



VRTILJAK ŽILNIH BOLEZNI

**Letno srečanje Združenja za žilne bolezni
2020**



Uredniki: Matija Kozak, Vinko Boc, Barbara Krevel, Aleš Blinc

Lektorirala: Vida Ana Politakis

Oblikovala: Eva Lucija Kozak

Založilo: Združenje za žilne bolezni, Slovensko zdravniško društvo 2020

Elektronska knjiga

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.13/.14(082)

616.13-007.64(082)

VRTILJAK žilnih bolezni [Elektronski vir] : zbornik prispevkov ob načrtovanem rednem letnem srečanju 2020 / [uredniki Matija Kozak ... et al.]. - Ljubljana : Združenje za žilne bolezni, Slovensko zdravniško društvo, 2020

ISBN 978-961-7092-06-6

1. Kozak, Matija

COBISS.SI-ID 22629891

Združenje za žilne bolezni

Vrtiljak žilnih bolezni

Zbornik prispevkov ob načrtovanem rednem letnem
srečanju 2020



Uvodnik

Letošnji že 32. redni letni sestanek Združenja za žilne bolezni smo zaradi epidemiološke situacije morali odpovedati. Virusna okužba, ki ogroža ves svet, je povzročila, da je v prvi polovici letošnjega leta usahnilo strokovno druženje in kongresna dejavnost skoraj v celoti. Trdoživost medicine in razvoj novih možnosti komunikacije sta pomagali, da vsaj nekoliko omilimo težave, ki so nastale zaradi tega. Izogibanje zbiranja in sodelovanje prek elektronskih medijev je na videz sicer nekakšen nadomestek, a se pri tem zavedamo, da ne more povsem nadomestiti osebnih stikov, ki so za delovanje človeške družbe in njenih dejavnosti, kamor sodijo tudi strokovna srečanja, zelo pomembni. Po drugi strani pa vemo, da bi popolna ukinitev našega dela, ki poteka na srečanjih, pomenila nekakšno predajo in priznanje poraza virusu, s katerim je sedaj zaposlena celotna družba. Na to pa seveda ne bomo pristali in izdaja našega zbornika kot elektronske knjige je majhen doprinos k ohranjanju »normalnosti«. To bomo poskusili nadgraditi tudi s posnetki predavanj vabljenih predavateljev letošnjega srečanja.

Ob tej priliki se v prvi vrsti zahvaljujem vsem, ki ste pripravili prispevke, in s tem potrdili svojo pripadnost stroki in tudi našemu Združenju. Zahvala gre tudi firmam, ki so z oglaševanjem podprle našo dejavnost. Ne nazadnje zaslužijo zahvalo tudi tisti, ki so tekste strokovno pregledali in jih pripravili za objavo.

Matija Kozak

Kazalo

Uvodnik.....	iii
(NE)UČINKOVITOST FARMAKOLOŠKE INHIBICIJE ANGIOGENEZE PRI ZDRAVLJENJU MALIGNIH BOLEZNI 5	
Jovana Nikolajević Starčević, Mišo Šabovič	
PONOVA PODALJŠANA KRVAVITEV V STEGNO KLJUB ŠTEVILNIM KIRURŠKIM POSEGOM IN EMBOLIZACIJAM PRI BOLNIKU Z RAKOM – PRIKAZ PRIMERA 27	
Pia Šumer, Andrej Čretnik, Aleš Slanič, Jernej Lučev, Silva Breznik	
ZNOTRAJŽILNO ZDRAVLJENJE TUMORJEV 37	
Peter Popovič, Rok Dežman	
VPLIV RAKA NA NASTANEK VENSKE TROMBOZE 53	
Tjaša Vižintin Cuderman	
POMEN ODKRIVANJA RAKA PRI BOLNIKI Z VENSKO TROMBEMBOLJO..... 62	
Andreja Rehberger Likozar	
UKREPANJE PRI BOLNIKU Z VENSKO TROMBOZO IN RAKOM 73	
Gregor Tratar	
RAK, MOŽGANSKA KAP IN DEJAVNIKI TVEGANJA ZA MOŽGANSKOŽILNE BOLEZNI V SLOVENSKI POPULACIJI..... 82	
Marjan Zaletel, Lorna Zadravec Zaletel	
PRISTOP K OBRAVNAVI BOLNIKOV Z ANEVRIZMO TREBUŠNE AORTE – JE ČAS, DA V SLOVENIJI UVEDEMO PRESEJALNI PROGRAM? 100	
Rok Perme	

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE ANEVRIZME TREBUŠNE AORTE	110
Mladen Gasparini	
ZNOTRAJŽILNO ZDRAVLJENJE ANEVRIZME TREBUŠNE AORTE	126
Pavel Kavčič	
UPORABA LEPILA PO VSTAVITVI POKRITE ENDOPROTEZE V ANEVRIZMO TREBUŠNE AORTE.....	134
Marko Orešnik, Dašmir Nuredini, Dimitrij Kuhelj	
OBRAVNAVA BOLNIKA PO VSTAVITVI OBLEČENE ENDOPROTEZE ZARADI ANEVRIZME TREBUŠNE AORTE ...	146
Aleš Blinc	
REZULTATI ZNOTRAJŽILNEGA ZDRAVLJENJA ANEVRIZEM INFRARENALNE AORTE V ZADNJIH 5 LETIH V UKC MARIBOR	160
Aleš Slanič, Jernej Lučev, Silva Breznik	
MOŽGANSKE ANEVRIZME	166
Maša Hafner, Janja Pretnar Oblak	
ANEVRIZME NENAVADNIH LOKALIZACIJ	187
Ajda Skarlovnik	
PREGLED KIRURŠKE OBRAVNAVE PSEVDOANEVRIZME V SB CELJE V TRILETNEM OBDOBJU TER PRIKAZ PRIMERA PRI NARKOMANU	194
Domen Slapnik, Nevenka Praznik, Ana Marija Ledinšek	
PSEVDOANEVRIZME PO PERKUTANI TRANSLUMINALNI ANGIOPLASTIKI – MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA.....	205
Nina Gričar, Maja Pušnik Vrčkovnik, Miran Jeromel	

**OBRAVNAVA ANEVRIZEM PERIFERNIH ARTERIJ V SPLOŠNI
BOLNIŠNICI “DR. FRANCA DERGANCA” NOVA GORICA 235**

Vladimir Valentinuzzi, Marko Belingar, Mateja Žvanut, Gabrijel
Fišer, Matija Šatej

**PRIPOROČILA O OBRAVNAVI BOLNIKOV Z ANEVRIZMO
PRSNE AORTE..... 245**

Martina Turk Veselič

**ZNOTRAJŽILNI PRISTOP S PERISKOPSKO TEHNIKO PRI
ZDRAVLJENJU ZAPLETA AORTNE DISEKCIJE TIPA B..... 261**

Milenko Stanković, Tomaž Ključevšek

**AKUTNI AORTNI SINDROM – PREDLOG KLINIČNE POTI
(IZMENJAVA MNENJ)..... 266**

Marko Miklič, Tomaž Ključevšek, Matija Jelenc

**(RE)KONSTRUKCIJA AV-FISTULE S CORMATRIXOM IN
MOŽNA UPORABA V KARDIOVASKULARNI MEDICINI..... 290**

Boštjan Leskovar, Veronika Grilj, Tjaša Furlan

**PERKUTANA TRANSLUMINALNA ANGIOPLASTIKA
NATIVNIH HEMODIALIZNIH ARTERIOVENSKIH FISTUL Z
BALONOM, PREKRITIM S PAKLITAKSELOM..... 306**

Jernej Lučev

VASKULARNE POŠKODBE SPODNJIH OKONČIN 323

Radenko Koprivica, Dražen Popović, Luka Vodišek Slemenjak

**VZORČENJE NADLEDVIČNIH VEN PRI PRIMARNEM
ALDOSTERONIZMU – 15 LET IZKUŠENJ V UKC LJUBLJANA 326**

Milenko Stanković, Tomaž Kocjan

**USTANOVITEV IN ZAČETEK DELOVANJA CENTRA ZA
KRONIČNE RANE UKC LJUBLJANA 341**

Matjaž Vrtovec

PRISTOP ANGIOLOGA K BOLNIKU S KRONIČNO RANO	356
Jovana Nikolajević Starčević	
OBRAVNAVA OSEBE S SLADKORNO BOLEZNIJO IN KRONIČNO RAZJEDO.....	377
Miodrag Janić	
ANTIBIOTIČNO ZDRAVLJENJE KRONIČNIH RAN	389
Kristina Nadrah	
ADJUVANTNE METODE ZDRAVLJENJA ZA IZBOLJŠANJE MIKROCIRKULACIJE PRI BOLNIKI S KRONIČNO RANO – TRANSDERMALNA APLIKACIJA CO ₂	400
Igor Frangež, Danijel Erdani	
MIKRONIZIRANI DIOSMIN V ZDRAVLJENJU KRONIČNE VENSKE BOLEZNI – PREGLED IN NAŠI REZULTATI	423
Barbara Krevel	
UPORABA ŽILNIH OPORNIC V FEMORALNI IN POPLITEALNI ARTERII: NAŠE IZKUŠNJE	435
Barbara Eržen, Anja Boc, Vinko Boc	
ZNOTRAJŽILNO ZDRAVLJENJE ZAPLETOV VSTAVLJANJA CENTRALNIH VENSKIH KANALOV	453
Anita Dobrovoolec, Kristian Sedmak	
OTEKLINE PO OBVODNEM POSEGU NA SPODNJI OKONČINI	465
Matej Makovec	
PREDNOSTI MAJHNIH: ORGANIZACIJA ANGIOLOŠKEGA TIMA V SPLOŠNI BOLNIŠNICI JESENICE.....	4811
Vid Arnejšek	

(NE)UČINKOVITOST FARMAKOLOŠKE INHIBICIJE ANGIOGENEZE PRI ZDRAVLJENJU MALIGNIH BOLEZNI

Jovana Nikolajević Starčević, Mišo Šabovič

Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana

POVZETEK

Angiogeneza je kompleksen, večstopenjski proces nastajanja novih krvnih žil iz že obstoječih. Angiogeneza je lahko tako fiziološka kot tudi patološka, ki je pomemben patofiziološki mehanizem številnih bolezenskih procesov (malignih, vnetnih, ishemičnih, imunskih). Že pred 50 leti so prvič predvideli, da sta rast tumorjev in zasevanje v veliki meri odvisna od patološke (neo)angiogeneze oziroma neovaskularizacije. Posledično se je začel razvoj zdravil, zaviralcev angiogeneze, ki bi lahko uspešno zavrla tumorsko rast in pojav zasevkov. Glede na centralno vlogo, ki jo ima VEGF v procesu neoangiogeneze, so raziskave večinoma usmerjene na zaviranje delovanja VEGF, bodisi z vplivom na molekulo VEGF ali na njegov receptor. Razvitih je bilo več zdravil, ki so bila preizkušena kot monoterapija ali dodatek standardnim protokolom kemoterapije pri različnih tumorjih, vendar se ta način zdravljenja ni izkazal za zelo

učinkovitega. Glavna težava je v odpornosti, prirojeni ali pridobljeni, tumorskih celic na delovanje zdravil. Pridobljena odpornost se razvije, ker hipoksija v tumorju stimulira sintezo drugih rastnih faktorjev in spremeni presnovo tumorskih in stromalnih celic, da so bolj odporne na hipoksijo. V zadnjem desetletju se je poglobilo razumevanje presnove endotelijskih celic, ki bi lahko omogočilo razvoj novih, učinkovitejših zdravil. Trenutno velja, da je za uspešno inhibicijo proliferacije endotelijskih celic treba zavreti presnovne poti, ki vodijo v aktivacijo endotelijskih celic, neodvisno od faktorjev, ki stimulirajo angiogenezo. Prvi rezultati so obetavni, vendar je pot do uporabe zdravil, s katerimi bi učinkovito inhibirali patološko angiogenezo, tako pri rakavih kot tudi pri drugih boleznih, za katere je značilna patološka angiogeneza, še dolga.

Ključne besede: angiogeneza, VEGF (vaskularni endotelijski rastni faktor), endotelijske celice

UVOD

Krvne žile v človeškem telesu nastajajo v procesih vaskulogeneze in angiogeneze. Vaskulogeneza je proces formiranja krvnih žil v obdobju embrionalnega razvoja. Embrionalne žile nastajajo iz angioblastov, predstopenj endotelijskih in hematopoetskih celic, ki izvirajo iz mezoderma, in tvorijo primitivni vaskularni labirint (1). Krvne žile,

predvsem kapilare, lahko nastajajo tudi kasneje v življenju iz že obstoječih krvnih žil in endotelijskih progenitorskih celic. Ta proces imenujemo (neo)angiogeneza. Angiogeneza je fiziološka v tkivih, kjer poteka preoblikovanje oziroma remodelacija zaradi stresa ali hipoksije (obnova maternične sluznice med menstrualnim ciklom, celjenje ran po operacijah in poškodbah), ali pa je patološka in je lahko pomemben dejavnik v patofizioloških mehanizmih številnih bolezni (rakave, vnetne, ishemične, infekcijske in imunske bolezni) (2).

Angiogeneza je zapleten večstopenjski proces, v katerem sodelujejo številni dejavniki (rastni faktorji, kemokini, encimi, adhezijske molekule, specifični receptorji na endotelijskih celicah), ki lahko delujejo stimulatorno ali inhibitorno. V fizioloških pogojih je angiogeneza nadzorovana z ravnovesjem stimulatornih in inhibitornih faktorjev. Sprememba ravnovesja, bodisi povečanje stimulatornih ali zmanjšanje inhibitornih faktorjev, aktivira proces angiogeneze (3). Med številnimi faktorji, ki sodelujejo v procesu angiogeneze, ima gen za vaskularni endotelijski rastni faktor (VEGF, angl. *vascular endothelial growth factor*) ključno vlogo. Na mišjem modelu so dokazali, da inaktivacija VEGF ali receptorja za VEGF povzroči moteno vaskulogenezo že v zgodnjih fazah embrionalnega razvoja in posledično smrt ploda (4). Ekspresijo VEGF povečajo tudi hipoksija, mehanični stres in raztezanje celic. Receptor za VEGF je bil zaenkrat

dokazan le na površini endotelijskih celic, zato je verjetno, da je VEGF selektivni endotelijski mitogen (5).

Angiogeneza je rezultat izpostavljenosti celic hipoksiji, ki stimulira izločanje hipoksijo-inducibilnih faktorjev (HIF), ki privedejo do aktivacije endotelijskih celic, ključnega dogodka v procesu angiogeneze. HIF stimulirajo transkripcijo gena za VEGF in tudi genov za trombocitni rastni faktor in NO-sintazo (6). Aktivacija različnih signalnih poti povzroči proliferacijo endotelijskih celic. Endotelijske celice istočasno izločajo encime (matriksne metaloproteinaze in aktivator plazminogena), ki razgrajujejo zunajcelični matriks in tako olajšajo migracijo in razvejevanje endotelijskih celic (angl. *sprouting*) (7). Z razgradnjo zunajceličnega matriksa se sproščajo različni angiogeni faktorji, ki so sicer ujeti v matriksu (angiostatin, trombospondin in endostatin), kar še dodatno stimulira angiogenezo. Endotelijske celice v procesu angiogeneze na svoji površini izražajo integrine, kar jim omogoča vezavo na komponente zunajceličnega matriksa, pravilno prostorsko usmeritev in ustvarjanje lumna krvne žile. V končni fazi pride do t.i. stabilizacije žile s formiranjem bazalne membrane in adherentnih vezi s pomočjo pericitov in gladkih mišičnih celic, kar nadzirajo številni faktorji rasti (trombocitni rastni faktor, TGF, angiopoetin) (8,9). Fiziološka angiogeneza je samoomejujoč proces. Ko razvoj vaskularne mreže doseže stopnjo, pri kateri preskrba s kisikom in hranili zadostuje presnovnim potrebam tkiva, pride do

zmanjšanja sinteze angiogenih faktorjev ali do lokalnega zvišanja koncentracije inhibitornih faktorjev s posledično inhibicijo aktivnih endotelijskih celic in zaustavitvijo angiogeneze (9).

ANGIOGENEZA PRI RAKAVIH BOLEZNIH

Hipervaskularizacijo tumorskih tkiv so opazili in prvič opisali že pred 100 leti. Leta 1971 je Folkman predvideval, da sta tako rast tumorjev kot tudi zasevanje odvisna od neovaskularizacije, ter postavil hipotezo, da zaviranje angiogeneze lahko upočasni tumorsko rast in prepreči zasevanje (10).

V zgodnjih fazah tumorske rasti, ko je prostornina tumorskega tkiva le nekaj kubičnih centimetrov, obstoj in rast tumorja nista odvisna od razvoja novih krvnih žil, saj tumorske celice pridobivajo kisik in hranila z difuzijo iz okolnih tkiv. Prosta difuzija v tumorskem tkivu poteka na razdalji do približno 100-200 μm . Nadaljnja rast tumorja je zato odvisna predvsem od razvoja novih krvnih žil, ki omogočajo zadostno preskrbo rastočega tumorja s kisikom in hranili (10). Neovaskularizacija ne prinaša le kisika in hranil – prinaša tudi številne rastne faktorje, ki jih izločajo bodisi endotelijske celice, bodisi makrofagi, in stimulirajo nadaljnjo tumorsko rast (11).

Leta 1976 so dokazali, da nekatere tumorske celice že v zgodnjih fazah bolezni pridobijo angiogeni potencial, kar omogoča nastanek krvnih žil

v tumorskem tkivu (12). Ta proces imenujemo angiogeni preklap (angl. *switch*). Angiogeni preklap je posledica porušenega ravnovesja med pro- in antiangiogenimi molekulami, ki jih ustvarjajo tumorske, endotelijske, stromalne in krvne celice ter zunajcelični matriks (13). Za aktivacijo tumorske angiogeneze ne zadostuje le povečano izločanje faktorjev, ki stimulirajo angiogenezo, temveč je potrebno tudi zmanjšano izločanje faktorjev, ki angiogenezo zavirajo (14). Vsi raziskovalci se strinjajo, da je tudi pri tumorjih najpomembnejši stimulator angiogeneze hipoksija, ki povzroča prekomerno ekspresijo gena za VEGF, ki je, podobno kot pri fiziološki angiogenezi, najpomembnejši proangiogeni dejavnik. To razlago podpira tudi opažanje, da je prekomerna ekspresija gena za VEGF dokazana pri večini solidnih tumorjev (15).

Na tumorsko angiogenezo vplivajo številni drugi dejavniki: presnovni (hipoksija, acidoza, hipoglikemija), mehanični stres (raztezanje ali pritisk zaradi proliferacije celic), imunski/vnetni, genske mutacije (aktivacija onkogenov ali inhibicija tumor-suprimirajočih genov) (16).

Poleg angiogeneze obstajajo še štirje drugi modeli za nastanek tumorskih krvnih žil oz. načini povečanja oskrbe s kisikom in hranili: intususcepcija (preoblikovanje in širjenje tumorskih celic v lumen predhodno prisotnih krvnih žil), vaskularna koopcija (migracija tumorskih celic vzdolž krvnih žil zdravega, okolnega tkiva), vaskularna mimikrija (nadomestitev endotelijskih celic s tumorskimi celicami) in

vaskulogeneza (aktivacija angioblastov iz kostnega mozga ali periferne krvi, ki se v žilah diferencirajo v endotelijske celice, ki tvorijo nove krvne žile) (17).

Za krvne žile v tumorskem tkivu so značilne številne morfološke in funkcijske abnormalnosti. Mreža tumorskih krvnih žil je neorganizirana, žile so razširjene, zvijugane in prekomerno razvejene. Posledično je tumorsko tkivo neenakomerno prekravljeno, s čimer so nekateri deli tumorja izpostavljeni hipoksiji. Poleg tega je bazalna membrana v endoteliju pogosto prekinjena, gladke mišične celice pogosto nimajo kontraktilnih lastnosti, številne endotelijske celice so fenestrirane, ponekod so motene medcelične povezave. Na površini tumorskih krvnih žil se poleg endotelijskih pogosto nahajajo tumorske celice (približno 3 % površine tumorskih žil prekrivajo celice primarnega tumorja). Posledica omenjenih sprememb je povečana prepustnost tumorskih krvnih žil (17).

