektivne ugotovitve

Tu podamo kratek pregled objektivnega izvida (opis dejanskega trenutnega stanja, ki nam bo pri spremljanju obolenja prikazal dinamiko oz. potek, razširjenost oz. rešitev ali ponovitev).

## Subjektivne ugotovitve

Podamo pregled težav, ki jih navaja bolnik, in opis prizadetosti oz. zmanjšanja sposobnosti

(tu mislimo na bolnikove subjektivne težave, ki jih ima zaradi bolezni same, zaradi ocene zdravstvenega stanja oz. sposobnosti za delo).

## Omejitev dela

Vpišemo morebitno omejitev dela, ki jo svetujemo za bolnika. Bolnik je lahko zmožen za svoje (z določenimi omejitvami oz. opozorili) ali pa za drugo (preostali sposobnosti za delo primerno) delo.

O zmanjšanju delovne zmožnosti govorimo, če zavarovanec ne more več s polnim delovnim časom in normalnim delovnim učinkom opravljati dela na delovnem mestu, na katero je trajno razporejen. O njej govorimo tudi v tistih primerih, ko zavarovanec še vedno lahko dela na istem delovnem mestu kot pred nastankom invalidnosti, vendar z določenimi omejitvami. Preostala delovna zmožnost pomeni, da zavarovanec, pri katerem je nastalo zmanjšanje delovne zmožnosti, glede na svoje zdravstveno stanje še lahko opravlja »svoje« ali drugo »ustrezno delo« vsaj polovico delovnega časa ali da lahko opravlja »drugo ustrezno delo« s polnim delovnim časom, bodisi po predhodni poklicni rehabilitaciji ali brez nje. O izgubi delovne zmožnosti govorimo, če zavarovanec ni več zmožen za nobeno delo niti s polovičnim delovnim časom. »Svoje delo« je delo na tistem delovnem mestu, na katerega je bil zavarovanec trajno razporejen pred nastankom invalidnosti in po katerem se ocenjuje invalidnost. »Drugo ustrezno delo« pa je delo na delovnem mestu, na katerem je zavarovanec, pri katerem se je delovna zmožnost zmanjšala, glede na zdravstveno stanje še zmožen delati najmanj polovico polnega delovnega časa.

## Izguba sposobnosti glede na stanje pred boleznijo

Za namen ocene invalidnosti (nesposobnosti za delo) opišemo vsakršno izgubo sposobnosti za delo glede na stanje pred boleznijo, kar se na primer lahko zgodi pri kontaktni alergiji.

## Vzročna povezava z delovnim mestom

Če je kateri koli vidik bolezni oz. zmanjšanja sposobnosti povezan s predhodno zaposlitvijo ali predhodno obstoječo boleznijo, to navedemo na tem mestu.

## Medicinsko zdravljenje v prihodnje

Podamo oceno načina in trajanja medicinskega zdravljenja v prihodnje (prognoza obolenja oz. opredelitev končnosti dogajanja, kar se prav tako zahteva pri predstavitvi na invalidski komisiji oz. pri svetovanju poklicne rehabilitacije).

## Poklicna rehabilitacija

Ko bolezen preide v permanentno ali stacionarno fazo, je treba pri bolniku razmisliti o poklicni rehabilitaciji. Pomembno je, da zdravnik sodeluje v tem postopku s svetovanjem osebu za poklicno rehabilitacijo glede izbire ustreznih nadomestnih delovnih mest za invalidne oz. delovno nesposobne delavce.

Poklicna rehabilitacija je tisti del kompleksne rehabilitacije, ki pomaga obravnavanim osebam razrešiti težave, povezane z njihovim poklicem/delovnim uveljavljanjem.

Poklicno rehabilitacijo opredeljujejo aktivnosti in ukrepi, katerih cilj je omogočiti invalidu, da si zagotovi in obdrži ustrezno zaposlitev ter v njej napreduje, kot del njegove (ponovne) vključitve v družbo, izenačeno z zdravimi osebami. Za uresničitev tega cilja upošteva načelo potrebne skladnosti med izvedbeno zmogljivostjo osebe in zahtevami dela, vsebinsko pa to skladje vzpostavlja tako, da skuša izkoristiti možnosti razvijanja in preoblikovanja lastnosti osebe kakor tudi dela in delovnega okolja.

Prekvalifikacija je malo ožji pojem kompleksne rehabilitacije in obsega del poklicne rehabilitacije.

V invalidskem zavarovanju in preventivi invalidnosti je pomembna preventivna dejavnost, ki v sebi združuje aktivnosti poklicne opredelitve, odgovarjajoče daljše ali krajše, praktične ali teoretične izobrazbe in izbranega, v naprej potrjenega zaposlovanja (prilagajanje invalida na novo ali adaptirano delovno mesto – poudarek na izobraževanju).

Med medicinsko rehabilitacijo se lahko pokaže, da je prišlo do posledic bolezni ali poškodbe, ki se ne popravljajo in ki ne dopuščajo vrnitve na prejšnje delo, in se zato začasna poklicna nesposobnost za delo spremeni v trajno poklicno nezmožnost – invalidnost. To je trenutek, ko se izbrani zdravnik odloči, da svojega varovanca pošlje na invalidsko komisijo, ki daje mnenje o trajni poklicni nezmožnosti.

## Specifični biološki monitoring

### Dodatni diagnostični testi

Če sklepamo, da gre za kontaktno urtikarijo, so včasih potrebni glivični, bakterijski in virusni brisi ter kulture, biopsija in vbodno testiranje (angl. *prick test*).

## ZAČETNI KLINIČNI PRISTOP K RAZPOZNAVANJU BOLEZNI, POVZROČENIH Z DELOVNO IZPOSTAVITVIJO

1. Hitri vprašalnik pri razpoznavanju poklicnih bolezni

### Glavni simptomi in zgodovina sedanje bolezni:

- S kakšnim delom se ukvarjate?
- Ali menite, da so vaše zdravstvene težave povezane z vašim delom?
- Ali se simptomi poslabšajo ali izboljšajo, ko ste v službi oz. doma?

### Pregled obremenitev, škodljivosti in tveganj delovnega okolja:

- Ali ste bili oz. ste sedaj izpostavljeni prahu, plinom, aerosolom, kemikalijam, sevanju, hrupu ...?

2. Podrobnejša vprašanja glede na začetni sum, da obstaja poklicna bolezen

### Vprašalnik, ki ga izpolni pacient sam:

- kronološki seznam zaposlitve,
- vprašanja o izpostavitvah.

### Pregled izpostavljenosti glede na vprašalnik:

- natančen opis sedanje zaposlitve:
- naziv delovnega mesta, panoge ... (kaj se proizvaja),
- leto začetka in konca zaposlitve (če ni zaposlen),
- opis dela – posebno tistih delov, za katere pacienti menijo, da so nevarni (opis delovnih postopkov, postopkov čiščenja),
- delovni čas,
- trenutna izpostavljenost fizikalnim, kemijskim, biološkim in psihološkim nevarnostim ter obremenitvam,
- kakšno je ravnanje z nevarnimi snovmi, kako je urejeno tehnično varstvo (ventilacija ...),
- uporaba osebne varovalne opreme,

- spremembe načina (ali količine) dela, uvedba novih materialov;
- pregled kronološkega seznama zaposlitvev in z njimi povezanih izpostavitvev.

**Raziskave povezav med delom in glavnimi simptomi:**

- klinična dejstva,
- podobne raziskave povezav,
- morebitne podobne težave pri drugih delavcih.

**Domače okolje:**

- potencialne izpostavitve doma (stavba: starost, gretje, izolacija, voda, plini, barve),
- hobiji,
- popoldansko delo (uporaba različnih kemičnih substanc, pesticidov ...),
- bivalno okolje, onesnaženo zaradi bližnje industrije, odlagališča ...,
- prenos nevarnosti iz delovnega okolja (z obleko ...).

**Vprašalnik o izpostavljenosti**

Datum rojstva: \_\_\_\_\_ Spol: M Ž

**1. Ali ste pri sedANJI zaposlitvi izpostavljeni čemu od spodaj naštetega?**

kovine	Ne	Da
prah ali vlakna	Ne	Da
kemikalije	Ne	Da
pare	Ne	Da
sevanje	Ne	Da
hrup, vibracije	Ne	Da
ekstremna vročina ali mraz	Ne	Da
biološki agensi	Ne	Da

**2. Ali ste bili v preteklosti izpostavljeni čemu od zgoraj naštetega?**

Ne Da

**3. Ali je kateri od članov gospodinjstva v stiku s kovinami, prahom, vlakni, kemikalijami, parami, sevanjem ali biološkimi agensi?**

Ne Da

Če ste na katero koli vprašanje zgoraj odgovorili z »Da«, opišite svojo izpostavljenost podrobneje – kako ste bili izpostavljeni, čemu ste bili izpostavljeni. Če potrebujete več prostora za odgovor, prosimo, uporabite dodaten list papirja.

**4. Ali poznate imena kovin, prahu, vlaken, kemikalij, par ali sevanja, ki ste jim (bili) izpostavljeni?**

Ne Da – naštejete:

**5. Ali so te snovi v stiku z vašo kožo ali oblačili?** Ne Da

**6. Ali delovna oblačila perete doma?** Ne Da

**7. Ali se v službi tuširate?** Ne Da



- |  |  |    |
|--|--|----|
| <b>8.</b> Ali vonjate snovi, s katerimi delate?  | Ne   | Da |
| <b>9.</b> Ali uporabljate zaščitno opremo, kot so maske, rokavice, respirator, zaščito za sluh?  | Ne      Da      – naštejte zaščitno opremo, ki jo uporabljate: |    |
| <hr/>  |  |    |
| <b>10.</b> Ali so vam svetovali osebno varovalno opremo?   | Ne   | Da |
| <b>11.</b> Ali ste bili poučeni o uporabi osebne varovalne opreme?   | Ne   | Da |
| <b>12.</b> Ali si roke umivate z raztopili?  | Ne   | Da |
| <b>13.</b> Ali na delovnem mestu kadite?   | Ne   | Da |
| <b>14.</b> Ali na delovnem mestu jeste?  | Ne   | Da |
| <b>15.</b> Ali ima kateri vaš sodelavec nenavadne simptome ali simptome, podobne vašim?  | Ne   | Da |
| <b>16.</b> Ali ima kateri vaš družinski član nenavadne simptome ali simptome, podobne vašim?   | Ne   | Da |
| <b>17.</b> Ali opazate spremembe v zdravju svojih domačih živali?  | Ne   | Da |
| <b>18.</b> Ali kakšne določene dejavnosti poslabšajo vaše simptome?  | Ne   | Da |
| <b>19.</b> Ali se vaši simptomi izboljšajo ali poslabšajo na delovnem mestu?   |  |    |
| V domačem okolju?  | Ne   | Da |
| Med vikendi?   | Ne   | Da |
| Na dopustu?  | Ne   | Da |
| <b>20.</b> Ali se je v vaši službi v zadnjih mesecih kaj spremenilo (delovne naloge, delovni postopki, delo preko polnega delovnega časa)? | Ne   | Da |

Če ste na vprašanja od št. 15 do 20 odgovorili z »Da«, spodaj obrazložite:

**Poklicna anamneza**

Profil delovnega mesta Datum rojstva: \_\_\_\_\_ Spol: M Ž

Naslednja vprašanja se nanašajo na vašo zadnjo zaposlitev:

Naziv delovnega mesta: \_\_\_\_\_

Vrsta industrije: \_\_\_\_\_

Ime delodajalca: \_\_\_\_\_

Datum začetka zaposlitve: \_\_\_\_\_

Ali še vedno delate na tem delovnem mestu? Da Ne

Če »Ne«, kdaj se je zaposlitev končala? \_\_\_\_\_

Opišite svoje delo: \_\_\_\_\_

---



---



---



---

V spodnjo tabelo vpišite vse svoje zaposlitve, vključno s kratkotrajnimi zaposlitvami, sezonskimi deli, zaposlitvami s krajšim delovnim časom in služenjem vojaškega roka.

Datum začetka in konca zaposlitve	Naziv in opis delovnega mesta	Izpostavljenosti*	Zaščitna oprema

\* Naštejte kemikalije, prah, vlakna, pare, sevanje, biološke agense (npr. plesni, virusi) in fizikalne agense (npr. ekstremno vročino, mraz, vibracije, hrup), ki ste jim bili izpostavljeni na tem delovnem mestu.

Ali ste kdaj na delovnem mestu ali v prostem času bili v stiku z naštetim preko vdihavanja, dotikanja in zaužitja (požiranja). Če »Da«, prosimo, označite kvadratek pred imenom.

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> kisline                 | <input type="checkbox"/> živo srebro           |
| <input type="checkbox"/> alkoholi (industrijski) | <input type="checkbox"/> metilen klorid        |
| <input type="checkbox"/> baze                    | <input type="checkbox"/> nikelj                |
| <input type="checkbox"/> amonijak                | <input type="checkbox"/> PBB-ji                |
| <input type="checkbox"/> arzen                   | <input type="checkbox"/> PCB-ji                |
| <input type="checkbox"/> azbest                  | <input type="checkbox"/> perkloroetilen        |
| <input type="checkbox"/> benzen                  | <input type="checkbox"/> pesticidi             |
| <input type="checkbox"/> berilij                 | <input type="checkbox"/> fenol                 |
| <input type="checkbox"/> kadmij                  | <input type="checkbox"/> fosgen                |
| <input type="checkbox"/> ogljikov tetraklorid    | <input type="checkbox"/> sevanje               |
| <input type="checkbox"/> klorirani naftaleni     | <input type="checkbox"/> peščen prah           |
| <input type="checkbox"/> kloroform               | <input type="checkbox"/> silicijev dioksid     |
| <input type="checkbox"/> kloropren               | <input type="checkbox"/> topila                |
| <input type="checkbox"/> kromati                 | <input type="checkbox"/> stiren                |
| <input type="checkbox"/> premogov prah           | <input type="checkbox"/> smukec (talk)         |
| <input type="checkbox"/> diklorobenzen           | <input type="checkbox"/> toluen                |
| <input type="checkbox"/> etilen dibromid         | <input type="checkbox"/> TDI ali MDI           |
| <input type="checkbox"/> etilen diklorid         | <input type="checkbox"/> trikloroetilen        |
| <input type="checkbox"/> steklena vlakna         | <input type="checkbox"/> trinitrotoluen        |
| <input type="checkbox"/> halotan                 | <input type="checkbox"/> vinilklorid           |
| <input type="checkbox"/> izocianati              | <input type="checkbox"/> hlapi pri varjenju    |
| <input type="checkbox"/> ketoni                  | <input type="checkbox"/> rentgenski žarki      |
| <input type="checkbox"/> svinec                  | <input type="checkbox"/> drugo (navedi): _____ |
| <input type="checkbox"/> mangan                  | _____  |

### Vprašalnik o poklicni izpostavljenosti

- |  |    |    |
|--|----|----|
| 1. Ali ste bili kdaj odsotni z dela več kot en dan zaradi bolezni, povezane z delom?                             | Ne | Da |
| 2. Ali so vam kdaj svetovali spremembo delovnega mesta ali delovnih nalog zaradi zdravstvenih težav ali poškodb? | Ne | Da |
| 3. Ali se je vaš delovni postopek v zadnjem času spremenil?  | Ne | Da |
| 4. Ali je na vašem delovnem mestu slabo prezračevanje?   | Ne | Da |

**Okoljska anamneza**

1. Ali stanujete poleg ali v bližini industrijskega obrata, poslovnih prostorov, odlagališča ali nestanovanjskega poslopja?	Ne	Da
2. Kaj od naslednjega imate doma? Prosimo, obkrožite.		
Klimatska naprava	Čistilec zraka	Centralno ogrevanje (plinsko ali oljno)
Plinska peč	Električna peč	Kamin
Peč na les	Vlažilec zraka	
3. Ali ste v zadnjem času kupili novo pohištvo ali parket, obnovili pohištvo ali prenavljali svoj dom?	Ne	Da
4. Ali ste v zadnjem času toplotno izolirali svoj dom?	Ne	Da
5. Ali za zaščito doma, vrta ali domačih živali uporabljate pesticide ali herbicide (uničevalce mrčesa in plevela; pršila proti bolham in klopom, ovratnice, praške ali šampone)?	Ne	Da
6. Ali imate vi ali član vašega gospodinjstva hobi ali obrt?	Ne	Da
7. Ali sami popravljate svoj avto?	Ne	Da
8. Ali ste zaradi zdravstvenih težav kdaj zamenjali prebivališče?	Ne	Da
9. Ali pijete vodo iz zasebnega zajetja, mestnega (javnega) vodovoda ali ustekleničeno vodo? _____		
10. Katerega leta (približno) je bil zgrajen vaš dom? _____		

Če ste na katero od vprašanj odgovorili z »Da«, prosimo, obrazložite.