Patološka angiogeneza pri nerakavih boleznih je patofiziološko bolj heterogena. Stopnja neovaskularizacije je odvisna od stopnje hipoksije in vnetja v tkivu. Pri nekaterih boleznih je angiogeneza upočasnjena in prekomerna, vendar nastajajo morfološko in funkcijsko popolnoma normalne krvne žile. Pri drugih boleznih nastajajo krvne žile, ki so morfološko in funkcijsko spremenjene. Medtem ko tumorsko angiogenezo povzroči aktivacija endotelijskih celic, sta pri nerakavih boleznih v angiogenezo vpletena tako endotelij kot tudi gladkomišične

celice (17). Domnevajo, da neovaskularizacijo v sklopu diabetične retinopatije in neovaskularizacijo aterosklerotičnih plakov uravnava VEGF in lokalna hipoksija, ki jo povzročijo kongestija ali spremembe v strukturi zunajceličnega matriksa. Prav tako je prekomerna ekspresija genov za VEGF in bazični fibroblastni rastni dejavnik (angl. *fibroblast growth factor-basic*, bFGF) potrjena tudi pri hemangiomih. V primeru vnetnih bolezni, kot je revmatoidni artritis, vnetne celice (levkociti, makrofagi, monociti, trombociti, mastociti) izločajo velike količine faktorjev, ki stimulirajo angiogenezo. Ta je stimulirana tudi pri psoriji, pri kateri so dokazali povečano ekspresijo interleukina 8 in hkrati zmanjšano ekspresijo trombospondina, ki zavira angiogenezo (18).

FARMAKOLOŠKA INHIBICIJA ANGIOGENEZE

Angiogeneza ima nedvomno izjemno pomembno vlogo v procesu rasti in širjenju malignih bolezni in je pomemben patofiziološki dejavnik tudi številnih drugih bolezni. Zato ne preseneča, da so bili prvi terapevtski poskusi farmakoterapije malignih bolezni usmerjeni ravno v inhibicijo angiogeneze. Kasneje so zdravila preizkusili tudi za zdravljenje nerakavih bolezni, za katere je značilna pretirana angiogeneza.

Zdravila, ki se uporabljajo z namenom zaviranja angiogeneze, delimo na neposredna in posredna. V skupino neposrednih spadajo endostatin,

arestin in tumstatin, ki neposredno vplivajo na endotelijske celice. V kliničnih raziskavah niso dokazali njihove učinkovitosti (19). Posredni zaviralci angiogeneze so heterogena skupina z različnimi mehanizmi delovanja: preko VEGF ali bFGF, preko celičnih adhezijskih molekul, delovanja na vnetno angiogenezo ali preko vpliva na stromalne celice tumorja, onkogene ali encime, ki razgrajujejo zunajcelični matriks in povzročajo preoblikovanje tkiv (20).

VEGF je ključna molekula v procesu tumorske neoangiogeneze. Poleg tumorskih bolezni so prekomerno ekspresijo gena za VEGF dokazali v številnih bolezenskih stanjih (starostna degeneracija makule, proliferativna diabetična retinopatija, diabetični edem makule, glavkom kot posledica neovaskularizacije ali pterigij), zato je bila inhibicija VEGF ali receptorja za VEGF ena izmed prvih tarč farmakoterapije. Trenutno je na voljo več zdravil, ki preko zaviranja delovanja VEGF zavirajo proces angiogeneze. Nekatera izmed teh zdravil se vežejo na molekulo VEGF in jo inaktivirajo (pegaptanib) ali onemogočajo vezavo VEGF na receptor (bevacizumab, ramucirumab). Bevacizumab je prvo zdravilo, odobreno za zdravljenje metastatskega karcinoma ledvic, kolona, jajčnika, nekaterih karcinomov pljuč in glioblastoma. Glede na trenutno dostopne podatke uporaba zdravila v monoterapiji ni učinkovito podaljšala preživetja bolnikov z omenjenimi malignimi boleznimi (21). Pri zdravljenju metastatskega kolorektalnega karcinoma so poskusili z dodatkom bevacizumaba k standardnim

kemoterapevtikom, a se zdravljenje ni izkazalo kot uspešno (21). Ramucirumab, sam ali v kombinaciji s paklitakselom ali docetakselom, učinkovito izboljša celokupno preživetje, čas do progressa bolezni in stopnjo odzivnosti pri zdravljenju metastatskega karcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda, pri katerem je bila terapija prvega reda neučinkovita (22).

V tretji skupini so zdravila, zaviralci tirozin-kinaze, ki ne zacirajo le signalne poti, odvisne od VEGF, temveč tudi druge poti, aktivirane z drugimi rastnimi faktorji. Prvi uporabljeni zdravili iz te skupine sta bila sorafenib in regorafenib. Do danes so razvili še številna druga zdravila z enakim mehanizmom delovanja in manj stranskimi učinki (sunitinib, axitinib, pazopanib, vandetanib, cabozantinib, lenvatinib). Preizkusili so jih pri zdravljenju karcinoma ledvičnih celic, hepatoceličnega karcinoma, karcinoma ščitnice, dojke, pankreatičnih nevroendokrinih tumorjev in gastrointestinalnih stromalnih tumorjev (GIST). Izkazalo se je, da so ta zdravila učinkovita kot monoterapija, ne pa tudi kot dodatek k standardnim kemoterapevtikom, saj ne povečajo učinkovitosti zdravljenja (20,23).

ZAKAJ JE FARMAKOLOŠKA INHIBICIJA ANGIOGENEZE NEUČINKOVITA?

Slaba učinkovitost zaviralcev angiogeneze in omejenost na napredovale faze bolezni je privedla do zaključka, da je ta vrsta terapije učinkovita pri tumorjih, ki so v osnovi angiogeni. Trenutno vemo, da številni tumorji niso angiogeni oziroma za svojo rast ne potrebujejo nujno razvoja lastne mreže krvnih žil. Svojim presnovnim potrebam zadostijo tako, da rastejo vzdolž krvnih žil zdravih tkiv (vaskularna koopcija), ali z oponašanjem endotelijskih celic in prekrivanjem notranje plasti žil s tumorskimi celicami (vaskularna mimikrija). Posledično je njihova rast neodvisna od razvoja novih krvnih žil, zaradi česar so popolnoma neobčutljivi na delovanje zaviralcev angiogeneze (24). Dodatna slabost uporabe zaviralcev angiogeneze je lahko zmanjšan dostop kemoterapevtikov do tumorskih celic zaradi zmanjšanja vaskularizacije tumorskega tkiva (25).

Neučinkovitost zaviralcev angiogeneze je lahko posledica intrinzične ali pridobljene odpornosti tumorskih celic na njihovo delovanje. Intrinzična odpornost tumorskih celic je zapletena in še ne dovolj raziskana, medtem ko so številni mehanizmi pridobljene odpornosti na delovanje zaviralcev angiogeneze že bolj raziskani. Domnevajo, da uporaba zaviralcev angiogeneze povzroča regresijo vaskularne mreže in hipoksijo tumorskih celic (26). Hipoksija povzroča številne spremembe v tumorskem tkivu, ki na različne načine stimulirajo angiogenezo in s

tem izničijo učinek zdravljenja. Hipoksija povzroča sintezo številnih faktorjev, ki stimulirajo angiogenezo preko drugih signalnih poti, kar je verjetno eden izmed glavnih vzrokov neučinkovitosti zaviralcev angiogeneze. Poleg tega hipoksija povzroča spremembe v sestavi zunajceličnega matriksa in s tem lahko prispeva k razvoju bolj invazivnega tumorskega fenotipa, ki ima večjo možnost lokalnega širjenja, in tudi k nastajanju zasevkov (27). Izpostavljenost hipoksiji povzroča spremembe v presnovi tako tumorskih kot stromalnih celic. Obe vrsti celic v pogojih hipoksije preusmerita svojo energetsko presnovo v proces glikolize, pri katerem nastaja piruvat, ki se nato pretvori v laktat. Laktat iz zunajceličnega prostora prevzemajo celice, izpostavljene manjši stopnji hipoksije, ki v reakcijah Krebsovega cikla in oksidativne fosforilacije pridobivajo energijo za svoje delovanje. Takšne celice porabijo manj glukoze, ki postaja substrat za celice, izpostavljene večji hipoksiji. Ta fenomen imenujemo presnovna simbioza (28). Dokazali so, da hipoksija daje prednost preživetju p53 negativnih tumorskih celic, ki so odporne na zdravljenje z zaviralci VEGF (29). Prav tako hipoksija privlači in aktivira progenitorske celice kostnega mozga, ki se diferencirajo v endotelijske celice ali pericite, ter uravnalne modulatorske celice, ki izločajo velike količine citokinov, ki stimulirajo neoangiogenezo (30). Zaviranje le ene signalne poti posledično vodi v t.i. citokinsko nevihto v zdravih tkivih, kar ima za posledico sistemsko psevdovnetje in priklic ter aktivacijo angiokompetentnih mieloidnih celic (31).

Uporaba zaviralcev angiogeneze ima lahko resne neželene učinke, saj zavira tudi fiziološko tvorbo ali obnovo krvnih žil. Dokazali so, da uporaba zaviralcev VEGF zavira sintezo dušikovega oksida (NO) in prostaciklina I2 ter s tem povzroča endotelijsko disfunkcijo. Posledično imajo bolniki, zdravljeni s temi zdravili, povečano tveganje za arterijsko hipertenzijo, koronarno bolezen ali možgansko kap (32). Uporaba teh zdravil povečuje tveganje za krvavitve, zavira normalno celjenje ran in povečuje tveganje za pooperativne zaplete (19,31). Poleg tega lahko uporaba zaviralcev angiogeneze poveča invazivnost tumorjev in pojav zasevkov. Dokazali so, da zdravljenje s sunitinibom zmanjša ekspresijo proteinov adherentnih vezi, negativno vpliva na bazalno membrano in kritost s periciti ter poveča prepustnost krvnih žil. Takšna zgradba žilne stene olajša vstop in izstop tumorskih celic iz krvnega obtoka in s tem poveča tveganja za pojav zasevkov (33).

Trenutno je na voljo tudi nekaj zdravil, zaviralcev angiogeneze, ki se uporabljajo za zdravljenje nerakavih bolezni, za katere je značilna prekomerna angiogeneza. Ameriška agencija za hrano in zdravila je leta 1977 odobrila uporabo zdravila becaplermin, rekombinantnega trombocitnega rastnega faktorja (PDGF-BB) za zdravljenje diabetične razjede. Zaradi dokazane prekomerne ekspresije gena za bFGF v hemangiomih so poskusili zdravljenje teh benignih tumorjev z IFN α -2. Prvi rezultati so obetavni, pri 18 od 20 bolnikov je uporaba tega zdravila upočasnila rast hemangioma (34).

NOVE POTENCIALNE TARČE ZDRAVIL, KI ZAVIRAJO ANGIOGENEZO

V nasprotju s tumorskimi celicami, ki zaradi genetskih sprememb nenehno proliferirajo, je proliferacija endotelijskih celic odvisna le od ravnovesja faktorjev, ki stimulirajo in inhibirajo angiogenezo. Endotelijske celice se lahko iz aktivirane oblike spremenijo v neaktivno, ko se zmanjša koncentracija faktorjev, ki stimulirajo angiogenezo, in se ravnovesje povrne v normalno stanje (34). Glede na številne faktorje in signalne poti, ki lahko stimulirajo angiogenezo neodvisno od VEGF, ne preseneča dejstvo, da se uporaba zaviralcev VEGF ni izkazala za učinkovit pristop k zdravljenju rakavih bolezni. Zato številne raziskovalne skupine pospešeno iščejo nove pristope za inhibicijo angiogeneze. V zadnjih letih se je uveljavila nova originalna hipoteza, da je angiogenezo mogoče učinkovito zavreti z inhibicijo presnovnih procesov, ki sledijo aktivaciji endotelijskih celic, neodvisno od mehanizma aktivacije (34).

Endotelijske celice tudi v neaktivnem stanju proizvajajo energijo, sintetizirajo različne snovi in izvajajo antioksidativno zaščito, kar jim omogoča vzdrževanje homeostaze, zaščito pred oksidativnim stresom, vzdrževanje barierne funkcije endotelija in obnovo (34). V neaktivni fazi endotelijske celice pridobivajo energijo iz glukoze večinoma s pomočjo glikolize in ne z oksidativno presnovo. To jih ščiti pred prekomerno proizvodnjo prostih radikalov. Nadalje pa neodvisnost od

oksidativne presnove omogoča proizvodnjo energije tudi v pogojih hipoksije. Endotelijske celice lahko prenesejo hipoksične razmere, dokler je dovolj glukoze in obratno – v pogojih nezadostne količine glukoze postanejo občutljive na hipoksijo (35). Dokazali so, da ima encim 6-fosfofrukto-2-kinaza/fruktoza-2,6-bifosfataza 3 (angl. *6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase* 3, PFKFB3) ključno vlogo pri nadzoru glikolize v endotelijskih celicah. Posledično lahko inhibicija tega encima zmanjša produkcijo ATP v celici in s tem povzroči prehod v neaktivno stanje oz. ustavi proliferacijo endotelijskih celic (36).

Študije so pokazale, da zaviranje PFKFB3 in fosfoglicerat dehidrogenaze zmanjša sintezo nukleotidnih prekurzorjev in s tem proliferacijo endotelijskih celic (37,38). Inhibicija glukoza-6-fosfat dehidrogenaze, transketolaze, adenozin A2a receptorja (ADORA2A) ali glutaminaze-1 zavira tudi proliferacijo endotelijskih celic in s tem neoangiogenezo (39,40). Poleg tega aktivirane endotelijske celice uporabljajo oksidacijo maščobnih kislin za sintezo nukleotidov in ne cikel trikarbonskih kislin. Inhibicija karnitin palmitoiltransferaze I (CPTIa) inhibira oksidacijo maščobnih kislin in s tem posledično vpliva na zmanjšanje sinteze nukleotidnih prekurzorjev, kar je še ena izmed možnih tarč za zaviranje presnove endotelijskih celic (41).

Endotelijske celice so nenehno izpostavljene oksidativnemu stresu, zato so presnovni procesi, ki sodelujejo v vzdrževanju oksi/redoks

homeostaze, aktivni tudi, ko so te celice v neaktivnem stanju. V neaktivnem stanju se oksidacija maščobnih kislin v endotelijskih celicah poveča tudi do trikrat, ne zaradi povečanja energetskega metabolizma, temveč zaradi povečanja sinteze nikotinamid adenin dinukleotid fosfata (angl. *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH*) in s tem vzdrževanja oksidativne homeostaze (42). Poleg tega neaktivirane endotelijske celice proizvajajo večje količine NADPH tudi zaradi povečanja prepisovanja genov, vključenih v sintezo NADP, oksidativno fosforilacijo, gena za nikotinamid nukleotidno transhidrogenazo (42). Poleg tega je povečano prepisovanje genov za eNOS, prostaglandin G/H sintazo, glutaredoksin (42). Vsi našeti biokemijski procesi so potencialne tarče farmakoterapije, ki bi učinkovito zavirala angiogenezo.

Pri razvoju novih zdravil in izbiri načina zdravljenja je treba upoštevati dejstvo, da ima popolna inhibicija določenih presnovnih poti lahko škodljive učinke ne le na endotelijske celice, temveč tudi na številne druge. Učinkovita in varna zdravila, ki zavirajo angiogenezo, morajo inhibirati presnovne poti le delno, zmanjšati presnovno aktivnost v endotelijskih celicah in jih s tem prevesti v neaktivirano stanje. Glede na pomen PFKFB3 v številnih presnovnih procesih so najprej preizkusili inhibicijo tega encima. Uporaba majhnih odmerkov PFKFB3 zaviralca, 3-(3-piridinil)-1-(4-piridinil)-2-propen-1-ona (oz. krajše 3PO), zmanjša glikolizo v endotelijskih celicah za 15–20 %, kar

povzroči, da se endotelijske celice deaktivirajo in tumorska vaskularna mreža normalizira, zmanjša se možnost pojava zasevkov in izboljša učinek kemoterapije (37). Zdravilo je bilo uspešno preizkušeno pri zdravljenju retinopatije predčasno rojenih miši in izboljša učinek zaviralcev VEGF (43). Uporaba večjih odmerkov zaviralca PFKFB3, ki prav tako zavira proliferacijo rakavih celic, povzroča poškodbe endotelijskih celic in dezintegracijo tumorskih krvnih žil (44). Na zanesljive podatke o klinični učinkovitosti tega novega pristopa še čakamo.

ZAKLJUČEK

Kljub izjemnemu pomenu angiogeneze v procesu rasti in širjenja tumorjev se farmakološka inhibicija angiogeneze ni izkazala za učinkovit način zdravljenja rakavih bolezni. V zadnjem desetletju se je poglobilo naše razumevanje vloge endotelijskih celic v procesu neoangiogeneze in presnovnih procesov, ki potekajo ob aktivaciji in proliferaciji endotelijskih celic. Oviranje metabolizma v endotelijskih celicah je nova možnost za učinkovito inhibicijo angiogeneze pri rakavih boleznih. Število potencialnih snovi, ki zavirajo angiogenezo preko zaviranja presnovnih procesov v endotelijskih celicah, je zaenkrat omejeno. Prvi rezultati so obetavni, vendar je do razvoja in široke

uporabe zdravil, s katerimi bi uspešno zdravili ne le rakave, temveč tudi druge bolezni, za katere je značilna pretirana angiogeneza, še dolga pot.

LITERATURA

1. Swift MR, Weinstein BM. Arterial-venous specification during development. *Circ. Res.* 2009;104: 576–588.
2. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med.* 1995; 1 (1): 27–31.
3. Iruela-Arispe ML, Dvorak HF. Angiogenesis: a dynamic balance of stimulators and inhibitors. *Thrombosis and Haemostasis.* 1997; 78 (1): 672–7.
4. N Ferrara, K Carver-Moore, H Chen, M Dowd, L Lu, K S O'Shea et al. Heterozygous Embryonic Lethality Induced by Targeted Inactivation of the VEGF Gene. *Nature.* 1996; 380 (6573): 439–42.
5. Ferrara N, Houck KA, Jakeman LB, Leung DW. The vascular endothelial growth factor family of polypeptides. *J Cell Biochem.* 1991; 47: 211–8.
6. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature.* 2000; 407 (6801): 249–57.
7. Papetti M, Herman IM. Mechanisms of normal and tumour-derived angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002; 282: C947–70.
8. Yoo SY, Kwon SM. Angiogenesis and its therapeutic opportunities. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 127170.
9. Bisht M, Dhasmana DC, Bist SS. Angiogenesis: Future of pharmacological modulation. *Indian J Pharmacol.* 2010; 42 (1): 2–8.
10. J Folkman, M Hochberg. Self-regulation of Growth in Three Dimensions. *J Exp Med.* 1973; 138 (4): 745–53.

11. Potente M, Gerhardt H, Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. *Cell*. 2011; 146 (6): 873–87.
12. Gullino PM. Angiogenesis and oncogenesis. *J Natl Cancer Inst*. 1978; 61(3):639-43.
13. D Fukumura, R Xavier, T Sugiura, Y Chen, E C Park, N Lu et al. Tumor Induction of VEGF Promoter Activity in Stromal Cells. *Cell*. 1998; 94 (6): 715–25.
14. K M Dameron, O V Volpert, M A Tainsky, N Bouck. Control of Angiogenesis in Fibroblasts by p53 Regulation of thrombospondin-1. *Science*. 1994; 265 (5178): 1582–4.
15. Ferrara N. VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2: 795–803.
16. Kerbel RS. Tumor angiogenesis: past, present and the near future. *Carcinogenesis*. 2000; 21, 505–15.
17. Carmeliet P, Jain R. Principles and Mechanisms of Vessel Normalization for Cancer and Other Angiogenic Diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2011; 10 (6): 417–27.
18. Nickoloff BJ, Mitra RS, Varani J, Dixit VM, Polverini PJ. Aberrant production of interleukin-8 and thrombospondin-1 by psoriatic keratinocytes mediates angiogenesis. *American Journal of Pathology*. 1994; 144 (4): 820– 8.
19. El-Kenawi AE, El-Remessy AB. Angiogenesis Inhibitors in Cancer Therapy: Mechanistic Perspective on Classification and Treatment Rationales. *Br J Pharmacol*. 2013; 170 (4): 712–29.
20. Haibe Y, Kreidieh M, El Hajj H, Khalifeh I, Mukherji D, Temraz S et al. Resistance Mechanisms to Anti-angiogenic Therapies in Cancer *Front Oncol*. 2020; 10: 221.
21. Allegra CJ, Yothers G, O’Connell MJ, Sharif S, Petrelli NJ, Lopa SH, et al. Bevacizumab in stage II-III colon cancer: 5-year update of the national surgical adjuvant breast and bowel project C-08 trial. *J Clin Oncol*. 2013; 31 (3): 359–64.