**LITERATURA**

1. Bilban M. Medicina dela. Ljubljana: ZVD Zavod za varstvo pri delu; 1998.
2. Fatur Videtič A, Šilc T. Ocenjevanje delovne zmožnosti. PIZ – IK II. stopnje. In: Simpozij Ocenjevanje delovne zmožnosti, invalidnosti in telesne okvare pri kardioloških bolnikih. Ljubljana: Klinični oddelek za kardiologijo KC Ljubljana, Združenje kardiologov Slovenije; 1998. p. 47–56.
3. Bilban M. Medicina dela za študente tehniške varnosti. Ljubljana: ZVD Zavod za varstvo pri delu; 2005.
4. Dodič FM. Ocena izpostavljenosti delavcev pri določanju poklicne bolezni in boleznih, povezane z delom. In: Bilban M, ed. Medicina dela za zdravnike družinske medicine. Ljubljana: Združenje za medicino dela, prometa in športa; 2002. p. 39–45.
5. Dodič FM. Poklicne bolezni. In: Bilban M, ed. Medicina dela za zdravnike družinske medicine. Ljubljana: Združenje za medicino dela, prometa in športa; 2002. p. 53–9.
6. Bilban M. Prva pomoč v delovnem okolju. Ljubljana: ZVD Zavod za varstvo pri delu; 2003.

7. Sušnik J. Ergonomska fiziologija. Radovljica: Didakta; 1992.
8. Valić F. Zdravstvena ekologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2001.
9. Šarić M, Žuškin E. Medicina rada i okoliša. Zagreb: Medicinska naklada; 2002.
10. Vidaković A. Osnovi medicine rada. Beograd: CIBIF MF Univerziteta u Beogradu; 2002.
11. La Dou J. Occupational & Environmental Medicine. Upper Saddle River: Prentice – Hall International Inc; 1997.
12. McCunney RJ. A Practical Approach to Occupational and Environmental Medicine. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.

Prispelo 16. 3. 2009

## Zmanjšanje vnosa energije s hrano zagotavlja klinično pomembno zmanjšanje telesne teže ne glede na sestavo diete

*The New England Journal of Medicine, februar 2009*

V strokovnih krogih, še bolj pa zunaj njih, potekajo številne razprave glede vrste diete, ki zagotavlja največje zmanjšanje telesne teže. Rezultati raziskav, ki so primerjale učinkovitost diet z različnimi vsebnostmi ogljikovih hidratov, beljakovin in maščob, so bili protislovní, le redke raziskave so sledile preiskovanec več kot 1 leto. Ključno vprašanje, ali posamezniki s prekomerno telesno težo dolgoročno shujšajo bolj ob dieti z značilnim razmerjem hranil, je tako v veliki meri ostalo neodgovorjeno. Raziskovalci iz bolnišnice *Brigham and Women's Hospital* in *Harvard Medical School* v Bostonu ter drugih središč v ZDA so zato zasnovali in izpeljali veliko raziskavo, ki je primerjala učinek diet s prevladujočo vsebnostjo treh glavnih hranil v obdobju 2 let. Odmevni rezultati so bili objavljeni v februarški številki revije *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med 2009; 360: 859-73).

V raziskavi je sodelovalo 811 večinoma belopoltnih preiskovancev (64% žensk), starih povprečno  $51 \pm 9$  let, s prekomerno telesno težo ali debelostjo in povprečno vrednostjo indeksa telesne mase  $33 \pm 4 \text{ kg/m}^2$  (približno tri četrtine več kot  $30 \text{ kg/m}^2$ ). Povprečen dnevni vnos energije s hrano je bil nekaj manj kot 2.000 kCal, od tega  $45 \pm 8\%$  v obliki ogljikovih hidratov,  $37 \pm 6\%$  v obliki maščob in  $18 \pm 3\%$  v obliki beljakovin. Preiskovance so po naključnostnem izboru razporedili v 4 skupine, ki naj bi 2 leti ob individualnem in skupinskem svetovanju uživale diete z majhno vsebnostjo maščob in povprečno vsebnostjo beljakovin (ciljni deleži vnosa energije z maščobami, beljakovinami in ogljikovimi hidrati 20%, 15% in 65%), majhno vsebnostjo maščob in veliko vsebnostjo beljakovin (20%, 25%, 55%), veliko vsebnostjo maščob in povprečno vsebnostjo beljakovin (40%, 15%, 45%)

oziroma veliko vsebnostjo maščob in veliko vsebnostjo beljakovin (40%, 25%, 35%). Vse diete so bile sestavljene iz podobnih živil in so bile v skladu s priporočili za preprečevanje bolezni srca in žilja, sestavljene pa so bile tako, da je bil posameznikov vnos energije s hrano za približno 750 kCal manjši od potrebnega glede na bazalno presnovo in stopnjo aktivnosti. Vsi preiskovanci so uživali manj kot 8% nasičenih maščob dnevno, vsaj 20 g vlaknin in največ 150 mg holesterola na 1.000 kCal dnevno.

V raziskavi je 2 leti vztrajalo 645 preiskovancev (80%). Po 6 mesecih so preiskovanci iz vseh skupin izgubili povprečno 6 kg oziroma povprečno 7% izhodiščne telesne teže; razlika med skupinami ob tem časovnem mejniku je bila manj kot 0,5 kg oziroma manj kot 0,5 cm obsega pasu. Telesna teža se je pričela ponovno povečevati po 12 mesecih. Ob zaključku sledenja po 2 letih raziskovalci niso ugotovili pomenljivih razlik v zmanjšanju telesne teže glede na izhodiščno vrednost med dietama s 15% in 25% beljakovin (povprečno 3,0 kg proti 3,6 kg), dietama z 20% maščob in 40% maščob (3,3 kg proti 3,3 kg) in dietama s 65% in 35% ogljikovih hidratov (2,9 kg proti 3,4 kg). Povprečno zmanjšanje telesne teže glede na izhodiščno vrednost je bilo pri preiskovancih, ki so zaključili raziskavo, 4 kg, ob tem je 14-15% preiskovancev izgubilo vsaj 10% izhodiščne telesne teže. Med skupinami ni bilo pomembnih razlik v ocenah občutkov sitosti in lakote, oceni zadovoljstva z dieto in udeležbi pri skupinskem svetovanju (ki je bila tesno povezana z zmanjšanjem telesne teže). Vse vrste diete so pomembno zmanjšale razširjenost in izraženost dejavnikov tveganja za bolezni srca in žilja in sladkorno bolezen tako po 6 mesecih kot po 2 letih sledenja.



## ACC 2009: radiofrekvenčna ablacija simpatičnega nitja v ledvičnih arterijah učinkovita in varna metoda za obvladovanje trdovratne arterijske hipertenzije

*American College of Cardiology, marec 2009*

Prevdraženaost simpatičnega živčevja ledvičnih arterij naj bi bila tesno povezana z nastankom in razvojem arterijske hipertenzije. Skupina raziskovalcev je pod okriljem univerze *Monash* v Melbournu (Avstralija) zato želela preučiti učinkovitost in varnost prekinitve simpatičnega oživčenja ledvičnih arterij na krvni tlak pri bolnikih s trdovratno arterijsko hipertenzijo. Izsledke je v imenu raziskovalcev na zasedanju 58. znanstvenega srečanja *American College of Cardiology*, namenjenemu predstavitvi kliničnih raziskav uporabe novih tehnologij, predstavil dr. Henry Krum z omenjene univerze. Sočasno jih je na spletni strani objavila tudi ugledna britanska revija *Lancet* (*Lancet* 2009; 373: doi: 10.1016/S0140-6736(09)60566-3).

V raziskavo so vključili 50 bolnikov s trdovratno arterijsko hipertenzijo (sistolčni tlak več kot 160 mmHg navkljub protirnemu zdravljenju, ki je vključevalo diuretik in še dve protihipertenzijski učinkovini). Petim bolnikom zaradi anatomskih posebnosti posega niso mogli opraviti, preostalim 45 bolnikom pa so s katetersko radiofrekvenčno ablacijo uničili simpatično nitje v obeh ledvičnih arterijah ter pri njih nato eno leto spremljali krvni tlak in morebitne zaplete zdravljenja.

Bolniki so bili v povprečju stari 58 let, slaba polovica (44 %) je bilo žensk, tretjina jih je imela sladkorno bolezen, petina pa koronarno bolezen srca. Bolnikom so pred posegom izmerili zelo visok povprečni krvni tlak (177/101 mmHg) navkljub zdravljenju z več (v povprečju 4) zdravili. Mesec dni po posegu je krvni tlak upadel za povprečno 14/10 mmHg, po enem letu pa so v povprečju beležili za 27/17 mmHg nižji krvni tlak. Hitrost glomerulne filtracije in srčni utrip se po posegu nista zmanjšala. Pri 5 bolnikih, ki jim zaradi anatomskih značilnosti posega niso mogli opraviti, se je krvni tlak v povprečju zvišal za 10 mmHg.

Dr. Krum je zaključil, da je radiofrekvenčna ablacija simpatičnega nitja v ledvičnih arterijah učinkovita in varna metoda za obvladovanje arterijske hipertenzije; učinki vztrajajo tudi leto dni po posegu, kar razblinja domneve, da se simpatično oživčenje sčasoma obnovi in povzroči vnovičen porast krvnega tlaka. Kljub temu bodo po njegovem potrebne obsežnejše kontrolirane raziskave o učinkovitosti in varnosti takšnih perkutanih posegov, preden jih bomo lahko z zanesljivostjo udejanjili v vsakdanji klinični praksi.

## ACC 2009: zvišana koncentracija trigliceridov v otroštvu napovednik bolezn srca in žilja v odrasli dobi

*American College of Cardiology, marec 2009*

Zvišana koncentracija trigliceridov v otroštvu je pomemben napovednik bolezn srca in žilja v četrtem in petem desetletju življenja, je

v predavanju v okviru izbora najboljšega prispevka mladega raziskovalca na 58. znanstvenem srečanju *American College of Cardiology*,

ki je letos potekala od 28. do 31. marca v Orlandu, povedal dr. Samrat Yeramaneni iz bolnišnice *Jewish Hospital* v Cincinnatiju (ZDA).

Dr. Yeramaneni in sodelavci so primerjali razširjenost dejavnikov tveganja v otroštvu in v odrasli dobi pri 19 preiskovancih s srčno-žilno boleznijo in 789 preiskovancih brez srčno-žilne bolezni v odrasli dobi. Vsem preiskovancem so v letih 1973–1976 kot šolarjem v šolskem okrožju Princeton v Cincinnatiju v okviru epidemiološke raziskave *Princeton Follow-up Study* odvzeli tudi vzorec krvi na tešče, preiskave pa so ponovili po 22–31 letih. Povprečna starost ob vstopu v raziskavo je bila  $12,3 \pm 3,3$  let, povprečna starost ob ponovnem pregledu pa  $38,5 \pm 3,8$  let.

Pri 19 preiskovancih so zabeležili skupaj 29 srčno-žilnih dogodkov, od tega 7 perkutanih revaskularizacijskih posegov, 1 koronarno premostitveno operacijo, 8 primerov srčnega infarkta, 11 revaskularizacijskih posegov na vratnih ali perifernih arterijah in 2 primera ishemične možganske kapi. Starost teh preiskovancev ob prvem dogodku je bila povprečno  $37,1 \pm 4,9$  let. Vrednost koncentracije trigli-

ceridov nad 95. percentilom (1,73 mmol/l) je imelo v otroštvu 7 od 19 preiskovancev, od katerih jih je imelo 6 zvišano koncentracijo trigliceridov (vsaj 1,70 mmol/l) tudi v odrasli dobi. Skupaj je imelo zvišano koncentracijo trigliceridov v odrasli dobi 13 od 19 preiskovancev (72%) s srčno-žilno boleznijo. V primerjavi s kontrolnimi preiskovanci so imeli ti preiskovanci v otroštvu pomenljivo višjo koncentracijo trigliceridov in večjo vrednost indeksa telesne mase, v odrasli dobi pa so bili pogosteje kadilci in so imeli pogosteje sladkorno bolezen.

Statistična analiza, v kateri so upoštevali vpliv starosti, spola in rase je pokazala, da je bila koncentracija trigliceridov v otroštvu statistično pomenljiv in neodvisen napovednik bolezni srca in žilja, saj se je verjetnost zanje z vsakim povečanjem vrednosti koncentracije trigliceridov za 1 enoto na logaritemski lestvici povečala za 5,35-krat (95 % razpon zaupanja 1,69–20,0). Neodvisen napovednik bolezni srca in žilja je bila tudi sladkorna bolezen tipa 2 v odrasli dobi.

## Pitje alkoholnih pijač ni povezano s pojavnostjo adenokarcinoma požiralnika?

*Gastroenterology, marec 2009*

Pitje alkoholnih pijač naj bi okrepilo simptome gastroezofagealnega refluksa, okvarjalo sluznico požiralnika in spodbujalo nastanek raka. Vendarle pa so bili izsledki dosedanjih raziskav glede povezave med pitjem alkoholnih pijač, gastroezofagealno refluksno boleznijo in adenokarcinomom požiralnika protislovnii. Tudi izsledki raziskovalcev iz več središč na Irskem, objavljeni v februarški številki revije *Gastroenterology* (Gastroenterology 2009; 136: 1104–5), glede tega niso dali dokončnega odgovora.

Raziskovalci so zbrali podatke o pitju alkoholnih pijač v starosti 21 let in v obdobju zadnjih 5 let pred pogovorom za 230 bolnikov z refluksnim vnetjem požiralnika, 224 bolnikov z Barrettovim požiralnikom, 227 bolnikov z adenokarcinomom požiralnika in 260 ustre-

nih kontrolnih preiskovancev. Statistična analiza, v kateri so upoštevali vpliv več zavajajočih dejavnikov, ni razkrila statistično pomenljive povezave med refluksnim vnetjem požiralnika, Barrettovim požiralnikom ali adenokarcinomom požiralnika in pitjem alkoholnih pijač v zadnjih 5 letih. Pitje vina je bilo celo povezano s statistično pomenljivo manjšo verjetnostjo za prisotnost refluksnega vnetja požiralnika (razmerje obetov 0,45; 95 % razpon zaupanja 0,27–0,75). Skupen vnos alkoholnih pijač v starosti 21 let je bil nasprotno povezan z večjo verjetnostjo za prisotnost refluksnega vnetja požiralnika (2,24; 1,35–3,74), povezava z Barrettovim požiralnikom (1,06; 0,63–1,79) in adenokarcinomom požiralnika (1,27; 0,77–2,10) pa tudi za vnos alkoholnih pijač v tej starosti ni imela statističnega pomena.

## ACC 2009: Tveganje za nenadno smrt med triatlonom približno 2-krat večje kot med maratonom

*American College of Cardiology, april 2009*

Tveganje za nenadno smrt med maratonom je razmeroma dobro opredeljeno in naj bi bilo približno 0,8 primera na 100.000 tekmovalcev. V zadnjih letih se, posebej v ZDA, tudi triatlon (plavanje, kolesarjenje in tek) vse bolj uveljavlja kot množičen vzdržljivostni šport. Dr. Kevin M. Harris iz *Minneapolis Heart Institute Foundation* pri bolnišnici *Abbott Northwestern Hospital* (Minneapolis, ZDA) je v predavanju zadnji dan 58. znanstvenega srečanja *American College of Cardiology* marca 2009 v Orlando (ki so ga iz gradiva za novinarje že pred tem povzeli mnogi mediji zunaj strokovne javnosti) predstavil izsledke raziskave, v kateri je s sodelavci analiziral primere usodnih dogodkov med 2846 uradnimi tekmovalci ameriške krovne organizacije *USA Triathlon* (vključno s slovitim *Ironmanom*), ki so potekala v obdobju od januarja 2006 do septembra 2008.

Tekmovalci se je udeležilo skupaj 922.810 tekmovalcev, od tega približno 60 % moških. Raziskovalci so podatke o primerih smrti zbrali s skrbnim pregledom številnih virov, vključno z lastnim registrom nenadnih smrti mladih športnikov, podatki zveze *USA Triathlon* in poizvedbami po spletnih iskalnikih. Odkrili

so 14 primerov nenadne smrti (11 moških in 3 ženske), povprečna starost umrlih je bila 43 let (razpon 28–55 let). Pojavnost nenadne smrti je bila pri moških več kot 2-krat večja (2 proti 0,8 primera na 100.000 tekmovalcev).

Med kratkim triatlonom (plavanje do 750 m) je prišlo do 6 primerov, med srednjim (plavanje 751–1500 m) oziroma dolgim triatlonom (plavanje več kot 1500 m) pa do 4 primerov nenadne smrti. Do 13 primerov je prišlo med plavanjem, do 1 primera (nezgodna smrt) pa med kolesarjenjem. Od 13 primerov nenadne smrti med plavanjem je bil neposredni vzrok v vseh primerih utopitev. Obdukcija je bila opravljena v 6 primerih in je pri 4 umrlih razkrila srčno-žilno bolezen: pri 1 dilatativno kardiomiopatijo, pri 3 pa možno hipertrofično kardiomiopatijo.

Dr. Harris je zaključil, da je tveganje za nenadno smrt med triatlonom približno 1,5 primera na 100.000 preiskovancev. Tveganje je tako po njegovi oceni statistično pomenljivo večje kot med maratonom tako glede na oceno Redelmeierja in Greenwalda iz leta 2007 (0,8 primera na 100.000 tekmovalcev) kot glede na oceno Roberta in Marona iz leta 2005 (0,45 na 100.000 tekmovalcev).