22. Zirlik K, Duyster J. Anti-angiogenics: Current Situation and Future Perspectives. *Oncol Res Treat*. 2018; 41 (4): 166–71.
23. Jain RK, Duda DG, Clark JW, Loeffler JS. Lessons from phase III clinical trials on anti-VEGF therapy for cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. 2006; 3: 24–40.
24. Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat Rev Cancer*. 2008; 8 (8): 592–603.
25. Ma J, Pulfer S, Li S, Chu J, Reed K, Gallo JM. Pharmacodynamic-mediated Reduction of Temozolomide Tumor Concentrations by the Angiogenesis Inhibitor TNP-470. *Cancer Res*. 2001; 61 (14): 5491–8.
26. Stein WD, Yang J, Bates SE, Fojo T. Bevacizumab Reduces the Growth Rate Constants of Renal Carcinomas: A Novel Algorithm Suggests Early Discontinuation of Bevacizumab Resulted in a Lack of Survival Advantage. *Oncologist*. 2008; 13 (10): 1055–62.
27. Pisarsky L, Bill R, Fagiani E, Dimeloe S, Goosen RW, Jörg H et al. Targeting Metabolic Symbiosis to Overcome Resistance to Antiangiogenic Therapy. *Cell Rep*. 2016; 15: 1161–74.
28. Yu JL, Rak JW, Coomber BL, Hicklin DJ, Kerbel RS. Effect of p53 status on tumor response to antiangiogenic therapy. *Science*. 2002; 295: 1526–8.
29. van Beijnum JR, Nowak-Sliwinska P, Huijbers EJM, Thijssen VL, Griffioen AW. The Great Escape; The Hallmarks of Resistance to Antiangiogenic Therapy. *Pharmacol Rev*. 2015; 67 (2): 441–61.
30. Loges S, Schmidt T, Carmeliet P. Mechanisms of resistance to anti-angiogenic therapy and development of third-generation anti-angiogenic drug candidates. *Genes Cancer*. 2010; 1 (1): 12–25.
31. Rajabi M, Mousa SA. The Role of Angiogenesis in Cancer Treatment. *Biomedicines* 2017; 21; 5 (2): 34.

32. El-Kenawi AE, El-Remessy AB. Angiogenesis Inhibitors in Cancer Therapy: Mechanistic Perspective on Classification and Treatment Rationales. *Br J Pharmacol*. 2013; 170 (4): 712–29.
33. Ezekowitz RAB, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *The New England Journal of Medicine*. 1992; 326 (22): 1456–1463.
34. Li X, Sun X, Carmeliet P. Hallmarks of Endothelial Cell Metabolism in Health and Disease. *Cell Metab*. 2019; 30 (3): 414–33.
35. Mertens S, Noll T, Spahr R, Kreutzfeldt A, Piper HM. Energetic response of coronary endothelial cells to hypoxia. *Am. J. Physiol*. 1990; 258: H689–H694.
36. De Bock K, Georgiadou M, Carmeliet P. Role of endothelial cell metabolism in vessel sprouting. *Cell Metab*. 2013; 18: 634–47.
37. Cantelmo AR, Conradi LC, Brajic A, Goveia J, Kalucka J, Pircher A, et al. Inhibition of the glycolytic activator PFKFB3 in endothelium induces tumor vessel normalization, impairs metastasis, and improves chemotherapy. *Cancer Cell*. 2016; 30: 968–985.
38. Vandekeere S, Dubois C, Kalucka J, Sullivan MR, García-Caballero M, Goveia J, et al. Serine synthesis via PHGDH is essential for heme production in endothelial cells. *Cell Metab*. 2018; 28: 573–87.
39. Liu Z, Yan S, Wang J, Xu Y, Wang Y, Zhang S, et al. Endothelial adenosine A2a receptor-mediated glycolysis is essential for pathological retinal angiogenesis. *Nat. Commun*. 2017; 8: 584.
40. Leopold JA, Walker J, Scribner AW, Voetsch B, Zhang YY, Loscalzo AJ, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase modulates vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis. *J. Biol. Chem*. 2003; 278: 32100–32106.

41. Schoors S, Bruning U, Missiaen R, Queiroz KC, Borgers G, Elia I, et al. Corrigendum: Fatty acid carbon is essential for dNTP synthesis in endothelial cells. *Nature*. 2015; 526: 144.
42. Kalucka J, Bierhansl L, Conchinha NV, Missiaen R, Elia I, Breuning U, et al. Quiescent endothelial cells upregulate fatty acid b-oxidation for vasculoprotection via redox homeostasis. *Cell Metab*. 2018; 28, 881–94.
43. Schoors S, De Bock K, Cantelmo AR, Georgiadou M, Ghesquiere B, Cauwenberghs S, et al. Partial and transient reduction of glycolysis by PFKFB3 blockade reduces pathological angiogenesis. *Cell Metab*. 2014; 19: 37–48.
44. Conradi LC, Brajic A, Cantelmo AR, Bouche' A, Kalucka J, Pircher A, et al. Tumor vessel disintegration by maximum tolerable PFKFB3 blockade. *Angiogenesis*. 2017; 20: 599–613.

PONOVNA PODALJŠANA KRVAVITEV V STEGNO KLJUB ŠTEVILNIM KIRURŠKIM POSEGOM IN EMBOLIZACIJAM PRI BOLNIKU Z RAKOM – PRIKAZ PRIMERA

**Pia Šumer, Andrej Čretnik, Aleš Slanič, Jernej Lučev, Silva
Breznik**

Univerzitetni klinični center Maribor

POVZETEK

70-letni bolnik z rakom je bil v urgentni ambulanti obravnavan zaradi spontanih hematov leve spodnje okončine. Opravljena je bila kirurška ekscizija hematov, po kateri je bil bolnik brez zapletov odpuščen domov. Tri dni po odpustu je ponovno obiskal urgentno ambulanto zaradi rekurentnega hematoma v pooperativnem področju in razvijajočega se utesnitvenega sindroma. Na računalniški tomografiji (CT) krvavitev ni bila vidna, medtem ko je digitalna subtrakcijska angiografija (DSA) pokazala vztrajno krvavitev iz vej notranje iliakalne in globoke stegenske arterije. Kljub mnogim uspešnim kirurškim reekscizijam, embolizacijam in reintervencijam se je krvavitev večkrat ponovila. Med hospitalizacijo so bili parametri koagulacije ves čas v

mejah normalnega. Histologija ni pokazala malignega procesa v tej regiji, medtem ko je CT postavil sum na progres malignega dogajanja v bezgavkah prsnega koša in abdomna. Ob zadnjem poslabšanju bolnikovega stanja je bila opravljena proksimalnejša, neciljana embolizacija, po kateri se je hemostaza uspešno vzpostavila.

UVOD

Mehkotkivni hematomi so pogost klinični pojav, povezan predvsem s poškodbami, operativnimi posegi in motnjami koagulacije. Najpogostejše se krvavitve in hematomi pojavijo akutno in se zaradi telesu lastnega mehanizma regulacije spontano zaustavijo in resorbirajo. Redkeje pride do ponavljajočih se ali dolgotrajnih krvavitev. Te lahko vodijo v nastanek počasi rastočega kroničnega hematoma (*chronic expanding haematoma* – CEH), ki posnema mehkotkivne neoplazme. Če je krvavitev obsežna, pa lahko v sorazmerno kratkem času pripelje do nastanka utesnitvenega (kompartiment) sindroma.

Kot uspešna metoda zdravljenja ponavljajočih se in dolgotrajnih krvavitev se je izkazala embolizacija krvavečih žil (1,2).

Embolizacija je minimalno invaziven terapevtski poseg, pri katerem uporabljamo različne materiale za zaprtje žile in posledično ustavitev krvavitve ali prekinitev dotoka krvi do tumorja, anatomske

malformacije, tarčnega organa ipd (3). Embolizacija je terapija izbora za krvavitve iz možganskih anevrizem, gastrointestinalnega trakta, nosu, varikokel ter poporodne krvavitve, pooperativne krvavitve ali travmatske krvavitve (npr. ob rupturi vranice, frakturi pelvičnih kosti idr.). Kot tehnika za prekinitev dotoka krvi do novotvorb se najpogosteje uporablja pri lezijah ledvic, jetrnih lezijah (tipično HCC), leiomomih maternice. Embolizacija se uporablja še za izključitev AV-malformacij, maligno hipertenzijo in embolizacijo portalne vene in njenih vej pred resekcijo jeter.

Embolizacijskimi materiali, trenutno v uporabi za embolizacijo krvavitev, so spirale, delci, resorbilna pena, čepi, mikrosfere ali lepila (3,4).

PRIKAZ PRIMERA

70-letni bolnik z zgodovino kolorektalnega, uretralnega, pljučnega raka ter raka prostate je bil obravnavan v urgentni ambulanti zaradi hude spontano nastale otekline leve spodnje okončine, nizkih vrednosti hemoglobina (Hb) ter mikrocitne anemije in levkocitoze ob tem. Magnetnoresonančna preiskava (MR) mehkih tkiv je pokazala obsežna priležna hematoma leve glutealne in lateralne femoralne regije (slika 1). Dodatno so bili manjši hematomi vidni tudi v kavdalnem poteku desne mišice rektus abdominis. Na oddelku za travmatologijo je bila

opravljena kirurška ekscizija hematoma. Nekaj dni po posegu je bil bolnik brez zapletov odpuščen domov. Tri dni po odpustu je ponovno obiskal urgentno ambulantno zaradi bolečine in ponovnega občutka otekanja v pooperativnem področju. UZ je pokazal svež hematoma. Zaradi razvijajočega se utesnitvenega sindroma je bila opravljena fasciotomija. Ob dodatnem upadu vrednosti Hb v krvi, katerega vrednost je znašala 70 g/L, in ponovnem UZ večanju hematoma je bila opravljena računalniška tomografija za detekcijo krvavitve (CTA), ki ni pokazala aktivne krvavitve. Pri bolniku je bila še večkrat opravljena evakuacija hematoma in poskus odprte kirurške zaustavitve krvavitve. Zaradi nizkih vrednosti Hb so bile potrebne transfuzije krvi. Ko so bile možnosti ustrezne medikamentozne in kirurške terapije izčrpane, je bil bolnik predstavljen na multidisciplinarnem konziliju, ki je odločil, da se poskusi hemostazo vzpostaviti z intervencijskimi embolizacijskimi tehnikami. Invazivna diagnostika je pokazala vztrajno krvavitev iz vej notranje iliakalne in globoke stegenske arterije levo. Na DSA je bilo vidno pomnoženo patološko žilje v povirjih notranje iliakalne in globoke stegenske arterije, ki je bilo praktično vse do podkožja nespremenjenega kalibra. V podkožju je bilo ob tem videti ekstravazat (slika 2).



Slika 1: MR prikaz hematomov leve glutealne in lateralne femoralne regije.



Slika 2: Patološko žilje v povirju globoke stegenske arterije in AII levo.

Opravljen je bila embolizacija krvavečih arterij s kombinacijo embolizacijske resorbilne pene in embolizacijskih spiral. Krvavitev se je kmalu ponovila, zato je bila 14 dni po prvem embolizacijskem posegu in ob vztrajnih nizkih vrednostih Hb opravljena naslednja, prav tako uspešna embolizacija krvavečih arterij. Krvavitev se je v zelo kratkem času po embolizaciji ponovila, sledila je tretja embolizacija le štiri dni po predhodnji. Med hospitalizacijo so bili parametri koagulacije ves čas v mejah normalnega (protrombinski čas 0,7–1,15, INR 1,02–1,36). Pri bolniku je šlo v nasprotju s pričakovanji celo za hiperkoagulabilno stanje. Odvzet je bil histološki vzorec mišičevja in podkožnega tkiva glutealne regije, ki je pokazal neovaskularizacijo nemalignega izvora. Za spremljanje malignega procesa v abdomnu in toraksu je bil opravljen CT omenjenih regij, ki je postavil sum na napredovanje rakave bolezni v bezgavkah prsnega koša in abdomna. PET/CT suma ni potrdil. Bolnikovo zdravstveno stanje se je še naprej poslabševalo, zato je bila mesec dni po tretji embolizaciji izvedena proksimalnejša, neciljana embolizacija notranje iliakalne in globoke stegenske arterije (slika 3). Bolnik je spremljan. Dva meseca po zadnjem embolizacijskem posegu je bilo videti, da je bila hemostaza uspešno vzpostavljena, ponovitve krvavitve ni bilo. Ekscizijska rana je celila per secundam. Opisovani manjši hematomi v mišici rektus abdominis desno so se resorbirali. Med hospitalizacijo, ki je trajala skupno 167 dni, je bolnik prejel 26.685 ml koncentriranih eritrocitov, 10.787 ml sveže zmrznjene plazme in 1.050 ml trombocitne plazme. V času epidemije COVID - 19 je bil bolnik

odpuščen v domačo oskrbo, zdravljenje rane po eksciziji je nadaljeval s prenosnim sistemom za celjenje ran V.A.C. (*Vacuum Assisted Closure*). Redno je bil spremljan v kontrolni travmatološki ambulanti.



Slika 3: Proksimalna, neciljana embolizacija povirja globoke stegenske arterije.

RAZPRAVA

V prispevku opisujemo obravnavo bolnika z rakom s ponavljajočo se spontano krvavitvijo v področje na levi spodnji okončini. Po izvedbi vseh medikamentoznih in klasičnih kirurških tehnik, ki niso prinesle želenega rezultata, je bila izvedena minimalno invazivna embolizacijska tehnika. Slednja je bila opravljena stopenjsko: embolizacijski material je bil sproščen vedno manj ciljano v bolj centralne veje prizadetih arterij, kar se je izkazalo kot uspešno. Uporabljene so bile kombinacije embolizacije s spiralami in embolizacijsko resorbilno peno ali spiralami in mikrosferami (odvisno od izvajalca posega), pri čemer so se na želeno mesto postavile spirale, dodatno pa se je pretok ustavil z embolizacijsko resorbilno peno ali mikrosferami, ki so se ujele v spirale. Študije so namreč pokazale, da je embolizacija izključno s spiralami že sama po sebi povezana z večjo stopnjo ponavljajočih se krvavitev. Tehnika se je potrdila kot uspešna in varna metoda ustavitve ponavljajoče se krvavitve (5).

Nadalje je bilo pri bolniku smiselno iskati vzroke za ponavljajočo krvavitve, ki bi jih utegnili najti v motnjah koagulacijske kaskade, motnjah funkcije trombocitov ali pa v motnjah žilne stene. Pri bolniku so bile motnje koagulacijske kaskade ter motnje funkcije trombocitov s hematološkimi testi izključene, so pa kirurgi pri odprtih kirurških tehnikah med evakuacijo hematoma in poskusi ligacije krvavečih žil poročali o patološkem krvavečem žilju, ki se je med posameznimi

posegi pospešeno formiralo. Patološko novonastajajoče žilje in motnje avtoregulacije le-tega sta lahko posledici ishemije tkiva zaradi utesnitvenega sindroma in multiplih embolizacij, deloma pa bi morda lahko patološko angiogenezo pripisali sistemskim učinkom malignega dogajanja v telesu. To je zgolj naša hipoteza, ki pa je v določeni meri podprta z objavljeno literaturo (6,7,8).

Literatura vse bolj zagovarja, da je malignom kompleksno sistemsko obolenje, katerega sistemsko delovanje doprinese k visoki umrljivosti. Poleg smrti, ki so posledica odpovedi sicer ne primarno prizadetega organa ali organskega sistema zaradi sekundarnih depozitov, so pri bolnikih z rakom pogoste tudi smrti zaradi sistemskega trombogenega delovanja. Glavno vlogo pri tem ima krvožilni sistem, ki je osrednji transportni sistem do vseh organskih sistemov in je hkrati tudi medij za transport mediatorjev tromboze v oddaljene organske sisteme. Sklepamo torej, da bi lahko pospešena formacija patološkega žilja bila (poleg zgoraj omenjenega) tudi posledica mikrotrombogenega delovanja v popoškodbenem področju, ki vodi v ishemijo in pospešeno tvorbo novega žilja, na drugi strani pa se nam poraja tudi vprašanje, ali to področje dosegajo tudi sistemski učinki žilnih endotelijskih rastnih faktorjev (VEGF), ki jih sproščajo tumorji in ki bi ob drugem pospešeno inducirali tvorbo patološkega žilja v popoškodbenem področju (7,8).

LITERATURA

1. Manenti G, Cavallo AU, Marsico S, Citraro D, Vsili E, Lacche A, et al., Chronic expanding hematoma of the left flank mimicking a soft-tissue neoplasm. *Radiol Case Rep.* 2017; 12 (4): 801–6.
2. Sakamoto A, Okamoto T, Matsuda S, Chronic Expanding Hematoma in the Extremities: A Clinical Problem of Adhesion to the Surrounding Tissues. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 4634350.
3. Naseer S, Idrees S, Joels CS, Stanley JD. Minimally invasive treatment of a life-threatening hemorrhagic complication of drain removal. *Am Surg.* 2013; 79 (4): E141.
4. Nolan T, Phan H, Hardy AH, Khanna P, Dong P. Bullet embolization: multidisciplinary approach by interventional radiology and surgery. *Semin Intervent Radiol.* 2012; 29 (3): 192–6.
5. An T, Zhang S, Xu M, Zhou S, Wang W. Transcatheter Embolization of Peripheral Renal Artery for Hemorrhagic Urological Emergencies using FuAiLe Medical Glue. *Sci Rep.* 2015; 5, 9106.
6. Chia-Wei Chang, Jiun-Ting Yeh, Shang-Yu Wang, Chun-Hsiang Ouyang, Chien-Hung Liao, I-Ming Kuo, Chih-Hao Chen, Kuo-Ching Yuan, Yu-Pao Hsu. Persistent surgical wound bleeding: A rare condition related to acquired hemophilia A, *Formosan Journal of Surgery.* 2013; 46 (4):135–9.
7. Cedervall j, Dimberg A, Olsson AK. Tumor-Induced Local and Systemic Impact on Blood Vessel Function. *Mediators Inflamm.* 2015; 418290.
8. Johnstone C, Rich SE. Bleeding in cancer patients and its treatment: a review. *Ann Palliat Med* 2018; 7 (2): 265–73.

ZNOTRAJŽILNO ZDRAVLJENJE TUMORJEV

Peter Popovič, Rok Dežman

Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

POVZETEK

Izboljšanje diagnostike in razvoj nekirurških, manj invazivnih znotrajžilnih metod, kot so transarterijska kemoembolizacija, transarterijska radioembolizacija, transarterijska embolizacija in embolizacija portalne vene ponujajo izboljšanje preživetja in kakovosti življenja onkoloških bolnikov. Posege izvajamo kot paliativno zdravljenje ali zaradi izboljšanja možnosti za učinkovitejše kirurško in onkološko zdravljenje. V preglednem prispevku avtorja prikazujeta vlogo različnih znotrajžilnih metod intervencijske onkologije v vodenju onkoloških bolnikov.

Ključne besede: tumorji, intervencijska onkologija, znotrajžilno zdravljenje

UVOD

Intervencijska onkologija (IO) je del intervencijske radiologije, ki uporablja radiološke diagnostične postopke za vodenje minimalno invazivnih posegov v postopkih zdravljenja. Posege intervencijske onkologije izvajamo večinoma kot paliativno zdravljenje, izboljšanje možnosti za učinkovitejše kirurško in onkološko zdravljenje, vse bolj pa tudi za dokončno, kurativno zdravljenje. Ob dobrem znanju radiološke diagnostike in izvajanju posegov intervencijske radiologije potrebuje interventni onkolog tudi primerno klinično znanje in izkušnje za odločanje ali soodločanje o izbiri načina zdravljenja in spremljanju bolnika po njem. V zadnjem času se je število onkoloških bolnikov, ki smo jih zdravili z različnimi posegi intervencijske radiologije, izrazito povečalo, kar je bil razlog, da smo v začetku leta 2015 na Kliničnem inštitutu za radiologijo (KIR) UKC Ljubljana ustanovili oddelek za intervencijsko onkologijo. Namen ustanovitve tega visoko specializiranega oddelka, v okviru katerega bolnikom nudimo multidisciplinarni pristop k bolezni, optimalno izbiro načina zdravljenja in redno spremljanje s slikovno diagnostiko, je bil zmanjšati stroške in izboljšati rezultate zdravljenja in posledično izboljšati preživetje in kakovost življenja te skupine bolnikov.

ZNOTRAJŽILNI POSEGI

Transarterijska kemoembolizacija

Transarterijska kemoembolizacija (TACE) je poseg intervencijske radiologije namenjena lokalni perkutani intraarterijski aplikaciji kemoterapevtika v kombinaciji z nosilcem citostatika. Intraarterijska aplikacija mešanice lipiodola in citostatika imenujemo konvencionalna kemoembolizacija (cTACE). V zadnjem času za kemoembolizacijo uporabljamo večinoma novo embolizacijsko sredstvo (ang. *drug-eluting beads* – DEB), ki nase zelo dobro veže citostatika doxorubicin in irinotekan, zaradi česar je učinek občutno večji in nekroza tumorja obsežnejša (1). Vezavo doxorubicina na delce imenujemo DEBDOX TACE, vezavo irinotekana na delce pa DEBIRI TACE. Poseg izvajamo v lokalni anesteziji z antibiotično zaščito. Aplikacijo naredimo preko katetra, uvedenega superselektivno v arterijo, ki prehranjuje tumor. Semiselektivno in superselektivno kemoembolizacijo nam omogoča uporaba mikrokatetrске tehnike in uporaba trodimenzionalne tehnologije Cone Beam CT (CBCT), ki jo uporabljamo za prepoznavo prehranjevalne arterije (2).