## EuroPrevent 2009: nočno kajenje označevalec močnejše odvisnosti in napovednik neuspeha pri opuščanju kajenja

*European Society of Cardiology, maj 2009*

Kadilci, ki se ponoči zbujaajo, da bi pokadili cigareto, so močnejše odvisni od nikotina in pogosteje neuspešni pri opuščanju kajenja, so na kongresu o preprečevanju bolezni srca in

žilja in rehabilitaciji *EuroPrevent 2009*, ki je letos potekal od 6. do 9. maja v Stockholmu, poročali grški raziskovalci iz Splošne bolnišnice v Verii. S plakatом so predstavili rezultate

raziskave, v kateri so skušali prepoznati dejavnike, povezane z nočnim kajenjem, in ovrednotiti pomen tega razmeroma pogostega vedenja za uspešnost opuščanja kajenja.

Proučili so podatke iz medicinske dokumentacije za 653 kadilcev, ki so bili obravnavani v svetovalnem centru omenjene bolnišnice. Vsi kadilci so v okviru obravnave odgovorili tudi na izčrpen vprašalnik o zdravstvenem stanju, vključno s vprašanji za oceno odvisnosti od nikotina. Preiskovance so sledili 6 mesecev po datumu, ki so ga med obravnavo določili kot dan, ko bodo opustili kajenje.

O nočnem kajenju je poročala polovica preiskovancev (325 oziroma 49,77%). Nočno kajenje je bilo v statistični analizi povezano z boleznimi, kot so koronarna bolezen srca,

kronična obstruktivna pljučna bolezen ali možganska kap, zdravljenjem zaradi depresije, pogostejšim zgodnjim jutranjim kajenjem, kajenjem več kot 30 cigaret dnevno, večjo vrednostjo ocene po Fagerstromu in slabšim družbenoekonomskim položajem. Šest mesecev po opustitvi kajenja je bila vzdržna še približno tretjina preiskovancev (215 oziroma 32,92%). Statistična analiza, v kateri so upoštevali medsebojen vpliv številnih dejavnikov, je pokazala, da je bilo nočno kajenje statistično pomenljivo in neodvisen napovednik neuspešne opustitve kajenja. Preiskovanci, ki so kadili ponoči, so tudi pričeli ponovno kaditi pomenljivo prej kot ostali (povprečno 42,5 dni proti 63,7 dni).

## **EuroPrevent 2009: program dodatne dnevne telesne aktivnosti že v 1 letu zmanjša razširjenost in izraženost dejavnikov tveganja pri osnovnošolcih**

*European Society of Cardiology, maj 2009*

Program dodatne dnevne telesne aktivnosti v šoli je izvedljiv in lahko zmanjša razširjenost in izraženost dejavnikov tveganja za bolezni srca in žilja že v starosti 11 let, je v predavanju na kongresu o preprečevanju bolezni srca in žilja in rehabilitaciji *EuroPrevent 2009*, ki je potekal v začetku maja 2009 v Stockholmu, povedala dr. Claudia Walther iz Centra za srce Univerze v Leipzigu. Dr. Waltherjeva je predstavila rezultate za prvo leto sledenja v randomizirani kontrolirani raziskavi, v kateri so 188 učencev iz treh osnovnih šol v Leipzigu, starih povprečno približno 11 let, razporedili bodisi v skupino z dodatnim dnevnim programom telesne aktivnosti bodisi v kontrolno skupino. Program dnevne telesne aktivnosti je obsegal nadzorovano telesno vadbo, ki je vključevala tudi vsaj 15 minut vzdržljivostne vadbe, kontrolna skupina pa je bila v okviru

šolskega programa telesno aktivna le med 2 urama športne vzgoje tedensko.

Med skupinama ni bilo razlik v izhodiščnih demografskih in antropometričnih značilnostih. Meritve po 1 letu izvajanja programa so pokazale, da se je delež otrok z debelostjo v skupini s programom dodatne telesne aktivnosti zmanjšal s 13 % na 9 %, v kontrolni skupini pa povečal z 11 % na 13 %. Dodatna telesna aktivnost je tudi povečala največji privzem kisika ( $VO_2\max$ ) za 29 % glede na izhodiščno vrednost, medtem ko je bilo to povečanje v kontrolni skupini 17 %. V skupini s programom dodatne telesne aktivnosti so glede na izhodiščne vrednosti v povprečju ugotovili pomenljivo zvišanje koncentracije HDL-holesterol, pomenljivo znižanje koncentracije trigliceridov in pomenljivo znižanje sistoličnega krvnega tlaka.

## Mikroalbuminurija povezana z večjo pojavnostjo venske tromboze in pljučne embolije

*The Journal of the American Medical Association, maj 2009*

Mikroalbuminurija (izločanje albuminov v seču 30–300 mg dnevno) je znan dejavnik tveganja za arterijske trombembolične dogodke. Nizozemski raziskovalci iz Univerzitetne bolnišnice v Groningenu so z analizo podatkov, zbranih v okviru raziskave PREVENT (angl. *Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease*), pokazali, da je povezana tudi z večjo pojavnostjo venske tromboze in pljučne embolije.

Prospektivna kohortna raziskava PREVENT poteka od leta 1997, k sodelovanju v njej so bili vabljeni vsi prebivalci Groningena, stari 28–75 let, je zapisano v poročilu v majski številki revije *The Journal of the American Medical Association* (JAMA 2009; 301: 1790–7). Skupaj 85.421 preiskovancev so po pošti poslali vprašalnik in stekleničko za vzorec jutranjega seča. Odzvalo se je 40.856 preiskovancev, od katerih jih je 8.592 s povečano koncentracijo albuminov v seču opravilo ambulantni presejalni pregled.

Do junija 2007 je prvi simptomatski in z objektivnimi merili potrjen venski trombembolični dogodek utrpelo 129 od 8.592 preiskovancev; v 57 % primerov je šlo za globoko vensko trombozo, v 34 % za pljučno embolijo in v 9 % za oboje. Povprečni čas sledenja do prvega dogodka je bil  $8,6 \pm 1,8$  let, kar je ustrezalo povprečni letni pojavnosti 0,14 % (95 % razpon zaupanja 0,11–0,19 %). V skupi-

nah z dnevnim izločanjem albuminov v seču manj kot 15 mg, 15–29 mg, 30–300 mg in več kot 300 mg so bile letne pojavnosti venskih trombemboličnih dogodkov 0,12 %, 0,20 %, 0,40 % in 0,56 %. Statistični izračun, v katerem so upoštevali vpliv starosti, raka, uporabe oralne kontracepcije in dejavnikov tveganja za aterosklerozo, je pokazal, da je bilo v primerjavi s preiskovanci z dnevnim izločanjem albuminov v seču manj kot 15 mg tveganje za pojav trombemboličnih dogodkov v skupinah z dnevnim izločanjem albuminov v seču 30–300 mg in več kot 300 mg za 2,20- oziroma 2,82-krat večje in da je bila razlika statistično pomenljiva. Tveganje je bilo pri preiskovancih z mikroalbuminurijo 2-krat večje kot pri preiskovancih z normoalbuminurijo (razmerje tveganj 2,00; 95 % razpon zaupanja 1,34–2,98).

Trombembolični dogodek bi po teh izračunih utrpel 1 od 388 posameznikov z mikroalbuminurijo letno, kar ob razmeroma veliki razširjenosti mikroalbuminurije v celotni populaciji (7,2 %) pomeni, da bi utegnila biti pomemben dejavnik tveganja. Za razliko od drugih dejavnikov tveganja za venske trombembolične dogodke, je mogoče na mikroalbuminurijo vplivati z zdravili, ki ne učinkujejo na strjevanje krvi. Učinek teh zdravil bi bilo po mnenju raziskovalcev umestno ovrednotiti v nadaljnjih raziskavah.

# Izpostavljenost majhnim uporabnim predmetom z logotipom vpliva na nagnjenje študentov medicine do blagovne znamke zdravila

*Archives of Internal Medicine, maj 2009*

Majhnim uporabnim predmetom z logotipom blagovne znamke, kot so kemični svinčniki ali beležke, v razpravah o vplivu farmacevtske industrije na zdravnike pripisujejo razmero-ma majhen pomen. Raziskovalci z *University of Pennsylvania* v Philadelphiji in drugih središč v ZDA so izpeljali randomizirano kontrolirano raziskavo, v kateri so ocenili vpliv izpostavljenosti takim predmetom z logotipom zdravila za zniževanje koncentracije krvnih maščob v skupini študentov medicine tretjega in četrtega letnika. Rezultate so objavili v majski številki revije *Archives of Internal Medicine* (Arch Intern Med 2009; 169: 887–93).

Raziskava je zajela 154 študentov z *University of Pennsylvania School of Medicine* v Philadelphiji, ki študentom prepoveduje sprejemanje majhnih daril in drugih ugodnosti od proizvajalcev zdravil in opreme, in 198 študentov z *University of Miami Miller School of Medicine* v Miamiju, ki študentom tega ne prepoveduje. Po naključnostnem izboru so jih razporedili v dve skupini. Ena skupina je bila ob različnih priložnostih izpostavljena majhnim predmetom z logotipom zdravila (kot je npr. podložna mapa, ki so jo uporabljali, ko so se vpisovali za pogovore v okviru raziskave) ne da bi vedela, da je to del raziskave, druga skupina pa takim predmetom ni bila izpostavljena. Ob zaključku raziskave so vsi študenti opravili testiranje za nezavedno nagnjenje k proučevani blagovni znamki in nagnjenje h generični blagovni znamki iste učinkovine. Testiranje je obsegalo povezovanje blagovnih znamk z nekaterimi atributi

(npr. prijetno/neprijetno), s slikami in besedami, razlike v reakcijskih časih pa so nakazovale nezavedno nagnjenje k eni ali drugi blagovni znamki. Študenti so odgovorili tudi na vprašalnik, ki je obsegal vprašanja o značilnostih obeh zdravil, kot so varnost, učinkovitost ali priročnost.

Rezultati so pokazali, da so bili študenti obeh letnikov na obeh fakultetah nezavedno bolj nagnjeni k blagovni znamki zdravila, ki so ji bili izpostavljeni v okviru raziskave. Pokazali pa so tudi pomembno razliko med obema fakultetama pri študentih četrtega letnika: pri študentih iz Miamija, kjer promocijske aktivnosti med študenti niso bile prepovedane, so ugotovili močnejše nagnjenje k proučevani blagovni znamki, pri študentih iz Philadelphije, pa ravno nasprotno šibkejše nagnjenje k proučevani blagovni znamki kot v kontrolni skupini. Raziskovalci so mnenja, da je vzrok v več kliničnih izkušnjah študentov četrtega letnika, zaradi katerih si oblikujejo stališča do možnosti zdravljenja, na katere je mogoče vplivati.

Rezultati po mnenju raziskovalcev potrjujejo, da ima subtilna izpostavljenost blagovni znamki zares pomen in vpliv, kot je opisan v psihološki in trženjski literaturi. Opozorili so, da gre za učinek preproste izpostavljenosti promocijskim predmetom neodvisno od učinka socialnih stikov, povezanih s sprejemanjem darila, pa tudi da je mogoče z ureditvijo v posameznem okolju vplivati na odnos študentov do trženja in odziva nanj.

## Otroci s prekomerno telesno težo bolj nagnjeni k pojavu ledvičnih kamnov?

*Urology, maj 2009*

Prekomerna telesna teža je tako pri dečkih kot pri deklicah lahko povezana z večjim tveganjem za tvorbo ledvičnih kamnov zaradi spremenjene sestave seča, so v majski številki revije *Urology* (*Urology* 2009; 73: 1003–7) poročali turški raziskovalci iz več središč v Istanbulu. Predstavili so ugotovitve raziskave, v kateri so pri skupaj 94 otrocih (43 dečkov in 51 deklie) opravili skrben klinični pregled, analize 24-urnega seča in merjenje koncentracij nekaterih serumskih dejavnikov, ki prispevajo k tvorbi ledvičnih kamnov. V statistični analizi so vzporedili značilnosti skupine 44 otrok s prekomerno telesno težo ali debelostjo in 50 otrok z normalno telesno težo.

Pri otrocih s prekomerno telesno težo so pogosteje ugotovili znižano koncentracijo citrata in zvišano koncentracijo oksalata v seču. Povprečno izločanje oksalata s sečem je bilo v skupini otrok s prekomerno telesno težo  $0,74 \pm 0,81$  mg/kg/24 h pri dečkih in  $0,69 \pm 0,72$  mg/kg/24 h pri deklicah, kar je bilo statistično pomenljivo več kot v skupini otrok z normalno telesno težo, v kateri sta bili ti vrednosti  $0,42 \pm 0,52$  mg/kg/24 h za dečke in  $0,45 \pm 0,57$  mg/kg/24 h za deklice. V skupini otrok s prekomerno telesno težo so glede na skupino z normalno telesno težo ugotovili tudi večje izločanje kalcija in manjše izločanje citrata s sečem.

## Intradermalne injekcije botulina A v stopalo ublažijo bolečino pri bolnikih z diabetično nevropatijo

*Neurology, maj 2009*

Izsledki pilotske raziskave, ki so jih tajvanski raziskovalci iz Univerzitetne bolnišnice v Tajpehu predstavili v zadnji aprilski številki revije *Neurology* (*Neurology* 2009; 72: 1473–8), nakazujejo, da zdravljenje z intradermalnimi injekcijami botulina A znatno ublaži bolečino v stopalu pri bolnikih z diabetično nevropatijo. Zdravljenje z botulinom se je v prejšnjih raziskavah izkazalo kot učinkovito že pri nekaterih drugih bolečinskih stanjih, kot sta nevralgija trigeminalnega živca in sindrom zapetnega prehoda.

Randomizirana, dvojno zaslepljena in s placebom kontrolirana raziskava je zajela 20 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, od katerih jih je vseh 6 mesecev sledenja zaklju-

čilo 18. Stari so bili povprečno  $65,6 \pm 9,2$  let, povprečno trajanje bolezni je bilo  $9,3 \pm 6,9$  let. Deset bolnikov je bilo zaradi nevropatske bolečine pred vstopom v raziskavo že zdravljenih s protikonvulzivnimi in/ali drugimi zdravili, izhodiščna ocena stopnje bolečine po vidni analogni lestvici (VAS) je bila  $6,36 \pm 1,16$ . Po naključnostnem izboru so jih razporedili v dve skupini. Bolniki iz prve skupine so v 12 točk, enakomerno razporejenih po hrbtišču stopala, prejeli intradermalne injekcije s skupaj 50 enot botulina A, bolniki iz druge skupine pa so na enak način prejeli injekcijo placeba (fiziološka raztopina soli). Po 12 tednih so zdravljenje navzkrižno ponovili, tako da so bolniki, ki so prejeli botulin,



ob tem časovnem mejniku prejeli placebo in obratno.

Štiri tedne po injekciji botulina A se je ocena stopnje bolečine po VAS zmanjšala za povprečno  $2,22 \pm 2,24$  točk, 8 in 12 tednov po injekciji pa za povprečno  $2,33 \pm 2,56$  točk in  $2,53 \pm 2,48$  točk. Razlika glede na zdravljenje s placebo je bila prepričljivo statistično in

klinično pomenljiva. Dvanajst tednov po injekciji so zmanjšanje ocene stopnje bolečine za vsaj 3 točke ugotovili pri 44,4 % bolnikov, ki so prejeli botulin A, in pri nobenem bolniku, ki je prejel placebo. Zdravljenje z botulinom A je tudi prehodno izboljšalo kakovost spanja, ki so ga po 4 tednih ocenili s kitajsko različico vprašalnika *Pittsburgh Sleep Quality Index*.



## Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti od 1. januarja do 30. junija 2009

### Diplomanti medicine

Keber Natalija	06. 01. 2009	Smrkolj Monika	21. 04. 2009
Avguštin Matic	07. 01. 2009	Vozlič David	21. 04. 2009
Petrovič Miloš	12. 01. 2009	Potrč Alenka	22. 04. 2009
Hribernik Ines	14. 01. 2009	Ranc Ana	04. 05. 2009
Kuzma Barbara	14. 01. 2009	Šinkovec Tea	04. 05. 2009
Kramar Matjaž	15. 01. 2009	Zavrl Miha	04. 05. 2009
Marič Ivica	20. 01. 2009	Vrbnjak Matej	06. 05. 2009
Malačič Stanislav	21. 01. 2009	Petan Jožica	13. 05. 2009
Vučko Gregor	28. 01. 2009	Janežič Kristina	18. 05. 2009
Prevodnik Nevenka	03. 02. 2009	Vidic Sonja	18. 05. 2009
Vengust Rok	06. 02. 2009	Zajc Mojca	18. 05. 2009
Kenig Tomaž	16. 02. 2009	Mislej Tanja	20. 05. 2009
Taler Kristina	18. 02. 2009	Režonja Katja	20. 05. 2009
Osrajnik Ajda	19. 02. 2009	Jazbec Anja	21. 05. 2009
Hvala Korina	23. 02. 2009	Remškar Dejan	25. 05. 2009
Cvikl Anja	05. 03. 2009	Trošt Peter	27. 05. 2009
Planko Matjaž	05. 03. 2009	Capuder Špela	03. 06. 2009
Kolar Sandra	09. 03. 2009	Kolšek Maja	03. 06. 2009
Bricman Suzana	10. 03. 2009	Turnšek Nina	04. 06. 2009
Bukovec Lenart	10. 03. 2009	Kerec Barbara	08. 06. 2009
Mahne Jasna	16. 03. 2009	Lipovšek Teja	08. 06. 2009
Levart Sara	18. 03. 2009	Horvat Mirjam	10. 06. 2009
Planinc Andrej	19. 03. 2009	Krajnc Mojca	12. 06. 2009
Vizjak Karmen	25. 03. 2009	Ivanuša Simon	15. 06. 2009
Prislan Ana	25. 03. 2009	Korenjak Ana	15. 06. 2009
Perpar Ana	31. 03. 2009	Lebič Neža	15. 06. 2009
Avguštin Nuša	01. 04. 2009	Balon Peter	17. 06. 2009
Kavčič Mojca	01. 04. 2009	Butkovič Valentina	17. 06. 2009
Šuc Timotej	06. 04. 2009	Zupančič Janez	17. 06. 2009
Mršnik Martina	08. 04. 2009	Furar Nika	18. 06. 2009
Mihelič Ana	09. 04. 2009	Jesenko Miha	18. 06. 2009
Lučev Jernej	15. 04. 2009	Prelog Tomaž	18. 06. 2009
Pelipenko Klara	15. 04. 2009	Merkač Jakob	22. 06. 2009
Bukovec Lenart	16. 04. 2009	Volčanšek Špela	23. 06. 2009
Steblovnik Klemen	16. 04. 2009	Svoljšak Angela	24. 06. 2009
Lesjak Andrej	21. 04. 2009		