Selektivna intraarterijska radioembolizacija

Pri selektivni intraarterijski radioembolizaciji (ang. *selective intraarterial radiation therapy* – SIRT) lokalno in perkutano

intraarterijsko apliciramo v hepatično arterijo radioaktivni itrij (^{89}Y), ki je vezan na nosilce (delce velikosti 40-60 μ) (3). Nekroza tumorja je posledica β -sevanja radioaktivnega itrija. Poseg poteka v dveh delih, zaradi česar je potrebna dvojna hospitalizacija. Med prvo hospitalizacijo je treba embolizirati gastroduodenalno arterijo in desno želodčno arterijo, s čimer izključimo komunikacijo s prebavnim traktom. Po selektivni kateterizaciji hepatične arterije, ki prehranjuje reženj jeter, v katerem so tumorji, sledi aplikacija makroagregatov albumina, na katerega je vezan tehneций ($^{99\text{m}}\text{Tc}$). Po aplikaciji naredimo SPECT, da preverimo, ali smo prekinili komunikacijo s prebavnim traktom in pljuči. Če smo bili uspešni, sledi aplikacija itrija (7–14 dni po prvem posegu). Potrebna doza radioaktivnega itrija (GBq) se izračuna za vsakega bolnika posebej glede na njegovo telesno težo, višino ter volumen jeter in tumorjev. Med drugo hospitalizacijo ponovno naredimo aniografijo trunkusa celiakusa: po potrditvi primernosti lege katetra v eni od hepatičnih arterij počasi apliciramo radioaktivni itrij in pazimo, da ne pride do refluksa. V Sloveniji izvajamo SIRT le na Kliničnem inštitutu za radiologijo UKC Ljubljana. V UKC smo metodo vpeljali leta 2012 v sklopu multicentrične prospektivne randomizirane raziskave SORAMIC (»Ocena zdravila Sorafenib v kombinaciji z lokalno mikroterapijo, kontrolirano s pomočjo magnetnoresonančnega slikanja s kontrastnim Gd-EOB-DTPA pri bolnikih z inoperabilnim hepatoceličnim karcinomom«) (4).

Indikacije

Jetrnocelični karcinom

Zdravljenje bolnikov s jetrnoceličnim karcinomom mora ostati v domeni multidisciplinarnega tima, ki vključuje hepatologe, onkologe, radiologe, interventne radiologe in kirurge, saj le tako lahko zagotavljamo največjo možno dobrobit za bolnike in zmanjšamo zaplete zdravljenja. Razvrstitev bolnikov po klasifikaciji BCLC (ang. Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)) omogoča natančnejšo napoved poteka bolezni in zdravljenja (5,6). Odločitev o optimalni metoda zdravljenja je odvisna od stopnje jetrne okvare, razširjenosti bolezni, števila in velikosti lezij, prehodnosti portalne vene in njenih vej ter seveda splošnega stanja bolnika.

Največ izkušenj z znotrajžilnim zdravljenjem jetrnih lezij imamo prav pri zdravljenju jetrnoceličnega karcinoma, pri katerem je TACE že vrsto let uvrščen med standardne postopke zdravljenja, bodisi kot metoda izbora pri bolnikih v srednjem stadiju bolezni, bodisi pri bolnikih v zgodnjem stadiju bolezni, ki niso primarni kandidati za kurativne metode zdravljenja (transplantacijo, operativno zdravljenje, ablativne metode) (6). TACE lahko služi kot premostitveni poseg pred transplantacijo jeter (kadar je čas do transplantacije daljši do 6 mesecev), lahko pa poseg izvedemo, kadar je cilj zmanjšanje tumorja z namenom zadostiti kriterijem za transplantacijo jeter ali resekcijo tumorja. SIRT je indiciran pri bolnikih s hepatocelularnim karcinomom

v srednjem in napredovalem stadiju bolezni, ki niso dobri kandidati za DEBDOX TACE, ali pri bolnikih, pri katerih je prišlo do napredovanja po DEBDOX TACE (6,7).

Jetrni zasevki kolorektalnega karcinoma

DEBIRI TACE in SIRT jetrnih zasevkov kolorektalnega karcinoma sta možnosti, ki so nam trenutno na voljo po tem, ko so izkoriščene vse druge možnosti sistemskega in operativnega zdravljenja, v kolikor seveda tudi bolnikovo splošno stanje ustreza kriterijem za poseg. Po do sedaj znanih podatkih in naših izkušnjah gre za varen in učinkovit poseg, ki ga je možno v procesu zdravljenja večkrat ponoviti. Trenutno v svetu poteka več raziskav z uporabo DEBIRI TACE in SIRT kot možnost neoadjuvantnega zdravljenja pred načrtovano kirurško resekcijo ali kot zdravljenje v kombinaciji s sistemsko kemoterapijo in tarčnimi zdravili (8,9,10,11). Nujen je seveda interdisciplinarni pristop. V prihodnosti je v obravnavi teh bolnikov pričakovati uporabo znotrajžilnih posegov v kombinaciji z drugimi posegi intervencijske radiologije (npr. lokalna ablacija tumorjev) in sistemske kemoterapije. Namen take obravnave je doseči čim večjo resektabilnost tumorjev oz. zasevkov in povečati možnosti bolnika za ozdravitev, podaljšati čas do napredovanja bolezni ali zgolj zagotoviti čim boljše kakovost preostanka življenja. V naši ustanovi DEBIRI TACE izvajamo od oktobra 2010 (8).

Drugi tumorji

Z DEBDOX TACE in SIRT zdravimo s paliativnim namenom še neoperabilne intrahepatične holangiokarcinome, neoperabilne jetrne zasevke karcinoma želodca, jetrne zasevke malignega melanoma, dojke in simptomastke zasevke nevroendokrinih tumorjev (12,13,14). Uspeh zdravljenja ocenjujemo klinično, laboratorijsko in z radiološkim prikazom.

EMBOlizacija PORTALNE VENE

Embolizacija portalne vene (EPV) je poseg intervencijske radiologije, ki ga opravljamo pri bolnikih pred načrtovano obsežno resekcijo jeter, običajno zaradi primarnih ali sekundarnih jetrnih tumorjev. EPV se izvaja v lokalni anesteziji, s pomočjo perkutanega, transhepatičnega pristopa, pod UZ in diaskopsko kontrolo. Indicirana je za bolnike, pri katerih je pričakovati, da bo pooperativni ostanek jeter (FLR) premajhen za varno izvedbo resekcije (15). Skozi kateter, uveden v intrahepatalne veje portalne vene, opravimo primarno embolizacijo z mikrodelci, po doseženi praktično popolni zaustavitvi toka krvi pa dodatno emboliziramo še s spiralami. Z EPV zmanjšamo tok portalne krvi v oboleli jetrni parenhim oz. ga preusmerimo v zdrav, s tumorjem neprizadeti del jeter ter s tem povzročimo hipertrofijo zdravega dela jeter. Ob pravilni uporabi EPV se poveča volumen FLR in posledično

zmanjšata jetrna odpoved in umrljivost v perioperativnem obdobju. Načrtovani FLR, ki še zagotavlja primerno jetrno funkcijo po operaciji, je vsaj 20 % celotnega volumna zdravih jeter. Ob okvari jetrnega parenhima (npr. zaradi kemoterapije ali jetrne ciroze) je zaradi slabše jetrne funkcije primeren odstotek volumna FLR okrog 30–40 % (15,16). Uspešnost hipertrofije zdravih predelov jeter kontroliramo 4–6 tednov po embolizaciji s pomočjo CT- ali MR-volumetrije.

PERKUTANA TRANSKATETRСКА ARTERIJSKA EMBOLIZACIJA

Perkutana transkatetrška arterijska embolizacija (PTAE) je metoda, ki se že dolgo uspešno uporablja za zaustavljanje arterijskih krvavitev različne vrste na različnih anatomskih mestih. Metoda temelji na perkutanem arterijskem pristopu z natančnim prikazom mesta krvavitve z uporabo digitalne subtrakcijske angiografije (DSA) in na selektivni kateterizaciji krvaveče žile. To zapremo z embolizacijskim sredstvom – izvedemo mehansko obstrukcijo pretoka krvi. Metoda je posebno primerna za zdravljenje bolnikov s težko obvladljivo krvavitvijo in je združljiva tudi z drugimi metodami zdravljenja. Z embolizacijo lahko dokončno zaustavimo krvavitev ali pa bolnikovo stanje izboljšamo in omogočimo druga zdravljenja. Absolutnih kontraindikacij za embolizacijo ne poznamo.

Malignni tumorji ledvic

Embolizacija malignnih tumorjev ledvic (EMTL) v napredovalem stadiju bolezni pride v poštev v dveh primerih: kot predoperativna embolizacija potencialno resektabilnih ledvičnih tumorjev in kot paliativna embolizacija napredovalih tumorjev (17). Namen predoperativne EMTL je lažja kirurška odstranitev tumorja in zmanjšanje izgube krvi med operacijo. Kot embolizacijsko sredstvo se lahko uporablja alkohol, čeprav so pogostejše v uporabi cianoakrilat ali mikrodelfci. Resorbilni materiali se uporabljajo le redko. Ob uporabi mikrospiral je treba zagotoviti, da so te nameščene dovolj distalno, da ne ovirajo ligacije ledvične arterije med operacijo. Namen paliativne EMTL je lajšanje oz. odprava določenih simptomov in posledično izboljšanje kakovosti življenja. Embolizacija je indicirana v primerih, kot so makrohematurija z anemijo, rezistentna bolečina zaradi tumorja, srčno popuščanje zaradi arteriovenskega obvoda v tumorju, arterijska hipertenzija, hiperkalciemija in policitemija (17). Superselektivno embolizacijo izvajamo tudi pri kostnih zasevkih. Predoperativna embolizacija dobro prekrvavljenih kostnih zasevkov svetloceličnega karcinoma ledvic zmanjša intraoperativno izgubo krvi in pooperativne zaplete.

Krvavitve v onkologiji

Obstajajo številna in pogosto sočasna stanja, ki vodijo do krvavitev pri bolnikih z malignimi tumorji. Že samo maligno obolenje je dejavnik

tveganja za nastanek koagulopatije. Dejavnik tveganja za morebitne krvavitve predstavlja že sama lokalna rast tumorja in njegova ekstenzivna neovaskularizacija. Dodano lahko h krvavitvam in koagulopatiji doprinesejo še metastatska invazija kostnega mozga, trombotična mikroangiopatija in diseminirana intravaskularna koagulacija (18). Krvavitev je lahko tudi posledica zapletov različnih metod zdravljenja, kot so kemoterapija, radioterapija, preprečevanja tromboembolične bolezni in kirurško zdravljenje.

Ruptura tumorjev jeter

To je razmeroma redek zaplet. Klinično se kaže z epigastrično bolečino in znaki hemoragičnega šoka. Občasno lahko tumor zakrvavi v žolčni trakt in povzroči nenadno sliko epigastrične bolečine, povezane s holestazno zlatenico, meleno in hematemezo. Od malignih tumorjev jeter najpogosteje zakrvavi HCC, od benignih pa adenom. Najbolj sprejet mehanizem rupture in krvavitve pri HCC je invazija tumorja v jetrne vene, ki ovira vensko drenažo tumorja in posledično povzroči dvig intratumorskega pritiska in krvavitev (18). Dejavniki tveganja za rupturo HCC so portalna hipertenzija, ciroza jeter, veliki tumorji (nad 5 cm), protruzija tumorja na površini jeter, vaskularna tromboza in razširitev tumorja zunaj jeter.

Krvavitve v prebavila

Pri bolnikih s hemodinamsko pomembnimi akutnimi krvavitvami iz spodnjih prebavil je embolizacija metoda izbora zdravljenja. Krvavitve iz spodnjih prebavil so definirane kot krvavitve distalno od Treitzovega ligamenta in predstavljajo približno 30 % vseh akutnih gastrointestinalnih krvavitev. V tankem in širokem črevesju so najpogostejši vzroki za krvavitev divertikli (20–55 %), angiodisplazije (13–40 %) ter tumorji in vnetno spremenjeni segmenti črevesa (do 25 %) (14,18). Za potrditev mesta krvavitev in oceno anatomije visceralnega in iliakalnega žilja je pred znotrajžilnim zdravljenjem vedno treba opraviti CTA. Pri krvavitvah v poteku prebavil je potrebna pozornost pri zapiranju terminalnih arterijskih vej, kjer je zaradi odsotnosti povezav nevarnost ishemije in posledične nekroze velika. Pravilna izbira mesta zapore krvaveče žile pomembno zmanjša probleme z ishemijo (možnost kolateralne prekrvavitve).

Krvavitve v mali medenici

Bolniki z malignomi uterusa in cerviksa, prostate in mehurja lahko masivno zakrvavijo kot posledica žilne invazije, radioterapije ali kirurškega zdravljenja (19,20). Krvavitev je lahko vaginalna, v mehur ali intraperitonealna. V primeru znotrajžilnega zdravljenja pri tumorjih v ginekološkem področju je vedno potreben bilateralni pristop z embolizacijo desne in leve arterije uterine. Z embolizacijo lahko

dokončno zaustavimo krvavitev ali pa bolnikovo stanje izboljšamo in omogočimo druga zdravljenja. Kot embolizacijsko sredstvo uporabljamo trajna (delce, spirale, kombinacija obojih) ali začasna embolizacijska sredstva (gelfoam).

Krvavitve v prsnem košu

Masivna hemoptiza, krvavitev v prsni koš ali plevralni prostor so urgentna stanja, ki so povezana z visoko smrtnostjo in zahtevajo takojšnjo diagnozo in zdravljenje (21). Če je endoskopsko zdravljenje neuspešno, je indicirano znotrajžilno zdravljenje z embolizacijo. CTA zagotavlja informacije o osnovni pljučni bolezni, mestu krvavitve, vaskularni anatomiji bronhialnih arterij (BA) in ekstrasbronhialnih vejah, pljučnih arterijah, kot tudi osnova za načrtovanje znotrajžilnega posega. Malignom pljuč je vzrok za hemoptizo v 30 % , pri čemer približno 10 % bolnikov z rakom pljuč razvije masivno hemoptizo (21).

ZAKLJUČEK

Primarne in sekundarne maligne tumorje jeter zdravimo s paliativnimi intraarterijskimi metodami, kot so selektivna intraarterijska kemoembolizacija in selektivna intraarterijska radioembolizacija. Embolizacijo portalne vene izvajamo pri bolnikih pred načrtovano obsežno resekcijo jeter zaradi tumorjev. Embolizacija malignih

tumorjev ledvic v napredovalem stadiju bolezni izvajamo kot predoperativno embolizacijo potencialno resektabilnih ledvičnih tumorjev in kot paliativno embolizacijo napredovalih tumorjev. Bolnike z malignimi tumorji, ki masivno zakrvavijo zaradi močne prekrvavitve tumorja, žilne invazije, radioterapije ali kirurškega zdravljenja, zdravimo z embolizacijo. Z embolizacijo lahko dokončno zaustavimo krvavitev ali pa bolnikovo stanje izboljšamo in omogočimo druga zdravljenja.

LITERATURA

1. Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, Bouma E, Koskinas J, Stefaniotou A, et al. Chemoembolization with doxorubicin-eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: five-year survival analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012; 35 (5): 1119–28.
2. Popovic P, Štabuc B, Janša R, Garbajs M. Survival of patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma treated with superselective transarterial chemoembolization using doxorubicin-loaded DC Bead under cone-beam computed tomography control. *Radiol Oncol*. 2016; 50 (4): 418–26.
3. Popovič P, Košutič I. Vloga selektivne intraarterijske radioembolizacije (SIRT) v zdravljenju hepatocelilarnega karcinoma = The role of Selective international radiation therapy (SIRT) in the treatment of heparocellular carcinoma. *Gastroenterolog*. 2018; 22: 76–86.

4. Ricke J, Klumpen HJ, Amthauer H, Bargellini I, Bartenstein P, de Toni EN et al. Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2019; 71 (6): 1164–74.
5. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012; 56 (4): 908–43.
6. Štabuc B, Gavrič A, Janša R, Šmid A, Popovič P, Garbajs M in sod. Povzetek zadnjih evropskih smernic za obravnavo hepatoceličnega karcinoma = Review of the last European guidelines for the management of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterolog.* 2018; 22: 16–38.
7. Salem R, Mazzaferro V, Sangro B. Yttrium 90 radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: biological lessons, current challenges, and clinical perspectives. *Hepatology.* 2013; 58: 2188–97.
8. Boc N, Boc M, Popovič P. Vloga endovaskularnega zdravljenja jetrnih zasevkov = The role of endovascular treatment of liver metastases. *Gastroenterolog.* 2011; 15: 16–23.
9. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016; 27 (8): 1386–422.
10. Velenik V, Oblak I, Breclik E, Ocvirk J, Edhemović I, Jeromen A in sod. Priporočila za obravnavo bolnikov z rakom debelega črevesa in danke = Recommendations for the treatment of patients with colorectal cancer. *Onkologija: strokovni časopis za zdravnike.* 2017; 1: 26–49.
11. van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, Findlay MP, Ricke J, Peeters M, et al. SIRFLOX: randomized phase iii trial comparing

- first-line mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) versus mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 1723–31.
12. Štabuc M, Dežman R, Janša R, Garbajs M, Popovič P. Superselektivna kemoembolizacija pri bolnikih s neresektabilnim holangiokarcinomom-naše izkušnje. Zbornik del 68. strokovne konference Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo: simpozij z mednarodno udeležbo. 2018; 21–3.
 13. Dežman R, Črne V, Popovič P. Vloga interventne radiologije pri zdravljenju jetrnih zasevkov nevroendokrinih tumorjev prebavil = The role of interventional radiology in management of liver metastases from GEP-NETs. *Gastroenterolog*. 2018; 22: 67–75.
 14. Popovič P, Štabuc M., Dežman R., Garbajs M. Slikovna diagnostika in interventni posegi pri boleznih prebavil. Imaging and interventional procedures in gastroenterology. *Gastroenterolog*. 2013; 17: 50–62.
 15. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, Damrah O, Tait P, Jackson J, Habib N, Jiao LR. et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg*. 2008; 247 (1): 49–57.
 16. Dežman R, Popovič P. Perkutana embolizacija portalne vene pred desno hepatektomijo : predstavitev primera = Percutaneous portal vein embolization before right hepatectomy : a case report. *Medicinski razgledi*. 2016; 55: 427–35.
 17. Maxwell NJ, Saleem Amer N, Rogers E, Kiely D, Sweeney P, Brady AP. Renal artery embolisation in the palliative treatment of renal carcinoma. *Br J Radiol*. 2007; 80: 96–102.
 18. Reevel-Mouroz P, Mokrane FZ, Collot S, Chabbert WW, Rousseau H, Meyrignac O, Otal P. Hemostatic embolization in oncology. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2015; 96: 807–82.

19. Popovič P. Interventni radiološki posegi v porodništvu in ginekologiji. Ultrazvočne preiskave v ginekologiji in perinatologiji. 2017; 329–33.
20. Loffroy R, Pottecher P, Cherblanc V , Favelier S, Estivalet L, Koutlidis, N et al. Current role of transcatheter arterial embolization for bladder and prostate hemorrhage. Diagn Interv Imagin. 2014; 95: 1027–34.
21. Goh PYT, Lin M, Teo N, Wong DES. Embolization for hemoptysis: A six-year review. Cardiovasc Intervent Radiol. 2002; 25: 17–25.

VPLIV RAKA NA NASTANEK VENSKE TROMBOZE

Tjaša Vižintin Cuderman

Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana

POVZETEK

Venski trombembolizmi (VTE) so pogost zaplet rakave bolezni, hkrati pa je rak tudi pomemben dejavnik tveganja za pojav VTE. Osnovni patofiziološki mehanizem za nastanek VTE je hiperkoagulabilno stanje, ki nastane kot posledica prepleta koagulacijskih, vnetnih in imunoloških dejavnikov. Omenjeni dejavniki so lahko tumorsko specifični ali pa odraz imunskega odziva gostitelja na rakavo obolenje. Poleg tega k nastanku VTE pri bolnikih z rakom pomembno prispevajo tudi ekstrinzični dejavniki, kot so specifično onkološko zdravljenje, invazivni posegi ter značilnosti bolnika.

Ključne besede: venska tromboza, rak, patofiziologija

UVOD

Rak predstavlja hiperkoagulabilno stanje in s tem prinaša povečano tveganje za trombotične dogodke. Med trombotičnimi dogodki se pri bolnikih z rakom najpogosteje pojavlja venska trombembolija (VTE), redkeje arterijske tromboze in diseminirana intravaskularna koagulacija (1).

VTE je tako znan in pogost zaplet pri bolnikih z rakom, velja pa tudi obratno: pri bolnikih, ki jih zdravimo zaradi VTE, pogosto odkrijemo raka (2). Mehanizmi za nastanek VTE pri raku so številni in še ne povsem pojasnjeni. Bolniki z rakom imajo poleg bolezni same neredko tudi dodatne dejavnike tveganja za razvoj VTE, kot so kirurško zdravljenje, vstavitve osrednjih venskih katetrov, sistemsko onkološko zdravljenje ter slaba pomicnost (3).

Bolniki z rakom imajo v primerjavi z vrstniki brez raka od 4- do 7-krat večje tveganje za pojav VTE, hkrati pa bolniki z rakom predstavljajo 15–20 % bolnikov z VTE (1,4). Nastop VTE pomembno vpliva na kakovost življenja in obravnavo bolnikov z rakom, saj zdravljenje VTE namreč lahko zaplete zdravljenje osnovne bolezni, hkrati pa je povezano tudi s povečanim tveganjem za hemoragične zaplete. Razvoj VTE pri raku predstavlja tudi pomemben negativen napovedni dejavnik, saj je povezan s slabšim preživetjem bolnikov v prvem letu po

postavitvi diagnoze ne glede na vrsto in razširjenost rakavega obolenja (5).

PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI NASTANKA VENSKE TROMBOZE

Že dolgo je znano, da na nastanek VTE vpliva eden ali več elementov Virchowove triade (povečano nagnjenje k strjevanju krvi, upočasnen pretok krvi (staza) in poškodba žilne stene), vendar pa so natančni mehanizmi nastanka strdka v velikih venah še vedno predmet znanstvenih razprav.

Domnevajo, da je nastanek venskega strdka posledica prepleta koagulacijskih, vnetnih in imunoloških mehanizmov ter da poteka v več korakih (6,7). V velikih venah strdki pogosto začnejo nastajati v venskih sinusih, kjer zmanjšan pretok krvi vodi v hipoksijo, ta pa v aktivacijo endotela in mastocitov. Z aktivacijo endotela se aktivirajo adhezijski receptorji ter sproščajo adhezijske molekule (P-selektina, E-selektina) in von Willebrandov faktor. Pri tem pomembno vlogo igrajo mastociti, ki sproščajo provnetne faktorje (npr. histamin), citokine in adhezijske molekule (8). V tretjem, zadnjem koraku se krožeči levkociti in trombociti vežejo na endotel in se s tem aktivirajo. Aktivirani levkociti in vsebina njihovih mikroveziklov, ki se ob aktivaciji sprosti, dodatno doprinesejo k aktivaciji koagulacije. Monociti so glavni vir

tkivnega faktorja, medtem ko nevtrofilci sproščajo svoj jedrni material in na tak način tvorijo NET (nevtrofilne zunajcelične pasti, ang. *neutrophil extracellular traps*). NET predstavljajo mrežo, v katero se ulovijo fibrin in krvne celice, hkrati pa dodatno aktivirajo trombocite in endotel, potencirajo aktivacijo koagulacije in zavirajo antikoagulacijske procese. Aktivirani trombociti ravno tako delujejo prokoagulantno in provnetno ter s tem pripomorejo k nastanku venskega strdka (6,7,9).

POSEBNOSTI PATOFIZIOLOŠKIH MEHANIZMOV NASTANKA VENSKE TROMBOZE PRI RAKU

Pri bolnikih z rakom pomembno vlogo pri nastanku VTE odigrajo tumorske celice, ki bodisi neposredno ali posredno vplivajo na koagulacijske, vnetne in imunološke procese.

Neposreden protrombotični vpliv tumorskih celic se kaže z izražanjem oziroma sproščanjem različnih faktorjev, ki vplivajo na aktivacijo koagulacije in trombocitov. Tako tumorske celice aktivirajo ekstrinzično pot koagulacijske kaskade z izražanjem tkivnega dejavnika na celični membrani oziroma izločanjem tkivnega dejavnika v krvni obtok v obliki mikropartiklov. Tumorske celice lahko izražajo tudi prokoagulacijski dejavnik (*cancer procoagulant*) – cistinske proteaze, ki direktno aktivirajo koagulacijski faktor X. Tumorske celice preko spodbujanja zaviralcev aktivatorjev plazminogena 1 in 2 vplivajo tudi

na fibrinolitično aktivnost, spodbujajo pa tudi aktivacijo in agregacijo trombocitov, tako prek izločanja prostaciklina in tromboksana kot tudi prek direktnih celičnih interakcij (podoplanin). Mikropartikli lahko izločajo tudi fosfatidilserin, ki predstavlja površino za nastanek kogulacijskih kompleksov (10,11).

Posreden protitrombotični vpliv tumorskih celic je odraz imunskega odziva gostitelja na rakavo obolenje; sem spadajo tvorba reaktantov akutne faze, vnetje, nekroza ter sprememba presnove proteinov s tvorbo paraproteinov. Poleg tega tumorske celice lahko izločajo citokine – ti spodbujajo aktivacijo trombocitov ter izražanje tkivnega dejavnika ter von Willebrandovega faktorja – ter faktorje, ki spodbujajo nevtrofilce k nastanku NETs. Tumorske celice s svojo rastjo povzročajo tudi lokalno hipoksijo, ki je pomemben dejavnik pri aktivaciji endotela. Tumorske celice aktivirajo endotel tudi z izražanjem adhezijskih molekul, rastnih dejavnikov in proangiogenih faktorjev.

Protrombotično stanje pri bolnikih z rakom spodbujajo še ekstrinzični dejavniki: različne metode zdravljenja (operacija, kemoterapija, hormonsko zdravljenje) kot tudi venska staza (splošna prizadetost bolnika s slabšo pomičnostjo, pritisk tumorske mase) ter direktna poškodba žilne stene (prodiranje rakavih celic prek žilne stene, učinek zdravil in invazivnih metod zdravljenja) (10–12).

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA NASTANEK VENSKE TROMBOZE PRI BOLNIKU Z RAKOM

Dejavnike tveganja za pojav VTE pri bolnikih z rakom lahko razdelimo v tri skupine: dejavnike, povezane z bolnikom, dejavnike, povezane z malignomom, in dejavnike, povezane z zdravljenjem raka (10). Prikazujemo jih v tabeli 1.

Tabela 1. Dejavniki tveganja za VTE pri bolnikih z rakom (povzeto po (10)).

Dejavniki, povezani z bolnikom	Starost Spol Pomičnost Sočasne bolezni VTE v preteklosti
Dejavniki, povezani z malignomom	Lokacija raka Vrsta raka in razširjenost bolezni Histološki izvid Čas od postavitve diagnoze raka
Dejavniki, povezani z zdravljenjem raka	Operacija Hospitalizacija Sistemska onkološko zdravljenje Antiangiogeno zdravljenje Osrednji venski katetri

Tveganje za nastanek VTE pri bolniku z rakom je največje v prvih mesecih po odkritju raka (13), kar razlagajo s povečanim številom invazivnih posegov in agresivnim zdravljenjem, ki jih je deležna večina bolnikov z novo odkritim rakom. Za pojav VTE so najbolj ogroženi bolniki s karcinomom trebušne slinavke, pljuč, ledvice, želodca, maternice in možganov (14). Bolniki z napredujočim rakom (10), predvsem tisti z metastatsko obliko bolezni (15), imajo večje tveganje za VTE v primerjavi z bolniki z zamejeno obliko bolezni.

ZAKLJUČEK

S staranjem populacije narašča tudi incidenca raka. Ob tem lahko pričakujemo tudi porast incidence VTE. Za učinkovito preprečevanje VTE pri bolnikih z rakom je ključno dobro poznavanje patofizioloških mehanizmov, ki vplivajo na nastanek VTE. Na tem področju v preteklih letih sicer beležimo velik napredek, še vedno pa ostajajo v našem znanju številne vrzeli, ki so predmet nadaljnjega raziskovanja. –

LITERATURA

1. Levi, M. Cancer-related coagulopathies. *Thromb Res.* 2014, 133, S70–S75.
2. Donellan E, Khorana AA. Cancer and venous thromboembolic disease: A review. *Oncologist.* 2017; 22: 199–207.
3. Kozak M, Štalc M, Tratar G, Ježovnik MK, Šabovič M, Mavri A et al. Slovenska priporočila za odkrivanje in zdravljenje venske tromboze. *Zdravn Vestn.* 2016; 85: 443–57.
4. Khalil J, Bensaid B, Elkacemi H, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: an underestimated major health problem. *World J Surg Oncol.* 2015; 13: 204.
5. Timp JF, Braekkan SG, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer associated venous thrombosis. *Blood.* 2013; 122: 1712–23.
6. Budnik I, Brill A. Immune Factors in Deep Vein Thrombosis Initiation. *Trends Immunol.* 2018; 39 (8): 610–23.
7. Wolberg AS, Rosendaal FR, Weitz JI, et al. Venous thrombosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2015; 1: 15006.
8. Huang AL, Bosco JJ, Peter K. Mast Cell: An Unexpected Villain in Venous Thromboembolism? *Circ Res.* 2017; 121: 899–901.
9. Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *J Clin Invest.* 2012; 122: 2331–6.
10. Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharom P. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment. *Cancers.* 2018; 10: 380.
11. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol.* 2005; 6: 401–10.
12. Donellan E, Kevane B, Bird RR, Ainle FN. Cancer and venous thromboembolic disease: from molecular mechanisms to clinical management. *Curr Oncol.* 2014; 21: 134–43.

13. Khorana, AA, Connolly, GC. Assessing Risk of Venous Thromboembolism in the Patient With Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009, 27, 4839–47.
14. Horsted, F, West, J, Grainge, MJ. Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med.* 2012, 9, e1001275.
15. Blom, J.W, Doggen, CM, Osanto, S, Rosendaal, FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005, 293, 715–22.

POMEN ODKRIVANJA RAKA PRI BOLNIKIHZ VENSKO TROMBEMBOLIJO

Andreja Rehberger Likozar

Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana

POVZETEK

Venska trombembolija je lahko prvi znak prikrite rakave bolezni. Ob postavitvi diagnoze nesprožene venske trombembolije naredimo presejalne preiskave, ki so pomembne zaradi odkrivanja prikrite rakave bolezni v zgodnjem stadiju, kar lahko vpliva na zdravljenje in tudi na umrljivost. S presejalnimi preiskavami odkrijemo dve tretjini prikritih rakavih bolezni. Za odkrivanje raka zadostujejo osnovne presejalne preiskave, ki vključujejo anamnezo, klinični pregled, osnovne laboratorijske preiskave, rentgensko slikanje pljuč ter preiskave za ugotavljanje rakavih bolezni, ki so vezane na starost in spol. Pri bolnikih, ki imajo veliko tveganje za prikrita raka, naredimo tudi dodatne presejalne preiskave. Rutinsko razširjenih presejalnih preiskav za ugotavljanje raka ne uporabljamo, saj do sedaj še niso ugotovili pomembne koristi v večjem odkrivanju, stroškovne učinkovitosti ali zmanjšanja umrljivosti, povezane z rakom.

Ključne besede: venska trombembolija, rak, presejanje

UVOD

Venska trombembolija (VTE) je lahko prvi znak prikritega raka in ga pogosteje odkrijemo pri bolnikih z nesproženo VTE kot pri bolnikih s sproženo VTE (1). Ker odkrivanje prikritega raka pri bolnikih z VTE lahko vpliva na odkritje raka v začetnem, še ozdravljivem stadiju, bi lahko preprečili z rakom povezano obolevnost in vplivali na zmanjšanje umrljivosti, povezane z rakom (2). Tveganje za VTE se razlikuje glede na vrsto raka in je največje pri raku trebušne slinavke, krvnih malignomih, pljučnem raku, raku želodca in raku v centralnem živčnem sistemu (3). Odkritje prikrite rakave bolezni pri bolnikih z VTE je povezano s slabim preživetjem (4). Prevalenca prikrite rakave bolezni pri bolnikih s prvo nesproženo VTE je nizka in jo po zadnjih podatkih ugotavljajo pri 5,2 % bolnikov v prvem letu po diagnozi VTE (5). Več kot 60 % rakavih bolezni odkrijejo kmalu po diagnozi VTE (6). Incidenca se postopoma zmanjšuje in je pri bolnikih, pri katerih z osnovnimi presejalnimi preiskavami niso ugotovili rakave bolezni, 12 mesecev po VTE le 0,93 %, kar je podobna incidenca kot v populaciji brez VTE (7). V obdobju 30 mesecev po diagnozi VTE, je prevalenca prikritega raka ocenjena na 5 %, kar predstavlja 6–7-krat večje tveganje v primerjavi z novo odkritimi rakavimi boleznimi v splošni populaciji (2). Čeprav je največje tveganje za diagnozo raka v 12 mesecih po

postavitvi diagnoze VTE, ostaja tveganje za odkritje raka na debelem črevesu, raka trebušne slinavke in multipli mielom, zvišano do 6 let po postavitvi diagnoze VTE (8).

PRESEJALNE PREISKAVE

Pri bolnikih z nesproženo VTE je pomembno pomisliti na prikrito rakavo bolezen in narediti presejalne preiskave. Presejalne preiskave ob diagnozi VTE so pomembne, saj bi z njimi lahko odkrili raka v začetnem, še ozdravljivem stadiju, v primeru kasnejšega odkritja rak lahko ne bi bil več ozdravljiv (2). Približno dve tretjini izmed ugotovljenih rakavih bolezni so odkrili s pomočjo presejalnih testov, pri ostali tretjini pa se je rakava bolezen pokazala s kliničnimi znaki in simptomi ob rednem spremljanju. Z osnovnimi presejalnimi preiskavami so odkrili 30 % karcinomov solidnih organov v stadiju 0, I ali II in 57 % v stadiju III ali IV. Z razširjenimi preiskavami so potrdili 47 % karcinomov solidnih organov v stadiju 0, I ali II in 41 % v stadiju III ali IV (5). Z namenom ugotovitve najboljše presejalne strategije za odkrivanje prikrita raka pri bolnikih z nesproženo VTE je bilo v zadnjem desetletju zasnovanih veliko raziskav. Še vedno so potrebni dodatni podatki o učinkovitosti (ocena dodatnih tveganj in podatki o morbiditeti, mortaliteti in stroškovni učinkovitosti) različnih presejalnih strategij, kot so različni laboratorijski testi in slikovna diagnostika, ter

ugotovitve, s katero preiskavo bi odkrili največ prikritih rakavih bolezni (9).

Presejalne preiskave pri nas

Na kliničnem oddelku za žilne bolezni upoštevamo Slovenska priporočila za odkrivanje in zdravljenje venske tromboze (10) in pri bolnikih z nesproženo VTE naredimo usmerjeno anamnezo in natančen klinični pregled, laboratorijske preiskave venske krvi (hemogram, dušične retente, elektrolite, kalcij, jetrne teste in proteinogram) in rentgensko slikanje prsnega koša. Pri bolnikih med 50. in 70. letom starosti naredimo 3-kratni zaporedni pregled blata na prikrito krvavitev, če v zadnjem letu niso sodelovali v presejalnem programu SVIT. Pri moških po 40. letu starosti določimo prostatični specifični antigen. Pri ženskah po 50. letu starosti opravimo mamografijo, če v zadnjem letu preiskave niso opravile v presejalnem programu DORA, spolno aktivne ženske med 18. in 74. letom napotimo tudi na ginekološki pregled. Na podlagi osnovnih presejalnih preiskav in kliničnega suma se nato odločamo o nadaljnjih preiskavah (10).

Osnovne presejalne preiskave

Raziskave priporočajo uporabo osnovnih presejalnih preiskav za odkrivanje prikrita raka pri bolnikih z VTE, ki vključujejo anamnezo, klinični pregled, osnovne laboratorijske preiskave krvi (celoten hemogram, teste jetrnega delovanja) in rentgensko slikanje pljuč

oziroma računalniškotomografsko (CT) angiografijo pljučnih arterij pri bolnikih s pljučno embolijo (9). K osnovnim presejalnim preiskavam pri bolnikih z nesproženo VTE spadajo tudi preiskave, ki so specifične za ugotavljanje raka, povezanega s starostjo (debelo črevo) in spolom (preiskave za ugotavljanje raka dojk, materničnega vratu in prostate) (2). Med vsemi osnovnimi presejalnimi testi se je izkazalo, da sta najpomembnejša natančna anamneza in klinični pregled, s katerima so ugotovili več kot eno tretjino primerov rakavih bolezni. Učinkovite so tudi laboratorijske preiskave krvi; hemogram in diferencialna krvna slika ter parametri jetrnega delovanja, medtem ko se določanje laktat dehidrogenaze, nivoja kalcija in odvzem brisa po Papanicolaou niso izkazali za učinkovite (5).

Razširjene presejalne preiskave

Razširjene presejalne preiskave za ugotavljanje prikritega raka pri bolnikih z VTE vključujejo osnovne presejalne preiskave in ultrazvok trebuha, CT trebuha ter medenice in/ali 18F-deoksi-fluoro-glukozno pozitronsko emisijsko tomografijo (18F-FDG PET/CT).

Z razširjenim testiranjem so odkrili 2-krat več prikritih rakavih bolezni kot samo z osnovnimi presejalnimi preiskavami, vendar niso ugotovili pomembne razlike v primerjavi z odkritjem zgodnjih stadijev raka (5). Razširjene preiskave za ugotavljanje prikrite rakave bolezni pri tej skupini bolnikov ne vplivajo na zmanjšanje umrljivosti (4). Stroškovna

analiza je pokazala, da v primerjavi samo z osnovnimi presejalnimi preiskavami rutinska uporaba razširjenih preiskav, ki vključujejo CT trebuha in medenice skupaj z osnovnimi presejalnimi preiskavami, niso niti stroškovno učinkovite niti koristnejše pri odkrivanju prikrita raka v skupini bolnikov z VTE. Intenzivnejša presejalna strategija za odkrivanje raka ni pokazala dodane vrednosti in je povezana tudi s potencialno škodljivimi posledicami za bolnika, kot so strah, stres, anksioznost in izpostavljenost sevanju (2). Takšna presejalna strategija lahko pokaže več lažno pozitivnih rezultatov, potrebo po dodatnih, večkrat tudi invazivnih preiskavah, kar vodi v večje stroške zdravljenja, bolnik je izpostavljen zapletom (povezanih s preiskavo ali posegom) in lahko vodi v nezaupanje ter strah (5).

Razen SOMIT raziskave (11), ki je po 2-letnem spremljanju bolnikov pokazala, da razširjene preiskave za ugotavljanje prikrita raka zmanjšajo umrljivost, povezano z rakom, druge raziskave tega niso potrdile. V raziskavi SOMIT so z razširjenimi presejalnimi preiskavami hitreje odkrili rakavo bolezen, ki je bila v manj napredovalem stadiju, vendar to ni pomembno vplvalo na umrljivost. Raziskava Trousseau (12), ki je primerjala odkrivanje prikrita raka pri bolnikih z nesproženo VTE z osnovnimi presejalnimi preiskavami in razširjenimi preiskavami, je pokazala majhen doprinos razširjenih presejalnih preiskav brez učinka na preživetje, zato ne priporočajo rutinske mamografije in CT trebuha ter prsnega koša pri bolnikih s prvo epizodo

nesprožene VTE (12). Tudi zadnji dve randomizirani raziskavi nista pokazali prednosti pri uporabi razširjenih presejalnih preiskav za odkrivanje prikritega raka (9,13). V raziskavi SOME (9) s CT trebuha in medenice v primerjavi z osnovnimi presejalnimi preiskavami niso ugotovili pomembne razlike niti v številu zgrešenih prikritih rakavih bolezni niti v številu novo odkritih. Rutinsko presejanje prikritega raka s CT trebuha in medenice ni pokazalo klinično pomembne učinkovitosti v primerjavi z osnovnimi presejalnimi preiskavami (9). V raziskavi MVTEP (13) so z 18F-FDG PET/CT zgrešili manj prikritih rakavih bolezni, vendar pa ni znano, ali to vpliva na zmanjšanje z rakom povezane umrljivosti in večje preživetje. Tudi v tej raziskavi strategija z osnovnim presejanjem in 18F-FDG PET/CT ni bila povezana z bistveno večjo stopnjo odkritja rakave bolezni ob nesproženi VTE. Razširjene presejalne preiskave za odkrivanje prikritega raka so učinkovite pri izbrani podskupini bolnikov z velikim tveganjem za raka (13).

TVEGANJE ZA PRIKRITO RAKAVO BOLEZEN

Bolnike lahko s pomočjo točkovalnika RIETE, s katerim so ocenili tveganje za prikritega raka 30 dni po diagnozi VTE, razvrstimo v skupino z majhnim ali skupino z velikim tveganjem za raka. Točkovalnik vsebuje sedem parametrov (Tabela 1): moški spol, starost, kronična pljučna bolezen, anemija, število trombocitov, predhodna VTE

in nedavna operacija (14). Točkovalec je bil preverjen pri bolnikih, vključenih v retrospektivno raziskavo MVTEP (15), s pomočjo katere so prepoznali podskupino bolnikov z velikim tveganjem za prikrita raka. Točkovalec so nekoliko prilagodili; kronično pljučno bolezen so zamenjali s kajenjem in odstranili nedavno operacijo, saj je znano, da je pogostost prikrita raka pri VTE zaradi operacije zelo nizka. Pri podskupini bolnikov z velikim tveganjem ocenjujejo tveganje za prikrita raka na $> 10\%$ v 2 letih (15), v skupini z majhnim tveganjem pa $5,8\%$ (2).