### Diplomanti dentalne medicine

Vrčkovnik Mihael	22. 01. 2009	Leben Andrej	23. 04. 2009
Stegenšek Barbara	12. 02. 2009	Škrablin Tanja	24. 04. 2009
Lesjak Tadeja	17. 02. 2009	Janežič Kristina	07. 05. 2009
Plausteiner Matjaž	24. 02. 2009	Krunič Igor	04. 06. 2009
Bergar Jana	24. 03. 2009	Jamšek Maja	09. 06. 2009
Perkič Katja	21. 04. 2009	Leben Špela	19. 06. 2009

## Navodila sodelavcem Medicinskih razgledov

Navodila so v skladu z *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*. Popolna navodila so objavljena v *N Engl J Med* 1997; 336: 309–15 in na spletnem naslovu <http://www.icmje.org/>.

Uredništvo sprejema v obdelavo samo članke, ki še niso bili in ne bodo objavljeni drugje. Dele članka, ki so povzeti po drugi literaturi (predvsem slike in tabele) mora spremljati dovoljenje avtorja in založnika prispevka za reprodukcijo.

Pri prispevkih, ki obravnavajo raziskave na ljudeh, mora biti iz besedila razvidno, da so bile raziskave opravljene v skladu z načeli Helsinško-tokijske deklaracije. Pri prispevkih, ki obravnavajo poskuse na živalih, mora biti iz besedila razvidno, da so bili opravljeni v skladu z etičnimi načeli.

Avtorji, ki so v objavo poslano raziskovalno delo opravili s pomočjo določenega podjetja, naj to navedejo na naslovni strani članka.

**Tipkopis.** Prispevke pošljite na naslov uredništva: Medicinski razgledi, Korytkova 2, 1000 Ljubljana. Pošljite dva tiskana izvoda, datoteko prispevka na disketi ali CD-ju in slike v izvorniku. Disketa ali CD naj bosta označena s priimkom prvega avtorja, imenom prispevka in imeni datotek. Tipkopis naj bo natisnjen na belem pisarniškem papirju z dvojnimi razmikom (velikost črk 12 pt, največ 30 vrstic na stran). Robovi naj bodo široki najmanj 25 mm. Prispevke lahko pošljete tudi po elektronski pošti na naslov [info@medrazgl.si](mailto:info@medrazgl.si). Raziskovalni članki naj bodo členjeni na naslednja poglavja: uvod, metode, rezultati, razpravljanje in zaključek. Ostale oblike člankov, pregledni članki in primeri iz klinične prakse so lahko zasnovani drugače, vendar naj bo razdelitev na poglavja in podpoglavja jasno razvidna iz velikosti črk naslovov. Tipkopisu priložite izjavo o avtorstvu in avtorskih pravicah, ki je v celoti objavljena na spletni strani revije <http://www.medrazgl.si>. Na vašo željo vam obrazec z izjavo lahko tudi pošljemo. Izjavo morajo lastnoročno podpisati vsi avtorji. Dokler izjave ne prejmemo, prispevka ne bomo uvrstili v uredniški postopek. V sprememnem pismu naj bo naveden odgovorni avtor

(s polnim naslovom, telefonsko številko in elektronskim naslovom), ki bo skrbel za sodelovanje z uredništvom in ostalimi avtorji.

**Naslovna stran** naj obsega naslov članka v slovenskem in angleškem jeziku. Naslov naj bo kratek in natančen, opisen in ne trdilen (povedi v naslovih niso dopustne). Navedena naj bodo imena piscev z natančnimi akademskimi in strokovnimi naslovi ter popoln naslov ustanove, inštituta ali klinike, kjer je delo nastalo. Avtorji morajo izpolnjevati pogoje za avtorstvo. Prispevati morajo k zasnovi in oblikovanju oziroma analizi in interpretaciji podatkov, članek morajo intelektualno zasnovati oziroma ga kritično pregledati, strinjati se morajo s končno različico članka. Samo zbiranje podatkov ne zadustuje za avtorstvo.

**Izvleček.** Druga stran naj obsega izvleček v slovenskem in angleškem jeziku. Izvleček raziskovalnega članka naj bo strukturiran, izvlečki ostalih člankov naj bodo nestrukturirani. Izvleček naj vsebuje okoli 1000 znakov (150–250 besed). Navaja naj osnovni namen in obseg oziroma doseg članka, vsebinsko naj povzema in ne le našteva bistvene vsebine dela. Izvleček ne sme vsebovati kratic in okrajšav. Izvleček raziskovalnega članka naj povzema namen dela, osnovne metode, glavne izsledke in njihovo statistično pomembnost ter pogloblitve sklepe.

**Literatura.** Vsako navajanje trditev ali dognanj drugih morate podpreti z referenco. Reference naj bodo v besedilu navedene po vrstnem redu, tako kot se pojavljajo, in sicer na koncu citiranega stavka. Reference v besedilu, slikah in tabelah navedite ležeče, v oklepaju, z arabskimi številkami. Reference, ki se pojavljajo samo v tabelah ali slikah, naj bodo oštevilčene tako, kot se bodo pojavile v besedilu. Izvlečki in osebni dogovori (slednje je lahko navedeno v besedilu) naj ne bodo navedeni kot reference. Seznam citirane literature naj bo na koncu prispevka. Literatura citirajte po priloženih navodilih, ki so v skladu s tistimi, ki jih uporablja ameriška *National Library of Medicine* v *Index Medicus*. Imena revij krajšajte tako, kot določa *Index*

*Medicus* (popoln seznam je objavljen na spletnem naslovu <http://www.nlm.nih.gov>).

Navedite imena vseh avtorjev, v primeru, da so avtorji trije ali več, navedite le prve tri in dodajte *et al.* Primeri:

#### **I. članek v reviji:**

Jackson SR, Husain M. Visuomotor functions of the lateral pre-motor cortex. *Curr Opin Neurobiol* 1996; 6 (6): 788–95.

Parkin DM, Clayton D, Black RJ, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996; 73: 1006–12.

#### **II. volumen s suplementom:**

Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. *Headache*. 2002; 42 Suppl 2: S93–9.

#### **III. številka s suplementom:**

Glauser TA. Integrating clinical trial data into clinical practice. *Neurology*. 2002; 58 (12 Suppl 7): S6–12.

#### **IV. številka ali volumen v delih**

Ahrar K, Madoff DC, Gupta S, et al. Development of a large animal model for lung tumors. *J Vasc Interv Radiol*. 2002; 13 (9 Pt 1): 923–8.

Ahrar K, Madoff DC, Gupta S, et al. Development of a large animal model for lung tumors. *J Vasc Interv Radiol*. 2002; 13 (9 Pt 1): 923–8.

#### **V. posamezni deli članka (izvlečki, pisma uredništvu ipd.):**

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

#### **VI. knjiga:**

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Norman IJ, Redfern SJ, eds. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

#### **VII. poglavje v knjigi:**

Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. Hypertension:

pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465–78.

#### **VIII. poročila s kongresov:**

Kimura J, Shibasaki H, eds. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15–19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

#### **IX. doktorska in magistrska dela, raziskovalne naloge:**

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [doktorsko delo]. St. Louis (MO): Washington University; 1995.

#### **X. CD-rom**

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

#### **XI. članek na internetu**

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs*. 2002; 102 (6). Dosegljivo na: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.html>

#### **XII. monografija na internetu**

Foley KM, Gelband H, eds. Improving palliative care for cancer. Washington: National Academy Press; 2001. Dosegljivo na: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>

#### **XIII. spletna stran**

Dosegljivo na: <http://www.cancer-pain.org/>

#### **XIV. neobjavljeni prispevki:**

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med*. V tisku 1996.