Tabela 1. *Napovedni točkovalec RIETE za ugotavljanje prikrita raka po venski tromboemboliji (14).*

	Točke
Moški spol	1
Starost: < 70 let	1
> 70 let	2
Kronična pljučna bolezen	1
Anemija	2
Število trombocitov $\geq 350 \times 10^6/\text{mm}^2$	1
Postoperativno obdobje	-2
Predhodna venska tromboembolija	-1
Veliko tveganje	≥ 3

Z določitvijo dejavnikov tveganja za ugotavljanje prikritega raka s pomočjo točkovalnika prepoznamo bolnike z velikim tveganjem, kar omogoča izvajanje dodatnih presejalnih preiskav.

Starost je močan napovedni dejavnik pri odkrivanju prikritega raka pri bolnikih z nesproženo VTE. Dvanajstmesečna prevalenca pri bolnikih, mlajših od 40 let, je zanemarljiva, medtem ko je pri starejših od 80 let skoraj 10%. Bolniki z VTE, ki so starejši od 50 let, imajo 7-krat večjo verjetnost za diagnozo raka kot mlajši od 50 let. Verjetnost za prikrito rakavo bolezen je majhna tudi pri ženskah, ki prejemajo estrogen. Te ugotovitve postavljajo dvom o presejanju za prikrito rakavo bolezen pri podskupini bolnikov z majhnim tveganjem za raka (5).

ZAKLJUČEK

Venska trombembolija je lahko prva manifestacija prikritega raka, zato ob nesproženi venski trombemboliji pomislimo na raka in naredimo ustrezne presejalne preiskave. Pomen odkrivanja raka v tej skupini bolnikov je v odkrivanju zgodnejših stadijev raka, ustreznem in uspešnejšem zdravljenju ter s tem možnost vplivanja na kakovost bolnikovega življenja. Večino rakavih bolezni v 12 mesecih po postavitvi diagnoze venske trombembolije odkrijemo z osnovnimi presejalnimi testi, med katerimi sta najpomembnejša natančna anamneza in klinični pregled.

LITERATURA

1. Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood*. 2009; 113 (17): 3911–7.
2. Khan F, Rahman A, Carrier M. Occult cancer detection in venous thromboembolism: the past, the present, and the future. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017; 1 (1): 9–13.
3. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013; 122 (10): 1712–23.
4. Robin P, Otten HM, Delluc A, van Es N, Carrier M, Salaün P-Y, et al. Effect of occult cancer screening on mortality in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2018; 171: 92–6.
5. van Es N, Le Gal G, Otten H-M, Robin P, Piccioli A, Lecumberri R, et al. Screening for Occult Cancer in Patients With Unprovoked Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Patient Data. *Ann Intern Med*. 2017; 167 (6): 410–7.
6. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Fergusson D, Ramsay T, Rodger MA. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med*. 2008; 149 (5): 323–33.
7. Prandoni P, Casiglia E, Piccioli A, Ghirarduzzi A, Pengo V, Gu C, et al. The risk of cancer in patients with venous thromboembolism does not exceed that expected in the general population after the first 6 months. *J Thromb Haemost JTH*. 2010; 8 (5): 1126–7.
8. Marks MA, Engels EA. Venous thromboembolism and cancer risk among elderly adults in the United States. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2014; 23 (5): 774–83.

9. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Zarychanski R, Solymoss S, et al. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2015; 373 (8): 697–704.
10. Kozak M, Štalc M, Tratar G, Ježovnik MK, Šabović M, Mavri A, et al. Slovenska priporočila za odkrivanje in zdravljenje venske tromboze. *Zdr Vestn*. 2016; 85: 443–58.
11. DI Nisio M, Otten HM, Piccioli A, Lensing AWA, Prandoni P, Büller HR, et al. Decision analysis for cancer screening in idiopathic venous thromboembolism. *J Thromb Haemost JTH*. 2005; 3 (11): 2391–6.
12. Van Doormaal FF, Terpstra W, Van Der Griend R, Prins MH, Nijziel MR, Van De Ree MA, et al. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *J Thromb Haemost JTH*. 2011; 9 (1): 79–84.
13. Robin P, Le Roux P-Y, Planquette B, Accassat S, Roy P-M, Couturaud F, et al. Limited screening with versus without (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17 (2): 193–9.
14. Jara-Palomares L, Otero R, Jimenez D, Carrier M, Tzoran I, Brenner B, et al. Development of a Risk Prediction Score for Occult Cancer in Patients With VTE. *Chest*. 2017; 151 (3): 564–71.
15. Bertolotti L, Robin P, Jara-Palomares L, Tromeur C, Pastre J, Prevot-Bitot N, et al. Predicting the risk of cancer after unprovoked venous thromboembolism: external validation of the RIETE score. *J Thromb Haemost JTH*. 2017; 15 (11): 2184–7.

UKREPANJE PRI BOLNIKU Z VENSKO TROMBOZO IN RAKOM

Gregor Tratar

Interna klinika, Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana

POVZETEK

Zdravljenje venskih trombembolij (VTE) pri bolnikih z rakom je zahtevno, saj je pri teh bolnikih povečano tako tveganje za ponovno VTE kot tveganje za krvavitve. Trenutni standard zdravljenja VTE pri bolnikih z rakom je uporaba nizkomolekularnih heparinov v prvih 6 mesecih po nastopu VTE, čeprav je vse več dokazov, da lahko v tem obdobju pri nekaterih bolnikih varno posežemo tudi po neposrednih oralnih antikoagulantih. O optimalnem trajanju zdravljenja imamo le malo podatkov, zadnja slovenska priporočila svetujejo podaljšanje zdravljenja do ozdravitve raka. Za podaljšano zdravljenje po 6 mesecih uporabimo izključno peroralna zdravila.

Ključne besede: venski trombembolizmi, rak, antikoagulacijska zdravila

UVOD

Prvi opisi povezave med venskimi trombembolijami (VTE) in rakom so danes stari že skoraj 200 let (1, 2). Bolniki z rakom imajo večje tveganje za nastanek prve in tudi ponovne VTE, po drugi strani pa pri bolnikih z VTE brez jasnih sprožilnih dejavnikov pogosteje odkrijemo raka (3, 4). Zdravljenje VTE pri bolnikih z rakom je zahtevno, saj imajo povečano tveganje za ponovitev VTE, po drugi strani pa tudi tveganje za krvavitve ob antikoagcijskem zdravljenju (5), zato moramo nenehno skrbno tehtati med koristmi in tveganji antikoagulacijskega zdravljenja.

IZBIRA ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE VTE PRI BOLNIKI Z RAKOM

Temelje sodobnega zdravljenja bolnikov z VTE in rakom je pred leti postavila raziskava CLOT. Vanjo so vključili 676 bolnikov z VTE, ki so jih zdravili bodisi standardno z uvedbo varfarina po prehodnem zdravljenju z dalteparinom ali pa so nadaljevali s polnimi terapevtskimi odmerki dalteparina en mesec, nato pa s 75 % terapevtskega odmerka nadaljnjih 5 mesecev. Zdravljenje z dalteparinom v prvih 6 mesecih po nastopu VTE je bilo povezano z manjšim tveganjem za ponovitev VTE, pri tem pa tveganje za krvavitve na ta račun ni bilo povečano (6). Ta raziskava pa ni odgovorila na vprašanje, kaj napraviti po preteku 6 mesecev, zato smo pri večini bolnikov po tem času zdravljenje

nadaljevali z varfarinom, ki pa je pri bolnikih z aktivno zdravljenim rakom težavno zaradi številnih interakcij z zdravili, ki jih prejemale zaradi zdravljenja osnovne bolezni. Poleg tega imajo bolniki z rakom pogosto težave z bruhanjem, drugimi stranskimi učinki onkološke terapije (trombocitopenije ...), neredko pa je treba zdravljenje tudi prekiniti zaradi invazivnih posegov.

S pojavom neposrednih oralnih antikoagulantov (NOAK) se je način zdravljenja bolnikov z VTE bistveno spremenil. Čeprav so naknadne podanalize osnovnih registracijskih raziskav zdravljenja VTE potrdile učinkovitost in varnost teh zdravil tudi pri podskupinah bolnikov z rakom (7, 8) in je učinkovitost in varnost v tej podskupini potrdila tudi metaanaliza (9), pa je vendarle treba poudariti, da je bil delež bolnikov z rakom v izvornih raziskavah majhen, le okrog 4–5 %.

Prvi raziskavi z NOAK pri bolnikih z VTE in rakom sta prinesli podatke za edoksaban in rivaroksaban. Raziskava **Hokusai-VTE Cancer** (10) je vključila 1050 bolnikov z VTE in rakom, ki so jih zdravili bodisi z edoksabanom bodisi z dalteparinom. V raziskavi **SELECT-D** (11) so dalteparin primerjali z rivaroksabanom pri 406 bolnikih. Obe raziskavi sta uporabljali NOAK v standardnih odmerkih za zdravljenje VTE, dalteparin pa v polnih terapevtskih odmerkih 1 mesec, nato pa 75 % terapevtskega odmerka. Tako edoksaban kot rivaroksaban sta v primerjavi z dalteparinom enako uspešno preprečevala ponovne VTE, vendar pa so pri obeh NOAK zasledili več

velikih in klinično pomembnih krvavitev kot pri dalteparinu. Večinoma je šlo za gastrointestinalne krvavitve pri bolnikih z rakom prebavil. Nedavno pa sta bili objavljeni še dve raziskavi, ki sta primerjali zdravljenje z apiksabanom v ustaljenih odmerkih za VTE in zdravljenje z dalteparinom po režimu CLOT. Raziskava **ADAM VTE** je na vzorcu 300 bolnikov nakazala, da zdravljenje z apiksabanom prepreči več recidivnih VTE in je povezano z manj velikimi krvavitvami, vendar razlika ni dosegla meje statistične značilnosti (12). Raziskava **CARAVAGGIO** je enake režime zdravljenja preverila na 1155 bolnikih. Zdravljenje z apiksabanom je bilo enako uspešno kot zdravljenje z dalteparinom, v pogostosti velikih krvavitev, tudi gastrointestinalnih, pa ni bilo razlike (13).

Na podlagi omenjenih raziskav večina priporočil sedaj dopušča zdravljenje z NOAK pri bolnikih z rakom, ki nimajo povečanega tveganja za krvavitve in ne prejemajo zdravil, ki vstopajo v pomembne interakcije z NOAK (14, 15).

TRAJANJE ZDRAVLJENJA VTE PRI BOLNIKI Z RAKOM

O optimalnem trajanju zdravljenja pri bolnikih z rakom imamo le malo podatkov. Gre za dokaj heterogeno skupino bolnikov, pri katerih je tveganje za ponovitev VTE odvisno od vrste in stadija osnovne bolezni, dodatno pa ga povečujejo še hospitalizacije, posegi in kemoterapija.

Večinoma priporočajo vsaj 3–6-mesečno zdravljenje, če pa je tveganje za krvavitev sprejemljivo, pa je priporočljivo zdravljenje nadaljevati, dokler je rakava bolezen aktivna (16).

IZZIVI PRI ZDRAVLJENJU BOLNIKOV Z RAKOM IN VTE

Naključno odkrita VTE

Pri bolnikih z rakom se vse pogosteje srečujemo z asimptomatskimi VTE, ki jih najdemo naključno ob rutinskih slikovnih preiskavah, ki jih sicer opravljamo zaradi kontrole osnovne bolezni. Poročajo o zelo različnih incidencah naključno odkritih VTE, tja do 15 % (17). Najpogosteje gre za naključno odkrito pljučno embolijo. Kaže, da je tveganje za ponovno VTE pri teh bolnikih pomembno povečano, zato jih je smotrno obravnavati enako kot bolnike s simptomatsko VTE (18).

Bolniki z rakom in trombocitopenijo

Bolniki z rakom pogosto razvijejo trombocitopenijo bodisi zaradi zdravil bodisi zaradi osnovne bolezni. Zdravljenje VTE pri takšnih bolnikih je še posebej težavno, saj je potrebno redno sledenje krvne slike in ustrezno prilagajanje odmerkov antikoagulacijskih zdravil. Trenutni konsenz priporoča pri bolnikih z akutno VTE polne terapevtske odmerke NMH, če so trombociti več kot $50 \times 10^9/L$, 50 % terapevtskega odmerka pri številu trombocitov med 30 in $49 \times 10^9/L$ in prekinitev zdravljenja pri številu trombocitov pod $30 \times 10^9/L$ (19).

OBRAVNAVA BOLNIKOV Z VTE NA KLINIČNEM ODDELKU ZA ŽILNE BOLEZNI

Na našem kliničnem oddelku pri obravnavi bolnikov z VTE ob raku upoštevamo zadnja priporočila Združenja za žilne bolezni (20). Ob potrditvi diagnoze najpogosteje posežemo po NMH. Po 6 mesecih se praviloma odločimo za peroralno zdravljenje. Pri bolnikih, ki nimajo jasnih zadržkov za NOAK (interakcije z zdravili, trombocitopenija, oslabiljeno ledvično delovanje ...), izberemo ta zdravila, sicer pa praviloma varfarin. Za NOAK se pri izbranih bolnikih lahko odločimo tudi pred pretekom 6 mesecev, če je aktivno zdravljenje osnovne bolezni že zaključeno in če za zdravljenje z NOAK ni drugih zadržkov. Antikoagulacijsko zdravljenje nadaljujemo, dokler ni rak vsaj eno leto v stabilni remisiji.

ZAKLJUČEK

Zdravljenje VTE pri bolnikih z rakom je zahtevno, saj osnovna bolezen povečuje tako tveganje za ponovitev VTE kot tveganje za krvavitve. Zato mora biti antikoagulacijsko zdravljenje skrbno izbrano ob upoštevanju indikacij, kontraindikacij ter bolnikovih spremljajočih stanj.

LITERATURA

1. Bouillard JB, Bouillaud S. De l'Obliteration des veines et de son influence sur la formation des hydropisies partielles: consideration sur la hydropisies passive et general. Arch Gen Med. 1823; 1:188–204.
2. Trousseau A. Phlegmatia alba dolens. In: Clinique Medicale de l'Hotel-dieu de Paris. Paris: J.-B. Bailliere et fis; 1868. p.652–95.
3. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA. 2005; 293: 715–22.
4. Murchison JT, Wylie L, Stockton DL. Excess risk of cancer in patients with primary venous thromboembolism: a national, population-based cohort study. Br J Cancer .2004; 91: 92–5.
5. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002; 100: 3484–8.
6. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003; 349: 146–53.
7. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Gallus AS, Lee TC, Pak R, et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial. J Thromb Haemost. 2015; 13: 2187–91.
8. Prins MH, Lensing AW, Brighton TA, Lyons RM, Rehm J, Trajanovic M, et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. Lancet Haematol. 2014; 1: e37–46.
9. Vedovati MC, Giustozzi M, Bonitta G, Agnelli G, Becattini C. Efficacy and safety of anticoagulant agents in patients with venous

- thromboembolism and cancer: A network meta-analysis. *Thromb Res.* 2018; 170: 175–80.
10. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018; 378: 615–24.
 11. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018; 36: 2017–23.
 12. McBane RD, 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 411–21.
 13. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Munoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1599–607.
 14. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O'Connell C, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018; 16: 1891–4.
 15. Carrier M, Blais N, Crowther M, Kavan P, Le Gal G, Moodley O, et al. Treatment algorithm in cancer-associated thrombosis: Canadian expert consensus. *Curr Oncol.* 2018; 25: 329–37.
 16. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016; 149: 315–52.
 17. Di Nisio M, Carrier M. Incidental venous thromboembolism: is anticoagulation indicated? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017; 2017: 121–7.
 18. van der Hulle T, den Exter PL, Planquette B, Meyer G, Soler S, Monreal M, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism and major hemorrhage in cancer-associated incidental pulmonary

embolism among treated and untreated patients: a pooled analysis of 926 patients. *J Thromb Haemost.* 2016; 14: 105–13.

19. Napolitano M, Saccullo G, Marietta M, Carpenedo M, Castaman G, Cerchiara E, et al. Platelet cut-off for anticoagulant therapy in thrombocytopenic patients with blood cancer and venous thromboembolism: an expert consensus. *Blood Transfus.* 2019; 17: 171–80.
20. Kozak M, Štalc M, Tratar G, Ježovnik MK, Šabovič M, Mavri A, et al. Slovenska priporočila za odkrivanje in zdravljenje venske tromboze. *Zdravn Vestn.* 2016; 85: 443–58.

RAK, MOŽGANSKA KAP IN DEJAVNIKI TVEGANJA ZA MOŽGANSKOŽILNE BOLEZNI V SLOVENSKI POPULACIJI

¹Marjan Zaletel, ²Lorna Zadravec Zaletel

¹*Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana*

²*Onkološki inštitut Ljubljana*

POVZETEK

Možganska kap (MK) in rak predstavljata v svetu pomemben javnozdravstven problem in pomembno vplivata na javno zdravje. V Republiki Sloveniji nimamo zanesljivih ocen o povezanosti dejavnikov tveganja za možganskožilne bolezni (MŽB), MK in raka. Za analizo povezav smo uporabili podatke iz podatkovne baze *European Health Interview Survey* (EHIS). Anketo o zdravju in zdravstvenem varstvu 2014 je izvedel Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ) na reprezentativnem vzorcu 11000 prebivalcev Slovenije, starih več kot 15 let. MK in rak pomembno vplivata na slabo samooceno zdravja. V naši študiji je MK pomembno povezana s tradicionalnimi dejavniki tveganja za MŽB ($p < 0,05$) in rakom, le z vsakodnevnim kajenjem ne ($p > 0,05$). Rak je povezan z nekaterimi dejavniki tveganja za MŽB ($p < 0,05$), ne

pa z vsakodnevnim kajenjem ($p > 0,05$). Mejno je povezan s čezmernim uživanjem alkohola. Starost je neodvisno povezana z MK in rakom ($p < 0,01$). Iz rezultatov lahko zaključimo, da je rak neodvisno povezan z MK. Med tradicionalnimi dejavniki tveganja za MŽB obstajajo interakcije. Starost je pomemben kumulativni dejavnik alostatskega bremena. Pri bolnikih z rakom in MK se po postavitvi diagnoze pojavi prilagoditveno vedenje v smislu zmanjšanja kajenja in povečanja čezmernega uživanja alkohola.

Ključne besede: možganska kap, rak, dejavniki tveganja za možganskožilne bolezni

UVOD

Možganska kap je povezana z različnimi dejavniki tveganja. Med tradicionalne dejavnike tveganja za možganskožilne bolezni (MŽB) spadajo arterijska hipertenzija, kajenje, sladkorna bolezen, telesna neaktivnost, depresija, starost in moški spol. V skladu z interoceptivnim konceptom je stalni, intenziven telesni stres tisti, ki povzroči fiziološke in vedenjske odzive za zagotavljanje homeostaze. Posledica stalnega alostatskega uravnavanja zaradi pričakovanega stresa je alostatsko breme, ki se kaže v boleznih ožilja in srca. Sekundarna posledica je tudi možganska kap (MK). MK je lahko posledica srčne in žilne embolije ali tromboze možganske arterije. Različna rakasta obolenja povezujemo z

genetskimi dejavniki in z dejavniki okolja. Poenostavljen seznam dejavnikov tveganja, ki najbolj prispevajo k umrljivosti zaradi raka, sta že leta 1981 objavila Doll in Peto (1). Več kot tretjino vseh smrti zaradi raka povzročijo dejavniki, ki so povezani z življenjskim slogom. Ogrožajo predvsem tisti dejavniki, ki so povezani z zahodnim načinom življenja, kot so debelost, energijsko prebogata hrana z malo zelenjave in sadja ter sedeč način življenja, ter razvade, kot so čezmerno uživanje alkoholnih pijač in kajenje. Raki, ki jih povzročajo ti dejavniki, se lahko pojavijo praktično na kateremkoli organu, najpogosteje na debelem črevesu in danki, pljučih in dojki (1). Z vidika alostatskega bremena in interoceptivnega modela gre torej za dejavnike, ki so povezani s slabo prilagojenim vedenjem. Vpleteni so tudi dejavniki, ki so povezani z nevroendokrinim in nevroimunskim sistemom in predstavljajo v interoceptivnem sistemu telesne, sistemske odzive, ki jih povezujejo s hiperkoagulabilnimi stanji.

Trombogeneza pri raku

Osrednji mehanizem protrombotičnega stanja pri raku je izražanje hemostatičnih proteinov v tumorskih celicah oziroma izražanje tkivnih dejavnikov (TF). TF je pomemben tudi za napredovanje raka, ker vpliva na produkcijo vaskularnega endotelijskega dejavnika rasti tako v rakastem tkivu kot v celicah gostitelja. Tako se ustvari pomembna povezava med koagulacijo, vnetjem, trombozo, rastjo tumorja in metastaziranjem. Za prokoagulantno aktivnost je pomemben encim

heparinaza, ki regulira izražanje TF in povečuje TF prokoagulantno aktivnost (2). Drug pomemben mehanizem za povečanje koagulabilnosti so tumorski mikrodcelci. Gre za majhne delce, ki vsebujejo visoke koncentracije prokoagulantnega fosfatidilserina (3). K protrombogenem stanju prispevajo tudi endotelijske celice, trombociti in levkociti gostitelja.

POVEZAVA MED DEJAVNIKI TVEGANJA ZA MOŽGANSKE BOLEZNI, RAKOM IN MOŽGANSKO KAPJO V SLOVENSKI POPULACIJI

Iz dosedanjih raziskav je znano, da so MŽB pogoste pri bolnikih z rakom in pomembno prispevajo k poslabšanju kliničnega stanja ter prognoze. Sočasno možganskožilno obolenje naj bi imelo kar 15 % bolnikom z rakom (4). Med možganskožilnimi obolenji je tudi možganska kap, ki se lahko pojavi pred diagnozo rakastega obolenja ali po njej.

V naši analizi smo želeli ugotoviti, kako so dejavniki tveganja za MŽB, raka in MK med seboj povezani.

Metode in preiskovanci

Za analizo povezanosti med rakom in možgansko kapjo smo uporabili podatkovno bazo na temelju Evropske ankete o zdravju in zdravstvenem varstvu (EHIS). Namen raziskave je bilo ugotoviti,

kakšno je zdravstveno stanje prebivalcev in kakšen je življenjski slog, povezan z zdravjem. Anketo o zdravju in zdravstvenem varstvu 2014 je izvedel Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ) na reprezentativnem vzorcu 11000 prebivalcev Slovenije, starih več kot 15 let. Podatki so bili zbrani med avgustom in decembrom 2014 s spletnim anketiranjem in z osebnim anketiranjem na naslovih izbranih oseb z računalniško podprtim anketiranjem (CAPI). Anketo je izpolnilo 6262 oseb, stopnja odgovora je bila 62 %. Vsi podatki, zbrani s to anketo, so zaupni in se uporabljajo izključno v raziskovalne namene. Za analizo smo uporabili sklop CD bolezni in bolezenska stanja z binarnimi spremenljivkami DA – NE. Analizo smo opravili s statističnim programom SPSS, verzija 21. Izdelali smo multivariatni model, v katerega smo vključili statistično pomembne spremenljivke iz predhodne univariatne analize. Za statistično značilno smo šteli spremenljivke, kjer je bila verjetnost manj kot 0,05.

Rezultati

Za parameter javnega zdravja smo izbrali slabo samooceno zdravja (*poor self-rated health*; pSRH). V univariatni analizi smo ugotovili, da sta MK ($b = 1,99$; $p > 0,001$; RO = 7,37) in rak ($b = 1,45$; $p < 0,001$; RO = 4,29) neodvisno povezana s pSRH. Analiza frekvence MK je pokazala, da je prevalenca MK v slovenski populaciji 1,5 %, prevalenca raka v populaciji je 2,2 %, prevalenca raka pri bolnikih z MK je 13,3 %, prevalenca MK pri bolnikih z rakom pa je 9,0 %. 0,2 % slovenske

populacije ima MK in raka. Povprečna starost v splošni populaciji je $47,9 \pm 18,6$ leta, v populaciji z rakom $62,6 \pm 15,3$ leta, v populaciji z MK $70,5 \pm 12,6$ leta in pri kombinirani skupini raka in MK $77,7 \pm 8,2$ leta.

Najprej smo analizirali univariatno povezavo med možgansko kapjo, dejavniki tveganja za MŽB in tumorjem v slovenski populaciji (tabela 1). Vse spremenljivke, razen vsakodnevnega kajenja ($p > 0,05$), so bile povezane z MK ($p < 0,05$). Nato smo navedene spremenljivke analizirali še v multivariatnem modelu (tabela 2). Za pomembne spremenljivke ($p < 0,05$) so se v tej analizi izkazale arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, depresija, rak, telesna aktivnost, moški spol in starost ($p < 0,05$).

Tabela 1. Univariatni model logistične regresije za možgansko kap.

	B	SE	p	RO	95% IZ za RO	
					spodnji	zgornji
Koronarno obolenje	1,803	,291	,000	6,069	3,432	10,731
Arterijska hipertenzija	1,388	,219	,000	4,007	2,654	6,051
Sladkorna bolezen	2,276	,217	,000	9,734	6,361	14,894
Depresija	1,225	,245	,000	3,404	2,105	5,503
Rak	1,989	,112	,000	7,306	3,909	13,655

Čezmerno uživanje alkohola	,728	,301	,016	2,071	1,147	3,739
Telesna aktivnost	-1,571	,234	,000	,208	,131	,329
Vsakodnevno kajenje	-,591	,327	,071	,554	,292	1,051
Moški spol	,582	,215	,007	1,790	1,174	2,729
Starost	,075	,007	,000	1,077	1,062	1,093
Indeks telesne mase	,072	,020	,000	1,074	1,033	1,117

B – naklon, SE – standardna napaka, p – verjetnost, RO – razmerje obetov, IZ – interval zaupanja

V univariatnem modelu (tabela 3) smo testirali povezave med rakom in dejavniki tveganja za MŽB. Ugotovili smo, da so vsi dejavniki, razen vsakodnevne kajenja in čezmernega uživanja alkohola ($p > 0,05$), povezani z rakom. Koronarno obolenje je bilo najmočnejše povezano z rakom ($p < 0,001$). Vsakodnevno kajenje je povezano z moškim spolom ($p < 0,001$); $b = 0,374$; $RO = 1,45$). Prav tako je čezmerno uživanja alkohola povezano z moškim spolom ($p < 0,001$; $b = 1,37$; $RO = 3,93$).

Vse dejavnike tveganja iz univartanega modela smo analizirali še v multivariatnem modelu. V tem modelu je bila le starost pomembno povezana z rakom ($p < 0,001$).

Tabela 2. Multivariatni model logistične regresije za možgansko kap.

	B	SE	p	RO	95% IZ za RO	
					spodnji	zgornji
Koronarno obolenje	,387	,360	,283	1,472	,727	2,980
Arterijska hipertenzija	,027	,262	,917	1,028	,615	1,716
Sladkorna bolezen	1,360	,267	,000	3,895	2,307	6,576
Depresija	,896	,316	,005	2,450	1,319	4,550
Rak	1,227	,383	,001	3,411	1,611	7,220
Čezmerno uživanje alkohola	-,163	,296	,581	,849	,476	1,516
Telesna aktivnost	-,777	,274	,005	,460	,269	,787
Vsakodnevno kajenje	,288	,359	,423	1,333	,659	2,696
Moški spol	1,121	,269	,000	3,069	1,810	5,203
Starost	,066	,010	,000	1,069	1,049	1,089
Indeks telesne mase	-,005	,027	,850	,995	,943	1,050

B – naklon, SE – standardna napaka, p – verjetnost, RO – razmerje obetov, IZ – interval zaupanja

Tabela 3. *Univariatna povezava dejavnikov tveganja za MŽB in raka.*

	B	SE	p	RO	95% IZ za RO	
					spodnji	zgornji
Koronarno obolenje	1,413	,277	,000	4,110	2,390	7,067
Arterijska hipertenzija	0,830	,176	,000	2,294	1,626	3,235
Sladkorna bolezen	1,018	,235	,000	2,766	1,744	4,287
Depresija	,526	,253	,038	1,692	1,030	2,779
Čezmerno uživanje alkohola	,481	,272	,077	1,618	,949	2,759
Telesna aktivnost	-,664	,226	,003	,515	,331	801
Vsakodnevno kajenje	-,213	,327	,367	,808	,508	1,284
Moški spol	-,271	,174	,120	,763	,542	1,073
Starost	,044	,005	,000	1,045	1,035	1,055
Indeks telesne mase	,052	,017	,002	1,053	1,019	1,088

B – naklon, SE – standardna napaka, p – verjetnost, RO – razmerje obetov, IZ – interval zaupanja

Tabela 4. Multivariatna povezava dejavnikov tveganja za MŽB in raka

	B	SE	p	RO	95% IZ za RO	
					spodnji	zgornji
Koronarno obolenje	,585	,309	,058	1,795	,979	3,289
Arterijska hipertenzija	-,091	,208	,662	,913	,607	1,373
Sladkorna bolezen	,171	,271	,528	1,187	,698	2,019
Depresija	,369	,270	,172	1,446	,852	2,453
Čezmerno uživanje alkohola	,120	,286	,673	1,128	,644	1,975
Vsakodnevno kajenje	,236	,249	,344	1,266	,777	2,062
Moški spol	-,124	,190	,512	,883	,609	1,281
Starost	,043	,006	,000	1,044	1,032	1,057
Indeks telesne mase	,019	,020	,338	1,019	,980	1,059

B – naklon, SE v standardizirana napaka, p – verjetnost, RO – razmerje obetov, IZ – interval zaupanja

Univariatno smo testirali povezave med dejavniki tveganja za MŽB in posamezniki, ki imajo sočasno raka in MK. Rezultate prikazujemo v tabeli 5.

Tabela 5. Univariatna analiza med dejavniki tveganja za MŽB in sočasno kombinacijo raka in MK

	B	SE	p	RO	95% IZ za RO	
					spodnji	zgornji
Koronarno obolenje	,818	1,114	,463	2,265	,255	20,088
Arterijska hipertenzija	1,260	,572	,028	3,527	1,1,49	10,827
Sladkorna bolezen	3,199	,596	,000	24,514	7,626	78,801
Depresija	,345	,878	,695	1,412	,253	7,886
Čezmerno uživanje alkohola	-15,051	1864,540	,994	,000	,000	
Vsakodnevno kajenje	-1,678	1,437	,243	,187	,011	3,118
Moški spol	15,687	713,023	,982	6487765	,000	
Starost	,115	,025	,000	1,122	1,068	1,179
Indeks telesne mase	,067	,050	,081	1,090	,989	1,202

B – naklon, SE – standardna napaka, p – verjetnost, RO – razmerje obetov, IZ – interval zaupanja

V multivariatnem modelu smo analizirali še povezavo med dejavniki tveganja za MŽB pri bolnikih, ki so imeli MK in raka (tabela 6).

Tabela 6. Multivariatna analiza med dejavniki tveganja za MŽB in sočasno kombinacijo raka ter MK.

	B	SE	p	RO	95% IZ za RO	
					spodnji	zgornji
Koronarno obolenje	-,634	1,201	,598	,531	,050	5,588
Arterijska hipertenzija	-,028	,654	,966	,973	,270	3,506
Sladkorna bolezen	1,542	,715	,031	4,672	1,150	18,983
Depresija	,813	,973	,404	2,254	,335	15,187
Čezmerno uživanje alkohola	-15,397	1546,358	,992	,000	,000	.
Vsakodnevno kajenje	-2,075	,705	,003	,126	,032	,500
Moški spol	15,922	574,483	,978	8221132,219	,000	.

Starost	,125	,036	,001	1,133	1,056	1,216
Indeks telesne mase	,012	,089	,890	1,012	,850	1,206

B – naklon, SE – standardna napaka, p – verjetnost, RO – razmerje obetov, IZ – interval zaupanja

Določili smo še odstotek dejavnikov tveganja v splošni populaciji, populaciji z MK in populaciji s kombinacijo MK in raka.

***Tabela 7.** Deleži posameznih dejavnikov tveganja za MŽB v splošni populaciji, populaciji z MK, rakom in populaciji z MK in rakom.*

	Splošna populacija	Populacija: možganska kap	Populacija: rak	Populacija: možganska kap in rak
Koronarna bolezen	3,3 %	16,1 %	11,6 %	7,1 %
Arterijska hipertenzija	24,8 %	56,2 %	42,7 %	53,7 %
Sladkorna bolezen	6,9 %	39,8 %	16,5 %	64,0 %
Indeks telesne mase	26,1 ± 4,7	27,9 ± 4,6	27,4 ± 5,2	28,5 ± 5,1
Moški spol	49,2 %	63,2 %	42,7 %	100 %
Depresija	8,8 %	24,1 %	13,8 %	12,0 %

Čezmerno uživanje alkohola	7,4 %	14,0 %	11,4 %	100 %
Vsakodnevno kajenje	18,6 %	11,3 %	15,7 %	4,1 %

B – naklon, SE – standardizirana napaka, p – verjetnost, RO – razmerje obetov, IZ – interval zaupanja

RAZPRAVA

Analiza podatkov je pokazala, da je starost v vseh univariatnih in multivariatnih analizah povezana z odvisnima spremenljivkama, to sta MK in rak. V populaciji bolnikov z MK je univariatna analiza povezanosti dejavnikov tveganja za MŽB pokazala, da so značilno povezani skoraj vsi dejavniki tveganja razen vsakodnevnega kajenja. Ta kaže celo negativen trend povezave, ki pa je mejno pomemben. Prevalenca kajenja v skupini bolnikov z MK je manjša kot v splošni populaciji, zato lahko sklepamo, da je negativen trend posledica zmanjšanja kajenja po MK. V univariatni in multivariatni analizi je rak pomembno povezan z MK. Rak ne predstavlja tradicionalnega dejavnika tveganja za možganskožilne bolezni. Dosedanje raziskave so pokazale, da je prevalence raka pri ishemični MK večja kot v splošni populaciji (5), kar potrjujejo tudi naši rezultati. Multivariatna analiza je nadalje pokazala, da je rak neodvisno povezan z MK. Poleg tega je analiza razkrila interakcije med tradicionalnimi dejavniki tveganja.

Lahko sklepamo, da je motnja koagulacije pomemben patogenetski mehanizem za MK pri rakastem obolenju, rak pa je samostojen dejavnik tveganja za MK.

V naslednjem koraku smo analizirali povezanost dejavnikov tveganja za MŽB z rakom. Večina dejavnikov tveganja je bila povezana z rakom. Diabetes mellitus tipa 2 (T2DM) je kronična progresivna bolezen, za katero so značilni dolgoletna inzulinska rezistenca in hiperinzulinemija pred razvojem hiperglikemije. Številne obsežne epidemiološke študije in metaanalize, vključno z nedavnim krovnim pregledom metaanaliz in opazovalnih študij, so pokazale naraščanje pojavnosti raka pri bolnikih s T2DM. To vključuje dvo- do trikratno povečanje pogostnosti raka trebušne slinavke, dvakratno povečano tveganje za hepatobiliarni rak, 20-odstotno povečano tveganje za raka dojke, dvakrat povečano tveganje za raka endometrija in 50 % povečano incidenco raka debelega črevesja in danke (6).

Zanimivo je, da nismo pokazali povezanosti raka s čezmernim uživanjem alkohola in vsakodnevnim kajenjem, kar je verjetno posledica spremembe vedenja pri bolnikih z rakom po postavitvi diagnoze –čezmerno uživanje alkohola in zmanjšanje vsakodnevnega kajenja. Analiza ja pokazala, da sta obe spremenljivki tveganega vedenja povezani z moškim spolom, v populaciji bolnikovz rakom pa prevladujejo ženske. Zato ima moški spol tudi negativni trend povezave

z rakom. Torej so omenjeni rezultati deloma posledica spremenjene spolne sestave, deloma pa spremenjenega vedenja pri raku.

Večina tradicionalnih dejavnikov za MŽB je povezanih z rakom, kar lahko kaže na skupen etiopatogenetski dejavnik, kot je npr. povečano alostatsko breme. Multivariatna analiza je pokazala interakcije med dejavniki tveganja za MŽB, saj starost v tem modelu predstavlja edini neodvisni dejavnik povezanosti. Slednje lahko nakazuje, da je trajanje delovanja dejavnikov tveganja za MŽB pomembno tako za nastanek MK kot tudi raka v slovenski populaciji. Znano je, da je starost najpomembnejši dejavnik tveganja za raka na splošno in za številne posamezne vrste raka (7).

Analizirali smo tudi podpopulacijo bolnikov s sočasno MK in rakom. Univariatna analiza je pokazala povezavo med arterijsko hipertenzijo, sladkorno boleznijo in starostjo ter podpopulacijo raka in MK. Pri multivariatni analizi sta bili pozitivno povezani le sladkorna bolezen in starost. Vsakodnevno kajenje se je pokazalo kot negativno povezano. Iz analize pogostosti je razvidno, da je delež kajenja v kombinirani skupini znatno nižji kot v splošni populaciji, kar lahko razložimo s prilagoditvijo oziroma prenehanjem kajenja po postavitvi obeh diagnoz. To kaže na dobro ozaveščenost bolnikov z MK in rakom glede škodljivosti kajenja na zdravje.

ZAKLJUČEK

Iz naše analize je razvidno, da so dejavniki tveganja za MŽB povezani tako z MK kot z rakom. Med njimi pri obeh stanjih obstajajo interakcije. Starost je povezana z MK in rakom v vseh analiziranih populacijah oziroma podpopulacijah in kaže, da je pomemben kumulativen učinek vseh dejavnikov za MŽB. Čezmerno uživanje alkohola se pri bolnikih z MK in rakom povečuje, kar kaže na slabo prilagojeno vedenje oziroma lahko tudi na pomanjkanje psihosocialne pomoči ob prilagoditveni motnji, ki nastane zaradi postavitve diagnoze MK oziroma rak. Rezultati tudi podpirajo domnevo, da je pri skupini z rakom in MK povečano alostatsko breme, zato je pomembno izvajanje preventivne dejavnosti za obvladovanje stresa.

LITERATURA

1. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. J Natl Cancer Inst. 1981; 66 (6): 1191–308.
2. Nadir Y, Brenner B. Heparanase multiple effects in cancer. Thromb Res. 2014; 133: S90–S94.
3. Falanga A, Tartari CJ, Marchetti M. Microparticles in tumor progression. Thromb Res. 2012; 129 (Suppl 1): S132–S136.
4. Newton HB: Neurologic complications of systemic cancer. Am Fam Physician. 1999; 59 (4): 878–86.

5. Sanossian N, Djabiras C, Mack WJ, Ovbiagele B: Trends in cancer diagnoses among inpatients hospitalized with stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013; 22 (7): 1146–50.
6. Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, Ntzani EE, Ioannidis JP. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ.* 2015; 350: g7607.
7. Singh SD, Henley SJ, Ryerson AB. Surveillance for Cancer Incidence and Mortality - United States, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016; 63 (55): 17–58.

Zahvala

Avtorja se zahvaljujeva Nacionalnemu inštitutu za javno zdravje, NIJZ, za dostop do podatkov Nacionalne raziskave o zdravju in zdravstvenem varstvu (EHIS).

PRISTOP K OBRAVNAVI BOLNIKOV Z ANEVRIZMO TREBUŠNE AORTE – JE ČAS, DA V SLOVENIJI UVEDEMO PRESEJALNI PROGRAM?

Rok Perme

Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana

POVZETEK

Razpok (ruptura) anevrizme trebušne aorte je stanje z zelo visoko smrtnostjo, pri čemer lahko z enostavnim, neinvazivnim in široko dostopnim UZ-pregledom anevrizmo pravočasno odkrijemo že v asimptomatski fazi in ustrezno ukrepamo. V nekaterih državah so na nacionalni ravni uvedeni presejalni programi, s katerimi so pomembno znižali umrljivost zaradi razpoka anevrizme trebušne aorte. V Sloveniji bi uvedba takega programa zahtevala širšo razpravo in konsenz vseh strani.

Ključne besede: anevrizma trebušne aorte, UZ, presejalni program

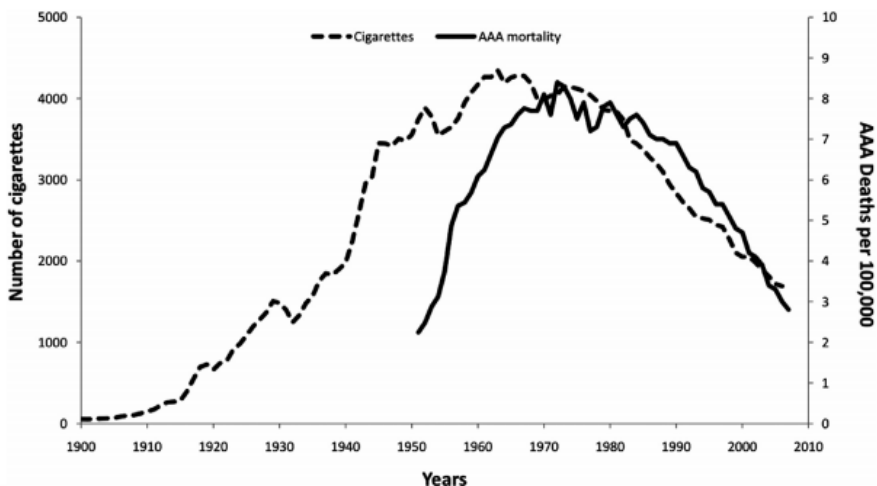
Anevrizma trebušne aorte (AAA) je segmentna razširitev aorte, ki jo sestavljajo vse 3 plasti arterijske stene (intima, medija in adventicija) in po definiciji predstavlja več kot 50% povečanje normalnega premera,

kar v praksi pomeni, da o AAA govorimo, kadar je premer aorte večji od 3 cm. Prevalenca vseh AAA v splošni populaciji med 50. in 84. letom je okrog 1,4 %, pri čemer je pojavnost AAA pri ženskah približno 5-krat manjša. Pri moških nad 65 letom starosti se pojavnost hitro povečuje.