**Tabele** naj bodo natipkane v besedilu tipkopisa na mestu, kamor sodijo. Tabele naj sestavljajo vrstice in stolpci, ki se sekajo v poljih. Tabele ločeno oštevilčite po vrstnem redu, vsaka tabela mora biti citirana v besedilu. Tabela naj bo opremljena s kratkim naslovom, v katerem morajo biti pojasnjene vse kratice, okrajšave in nestandardne enote, ki se pojavljajo v tabeli.

**Slike** morajo biti kakovostno izdelane. Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomajšani sliki. Ročno ali na pisalni stroj izpisano besedilo v sliki je nedopustno. Oddajte slike oz. fotografije v izvorniku, slik ne skenirajte sami. Na zadnji strani slike naj bo napisana zaporedna številka slike, ime pisca in naslov članka, v dvomljivih primerih naj bo označeno, kaj na sliki je zgoraj oz. spodaj. Slike, narisane v računalniških programih, naj bodo posnete v izvornem programu na diski ali CD-ju. Fotografije radioloških posnetkov in diapozitivov naj priskrbi avtor sam. Vsaka slika mora biti navedena v besedilu.

Besedilo k sliki naj vsebuje naslov slike in potrebno razlago vsebine in okrajšav. Slika mora biti razumljiva tudi brez branja ostalega besedila. Besedila k slikam naj bodo napisana na mestu pojavljanja v besedilu. Fotografijam, na katerih se lahko prepozna istovetnost bolnika, priložite pisno dovoljenje bolnika.

**Merske enote** naj bodo v skladu z mednarodnim sistemom enot (SI).

**Kraticam in okrajšavam** se izogibajte, izjema so mednarodno veljavne oznake merskih enot. V naslovih in izvlečku naj ne bo kratic. Na mestu, kjer se kratica prvič pojavi v besedilu, naj bo le-ta navedena v oklepaju za polno izpisano besedo, v nadaljevanju pa naj se uporablja samo kratica.

**Uredniško delo.** Priskele tipkopise da uredništvo v pregled lektorju za slovenski jezik, izvleček v angleškem jeziku pa lektorju za angleški jezik. Vsebino prispevka pregleda in oceni strokovni recenzent, ki avtorju (avtorjem) ni znan, prav tako strokovni recenzent ni seznanjen z istovetnostjo avtorja (avtorjev). Po končanem uredniškem delu dobi avtor svoje delo v pregled, da popravke odobri in upošteva. Avtor dobi v pogled tudi prve krtačne odtise, vendar na tej stopnji upoštevamo samo popravke tiskarskih napak. Krtačne odtise mora vrniti v treh dneh, sicer menimo, da se s popravki strinja.

## Medicinski razgledi

Medicinski pregledni, strokovni in raziskovalni članki

### Glavni urednik

Klemen Žiberna

### Odgovorna urednica

Nina Hojs

### Tehnični uredniki

Anja Kokalj, Luka Kristanc,  
Bogdan Vidmar

### Uredniški odbor

Petra Bavčar, Nena Golob, Blaž Grošelj,  
Črt Jamšek, Kaja Jamšek, Miodrag Janić,  
Urša Mikuž, Katja Počkar, Nina Rink,  
Tomaž Rus, Ana Šubic, Matevž Trdan,  
Orjana Velikonja, Manca Velkavrh,  
Marta Žnidaršič

### Lektorji

Katarina Movrin, Matej Klemen, Mateja  
Hočvar Gregorič

### Lektor za angleški jezik

Ksenija Davidovič

### Naslov uredništva

Medicinski razgledi  
Korytkova 2, 1000 Ljubljana  
Tel., faks: (01) 52 42 356  
<http://www.medrazgl.si>  
E-pošta: [info@medrazgl.si](mailto:info@medrazgl.si)

**POR: 02014-0050652588**

### Ključne besede

Inštitut za biomedicinsko informatiko,  
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

### To revijo indeksirajo in/ali abstrahirajo

Biological Abstracts  
Biomedicina Slovenica  
Bowker International  
Chemical Abstract  
Nutritional Abstracts

### Številko so sofinancirali

Javna agencija za raziskovalno dejavnost RS  
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani  
Študentska organizacija Univerze v Ljubljani

### Prelom

SYNCOMP d. o. o.

### Tisk

Tiskarna Pleško d. o. o., Rožna dolina  
cesta IV/32-34, 1000 Ljubljana

### Fotografija na naslovnici

Tomaž Koritnik

---

Medicinski razgledi izhajajo štirikrat letno v 2100 izvodih. Cena izvoda je 6 €, za ustanove 10 €, za študente 4 €.

## Copyright © Medicinski razgledi 2009

Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celote te publikacije s katerim koli sredstvom brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.



## Medicinski razgledi

Medical Review, Professional and Research Articles

### Editor-in-Chief

Klemen Žiberna

### Editor

Nina Hojs

### Production Editors

Anja Kokalj, Luka Kristanc,  
Bogdan Vidmar

### Editorial Board

Petra Bavčar, Nena Golob, Blaž Grošelj,  
Črt Jamšek, Kaja Jamšek, Miodrag Janić,  
Urša Mikuž, Katja Počkar, Nina Rink,  
Tomaž Rus, Ana Šubic, Matevž Trdan,  
Orjana Velikonja, Manca Velkavrh,  
Marta Žnidaršič

### Readers for Slovenian

Katarina Movrin, Matej Klemen, Mateja  
Hočevcar Gregorič

### Reader for English

Ksenija Davidovič

### Address

Medicinski razgledi  
Korytkova 2, 1000 Ljubljana  
Tel., fax: (01) 52 42 356  
<http://www.medrazgl.si>  
E-pošta: [info@medrazgl.si](mailto:info@medrazgl.si)

**POR: 02014-0050652588**

### Key Words

Institute for Biomedical Informatics,  
Faculty of Medicine, University of Ljubljana

### The Journal is Abstracted/Indexed by

Biological Abstracts  
Biomedicina Slovenica  
Bowker International  
Chemical Abstract  
Nutritional Abstracts

### The Issue is Subsidised by

Slovenian Research Agency  
Faculty of Medicine, University of Ljubljana  
Student Organization, University of Ljubljana

### D. T. P.

SYNCOMP d. o. o.

### Printed by

Tiskarna Pleško d. o. o., Rožna dolina  
cesta IV/32-34, 1000 Ljubljana

### Front Cover

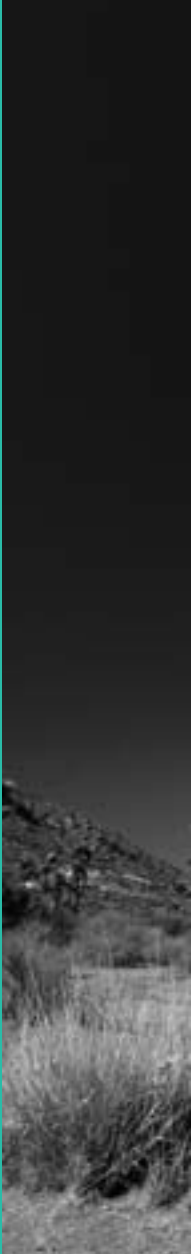
Tomaž Koritnik

---

Medicinski razgledi issues four times a year. Printed in 2100 copies. The students price is 4 €, regular price for non-students 6 €, institutions 10 €.

### Copyright © Medicinski razgledi 2009

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



From 175–312

Pages

	Editorial ◀	175
Incidence of Major Adverse Cardiac Events after Bare Metal and Drug Eluting Stent Implantation – Darja Dobovšek, Tita Butenko, Igor Zupan ◀		177
Antibiotic Prescribing in Slovene Health Regions and Reasons for Differences in the Number of Prescriptions – Vida Vrečar ◀		189
Insulin Resistance in Patients with Polycystic Ovary Syndrome – Matjaž Merc, Luka Notar, Andrej Janež ◀		205
Immunization of Children with Renal Disease – Rina Rus, Breda Zakotnik ◀		219
Percutaneous Aortic Valve Replacement: New Way of Treating Aortic Stenosis – Miha Šušteršič, Matjaž Bunc ◀		233
Pulmonary Metastasis – Janja Grošičar, Mihael Sok ◀		243
TEA in Comparison to PTA in Carotid Artery Stenosis – Tomaž Šavli, Borut Geršak ◀		251
Dermatologic Manifestations of the Hypereosinophilic Syndrome – Maruška Marovt ◀		257
Cholesterol Embolism Syndrome – Miša Fister, Jelka Lindič ◀		267
Evaluation of Patients with Occupational Diseases – Occupational History – Marjan Bilban ◀		277
	News ◀	299
	List of graduated students ◀	309