Glavni dejavniki tveganja za nastanek in rast AAA so (1):

- starost (razmerje tveganja pri starosti 65–69 let je 9,4);
- moški spol (razmerje tveganja 5,7 v primerjavi z ženskim spolom);
- arterijska hipertenzija in periferna arterijska bolezen (okrog 1,2 oz. 1,6-krat večje tveganje);
- pozitivna družinska anamneza in
- kajenje (35 škatlic-let poveča tveganje za razvoj AAA kar za približno 12-krat).

Kajenje je najpomembnejši odstranljivi dejavnik tveganja tako za nastanek kot za rast AAA, saj je kar 90 % bolnikov z AAA trenutnih ali bivših kadilcev, poleg tega pa kajenje izkazuje tesno epidemiološko povezanost z AAA, takoj za razvojem pljučnega raka pri kadilcih. V nekaterih okoljih že opažajo upad prevalence oz. smrtnosti zaradi AAA, ki sledi upadanju števila kadilcev (slika 1; v angleščini) (2).



Slika 1. Letno število cigaret na osebo in letno število smrti zaradi AAA na 100.000 prebivalcev; primer ZDA (2).

Poglavitni zaplet AAA je raztrganje žilne stene (ruptura), kar predstavlja urgentno stanje z visoko smrtnostjo okrog 70 % (3). Najpomembnejši napovedni dejavnik za razpok AAA je premer anevrizme. Podatki o tveganju za razpok se glede na vir lahko precej razlikujejo: pri premeru med 5,5 in 6,9 cm je ocenjeno 1-letno tveganje okrog 10 %, pri premeru nad 7 cm pa več kot 30 %. Tveganje za razpok anevrizme v razmerju do tveganja za zaplete ob kirurškem ali endovaskularnem posegu je pomembno pri odločanju za intervencijo, pri čemer je prag določen pri premeru anevrizme več kot 5,5 cm. Treba se je zavedati, da na tveganje za razpok vplivajo tudi drugi dejavniki, npr. oblika anevrizme (vrečasta ali ekscentrična anevrizma sta bolj

nevarni od vretenaste) (4), ženski spol (zaradi česar nekateri pri ženskah priporočajo uporabo premera aorte, normiranega glede na telesno površino) (5), prisotnost kronične obstruktivne pljučne bolezni ali hitrost rasti premera (pri povečanju premera za več kot 1 cm na leto je svetovano ukrepanje).

Osnovna preiskava, s katero odkrijemo veliko večino (asimptomatskih) AAA, je neinvaziven in široko dostopen ultrazvočni pregled (UZ), katerega občutljivost in specifičnost sta 87 % oz. 99 % (6). Glede na to, da je razpok poprej neprepoznane AAA pogost vzrok za umrljivost zlasti pri starejših moških ter glede na možnost operativnega ali endovaskularnega (EVAR) zdravljenja za preprečitev razpoka, se je postavilo vprašanje možnosti uvedbe presejalnega programa za odkrivanje in zdravljenje oseb z AAA.

Presejanje je metoda zgodnjega odkrivanja bolezni z namenom pravočasnega in hitrega ukrepanja za preprečitev napredovanja bolezenskega stanja in s tem zmanjšanja obolevnosti in umrljivosti. Presejanje lahko zajame večji del populacije ali pa je selektivno in namenjeno le določenemu delu prebivalstva. Osnovna načela za izvajanje presejalnih programov je Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) postavila že leta 1968 in jih imenujemo tudi Wilsonovi kriteriji (7). Osnove so naslednje:

- bolezen oz. stanje mora predstavljati pomembno javnozdravstveno težavo, pri čemer ni nujno, da gre za bolezen z visoko prevalenco,

pač pa je treba upoštevati tudi posledice za posameznika oz. Družbo;

- v poteku bolezni mora obstajati zgodnja asimptomatska oz. latentna faza, poleg tega po mora biti znan naravni potek bolezni;
- na voljo mora biti ustrezna, dostopna, ne- oz. malo invazivna diagnostična preiskava, ki je sprejemljiva za populacijo;
- za izvajanje take preiskave mora biti na voljo dovolj opreme in ustrezno izobraženega osebja;
- obstajati mora uspešno zdravljenje, ki dokazano izboljša prognozo;
- kriteriji, katere bolnike je treba zdraviti, morajo biti splošno sprejeti;
- stroški presejalnega programa (tako diagnostične preiskave kot zdravljenja odkritih primerov) morajo biti primerni glede na proračun, namenjen za zdravstvo;
- presejalni program mora potekati organizirano in kontinuirano.

V nekaterih državah (Švedska, Velika Britanija, ZDA) so tako vzpostavili sisteme aktivnega odkrivanja oz. presejanja določenih populacij prebivalstva z UZ-pregledom trebušne aorte. Smernice oz. priporočila se nekoliko razlikujejo med posameznimi državami, vendar večinoma velja, da v presejalni program vabijo moške, starejše od 65 let, pri čemer je ponekod pomemben tudi kadilski status (kadarkoli v življenju oz. nikoli) (8,9). Ženske niso bile vključene v nobenega od presejalnih programov.

Verjetno najbolj utečen je švedski narodni presejalni program (10), katerega osnovne značilnosti so predstavljene v nadaljevanju. Na Švedskem s populacijo približno 10 milijonov so s presejalnim programom začeli leta 2006 in v 9 letih (leta 2015) dosegli pokritost celotne države. V presejalni program, ki vključuje enkratni UZ-pregled trebušne aorte, so vabili vse moške, stare 65 let. Diagnoza AAA je bila postavljena pri največjem UZ-premeru infrarenalne aorte, enakem ali večjem od 30 mm, pri čemer so merili antero-posteriorni premer po načelu vodilnega roba (adventicija – intima) v longitudinalnem preseku.

V tem obdobju so tako vključili skupno 253.896 ljudi, kar je predstavljalo 84 % vseh povabljenecv. Skupno so odkrili 3891 ljudi z AAA oz. 1,5 %. Intervencija je bila opravljena pri 683 ljudeh, in sicer jih je imelo 58 % kirurški poseg, 42 % pa endovaskularno popravo, pri čemer je bila 30-dnevna umrljivost nizka, in sicer le 0,9 % (pri kirurškem posegu 1,3 %, pri EVAR 0,3 %). Ugotovili so, da se je pri tej populaciji umrljivost zaradi AAA zmanjšala za 39 %. Ocenjujejo, da so s tem letno preprečili približno 90 smrti zaradi AAA. Prav tako so ocenili, da se je sicer za približno 109 % povečalo število elektivnih posegov obeh vrst, ob tem pa se je za 59 % zmanjšalo število operacij (kirurških ali endovaskularnih) razpočene AAA. Od leta 2015 na Švedskem tako vsako leto v program povabijo približno 60.000 65-letnih moških.

V Veliki Britaniji (11) je 1-kratni UZ-pregled trebušne aorte na voljo za 65-letne moške in v popolnosti poteka od leta 2013 (začetek leta 2009). Po opravljenem UZ so glede na premer aorte določili več scenarijev, in sicer:

- pri premeru aorte, manjšem kot 3 cm (ni anevrizme), nadaljnji ukrepi niso potrebni;
- pri premeru aorte med 3 in 4,4 cm so moški vabljeni na kontrolni UZ 1x letno;
- pri premeru aorte med 4,5 in 5,4 cm opravljajo kontrolne UZ vsake 3 mesece;
- pri premeru aorte, večjem od 5,5 cm, so osebe napotene k žilnemu specialistu zaradi odločitve o nadaljnji obravnavi.

Dodatno v Angliji prepovedujejo vožnjo z motornimi vozili v primeru nezdravljene anevrizme večje od 6,5 cm (za profesionalne voznike je meja celo 5,5 cm).

V ZDA obstajajo različno financirani programi, vendar velja, da načeloma 1-kratni presejalni UZ-pregled ponudijo 65–75-letnim moškim, ki so kadarkoli v življenju kadili.

Po slovenskih priporočilih naj bi zaenkrat UZ-pregled abdominalne aorte *svetovali* moškim med 60. in 85. letom ter vsem osebam, starejšim od 50 let, ki imajo pozitivno družinsko anamnezo AAA (12). Glede na zgleda iz drugih držav je za uvedbo utečenega in splošno sprejetega

presejalnega programa na nacionalni ravni potrebno vsaj 5-letno obdobje, pri čemer bi bili verjetno potrebni nekateri pogoji, kot so:

- opredelitev problema AAA v Sloveniji v smislu natančne analize prevalence in incidence, umrljivosti zaradi AAA, zapletov ob posegih ter stroškov za zdravstveni proračun zaradi obravnave bolnikov z AAA;
- določitev ciljne populacije;
- določitev izvajalcev/točk UZ-pregleda ter poenotenje metode merjenja;
- ustanovitev registra ljudi z AAA;
- določitev obdobja UZ-sledenja glede na premer aorte oz. praga za napotitev na sekundarno raven;
- določitev angioloških ambulant oz. centrov za odločanje o nadaljnji obravnavi ter spremljanje bolnikov po opravljenih interventnih posegih;
- določitev centrov z dovolj visokim številom kirurških ali endovaskularnih operacij AAA z namenom čim manjšega tveganja zapletov ob posegu.

Morebitna uvedba presejalnega programa na nacionalni ravni zahteva širšo razpravo tako na ravni ožjih strokovnih združenj (interna medicina, kardiovaskularna kirurgija, radiologija, družinska medicina) kot nacionalnih inštitucij.

LITERATURA

1. Chaikof, EL, et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2018; 67: 2–77.
2. Lederle FA. The Rise and Fall of Abdominal Aortic Aneurysm. *Circulation.* 2011; 124 (10): 1097–9.
3. Moll FL, Powell JT, Fraedrich, G. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European Society for vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011; 41 (1): S1–S58.
4. Brewster DC, Cronenwet JL, Hallett JW, Johnston KW, Krupski WC, Matsumura JS. Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms: Report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg.* 2003; 37: 1106–17.
5. Lo RC, Lu B, Fokkema MT, Conrad M, Patel VI, Fillinger M, et al. Relative importance of aneurysm diameter and body size for predicting abdominal aortic aneurysm rupture in men and women. *J Vasc Surg.* 2014; 59: 1209–16.
6. Lindholdt JS, Vammen S, Juul S, et al. The validity of ultrasonographic scanning as screening method for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1999; 17: 472–5.
7. Wilson, JMG, Jungner, G. Principles and practice of screening for disease. WHO Chronicle 1968. Public Health Papers, #34.
8. Jacomelli J, Summers L, Stevenson A, et al. Impact of the first 5 years of a national abdominal aortic aneurysm screening programme. *BJS.* 2016; 103: 1125–31.
9. Screening for abdominal aortic aneurysm. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2019; 322 (22): 2211–8.

10. Wanhainen, A, et al. Outcome of the Swedish Nationwide Abdominal Aortic Aneurysm Screening Program. *Circulation*. 2016;134:1141-1148.
11. NHS. Dostopno na: <https://www.nhs.uk/conditions/abdominal-aortic-aneurysm-screening>
12. Kozak M, Polanec B, Gasparini M, Krevel B, Ključevšek T, Flis V, et al. Smernice za obravnavo bolnikov z anevrizmo trebušne aorte. *Zdravniški vestnik* 2015, letnik 84, številka 9, str. 583-590.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE ANEVRIZME TREBUŠNE AORTE

Mladen Gasparini

Oddelek za kirurgijo, Splošna bolnišnica Izola

POVZETEK

Anevrizmo trebušne aorte navadno odkrijemo naključno ob rutinskem ultrazvočnem pregledu. Glede na ugotovljeno velikost je potrebno redno spremljanje bolnika. Kadar velikost doseže 5,5 cm pri moških oziroma 5 cm pri ženskah, predlagamo invazivno zdravljenje. Pred opreacijo je treba izključiti resnejšo srčno-žilno, pljučno ali ledvično prizadetost in oceniti prehranski status bolnika. Pri operaciji lahko uporabimo transperitonealni ali retroperitonealni pristop, kar je odvisno od izkušenosti operaterja in posebnosti bolnika. Za nadomestitev anevrizme navadno uporabimo cevasti žilni vsadek, pri čemer med različnimi materiali in prevlekami ni pomembnih razlik. Ob zašitju trebušne stene preventivno uporabimo polipropilensko mrežico in s tem zmanjšamo možnost nastanka pooperativne kile. Najhujša pozna zapleta po operaciji anevrizme trebušne aorte sta okužba vsadka in pojav aortoenterične fistule. Oba je treba čim prej odkriti in agresivno zdraviti. Na izhod zdravljenja poleg lastnosti bolnika in narave

anevrizme vplivajo tudi izkušnost operaterja in število letno opravljenih posegov v ustanovi.

Ključne besede: anevrizma trebušne aorte, predoperativna priprava, kirurško zdravljenje, pooperativni zapleti, umrljivost

UVOD

Večino bolnikov z anevrizmo trebušne aorte (*abdominal aortic aneurysm* – AAA) odkrijemo naključno, in to navadno v obdobju, ko velikost anevrizme še ni takšna, da bi zahtevala kirurško ali znotrajžilno zdravljenje. Kljub temu je treba take bolnike redno spremljati s pomočjo ultrazvočne (UZ) preiskave trebuha in jih pravočasno napotiti k ustreznemu specialistu za dogovor o morebitnem invazivnem zdravljenju. Bolnike z AAA velikosti od 3 cm do 3,9 cm spremljamo z UZ trebuha na vsake tri leta, bolnike z AAA premera med 4 cm in 4,9 cm vsako leto in tiste s premerom AAA med 5 cm in 5,4 cm na tri do šest mesecev oz. ga že napotimo k ustreznemu specialistu (1). Ta bo presodil, ali je tveganje za razpok anevrizme že preseglo tveganje operativnega posega in v tem primeru predlagal znotrajžilno ali kirurško zdravljenje. Večina žilnih specialistov se glede na rezultate velikih randomiziranih študij odloča za operativno zdravljenje AAA (kirurško ali znotrajžilno), ko anevrizma doseže oz. preseže premer 5,5 cm (2). Pri ženskah je ta meja postavljena že pri 5 cm, saj imajo v primerjavi z

moškimi štirikrat večje tveganje za razpok anevrizme pri enakem premeru aorte (3). Tudi dokazan porast AAA v radialni smeri za več kot 1 cm na leto je lahko že indikacija za operativni poseg (4). Seveda pa je treba nemudoma oskrbeti vse bolnike s simptomi grozečega razpoka AAA ali z dokazanim razpokom AAA.

PRIPRAVA BOLNIKA Z AAA NA OPERATIVNI POSEG

Ustrezno vodenje bolnika z AAA in dobra priprava na operativni poseg lahko pomembno zmanjšata število pred- in pooperativnih zapletov ter skrajšata čas okrevanja po posegu. Tako vsem kadilcem, ki imajo ugotovljeno AAA, svetujemo opustitev kajenja, s čimer se upočasni rast anevrizme za okoli 20 %, v primeru posega pa se zmanjša število pljučnih zapletov po operaciji. Bolnikom z ugotovljeno AAA predpišemo aspirin in statin, saj se je izkazalo, da jemanje aspirina podaljša petletno preživetje bolnikov z AAA za 24 %, jemanje statina pa za 26 % (v primerjavi z bolniki, ki teh dveh zdravil niso jemali). Bolnikom z AAA in arterijsko hipertenzijo uvedemo zdravila za zniževanje krvnega tlaka, kar lahko za tretjino podaljša pričakovano petletno preživetje v primerjavi z bolniki, ki takih zdravil ne želijo jemati. Pri izbiri zdravila upoštevamo veljavne smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije. Uvajanje zaviralcev receptorjev beta pred operacijo AAA z namenom zmanjševanja perioperativne umrljivosti se ni izkazalo za učinkovito in se zato ne priporoča (5).

Pred posegom na trebušni aorti moramo pri bolniku oceniti tveganje za morebitne pooperativne zaplete in smrt. Pred operacijo zato preverimo pljučno, ledvično, predvsem pa srčno zmogljivost, saj je kar 40 % perioperativnih smrti posledica srčnega zapleta (6). Bolnikov z AAA brez anamneze ali znakov srčnega obolenja ni treba rutinsko napotiti na obremenitveno testiranje ali celo koronarografijo. Ob že znani koronarni bolezni pa bolnika napotimo na predoperativno koronarografijo le, če ima znake nestabilne koronarne bolezni, sicer pa koronarografija pred posegom ni potrebna. Bolnike z zelo zmanjšano telesno zmogljivostjo ($MET < 4$) ali pomembnim srčnim obolenjem (npr. nestabilno angino pectoris, srčnim popuščanjem, pomembno valvularno okvaro ali motnjo ritma) je treba pred morebitnim posegom napotiti h kardiologu, ki bo ocenil bolnikovo stanje in ga optimalno pripravil na poseg. Če ima bolnik poleg AAA pridruženo tudi stenozo karotidne arterije, pristopimo k revaskularizaciji karotidne arterije le, če gre za simptomatsko bolezen (znotraj 6 mesecev). Pri asimptomatski, hemodinamsko pomembni stenozii karotidne arterije poseg na karotidah preložimo na obdobje po zaključenem zdravljenju AAA. Ker ima veliko bolnikov po znotrajžilni revaskularizaciji srca ali karotidnih arterij predpisano dvotirno antiagregacijsko terapijo, z operativnim zdravljenjem AAA počakamo do prehoda na monoterapijo, v kolikor pa to ni mogoče, razmislimo o možnosti znotrajžilnega zdravljenja AAA (2).

Pljučni zapleti (kot npr. pljučnica, atelektaza, dihalna odpoved, poslabšanje kronične pljučne bolezni) so drugi najpogostejši vzrok za povečano morbiditeto in umrljivost bolnikov po operativnem zdravljenju AAA. Zato se priporoča, da vsak bolnik pred posegom opravi spirometrijo, nato pa po potrebi (npr. pri $FEV1 < 70 \%$, $FVC < 70 \%$ ali $FEV1/FVC < 0,65$) bolnika napotimo na predoperativni pregled in pripravo k ustreznemu specialistu (7).

Tudi poslabšanje ledvične funkcije po operaciji AAA lahko podaljša hospitalizacijo in poveča število pooperativnih zapletov. Bolnike z glomerularno filtracijo (*glomerular filtration rate* – GFR) pod 30 ml/min/m^2 zato že pred načrtovanim posegom napotimo k nefrologu za optimizacijo stanja, pri GFR med 30 in 60 ml/min/m^2 pa poskrbimo za dobro periooperativno hidracijo in po posegu skrbno spremljamo bolnikovo diurezo (8).

Pred predvideno operacijo AAA ocenimo tudi bolnikov prehranski status. Med laboratorijskimi preiskavami rutinsko določimo nivo albumina; če je pod 30 g/l , bolniku svetujemo predoperativno korekcijo (9).

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE AAA

Za kirurško zdravljenje AAA imamo na voljo več pristopov: transperitonealni, retroperitonealni in laparoskopski. Najpogosteje se

uporablja transperitonealni pristop skozi ksifopubično laparotomijo, ki omogoča hiter pristop do aorte ter dober prikaz vseh intraabdominalnih struktur, vključno z desno renalno arterijo in desno skupno medenično arterijo, ki sta pri retroperitonealnem pristopu nekoliko slabše dostopni. Slabosti transperitonealnega pristopa so večja izguba tekočin, daljši pooperativni paralitični ileus, težavnejši prikaz suprarenalne aorte in večji odstotek pooperativnih kil (10). Alternativa totalni laparotomiji je pristop skozi minilaparotomijo, pri kateri operacijo izvedemo skozi 10–12 cm dolg vzdolžni rez v višini popka. Pristop je primeren za večino bolnikov z AAA in ne podaljšuje časa operacije ali števila pooperativnih zapletov, pospeši pa okrevanje bolnikov, saj skrajša čas do začetka hranjenja in samostojne hoje in s tem čas bivanja v enoti intenzivne terapije in bolnišnici (10).

Pri retroperitonealnem pristopu poteka rez na levi strani trebuha v višini desetega medrebernega prostora in navzpred do lateralnega roba rektusove mišice. Aorto si tako prikažemo brez vstopa skozi trebušno votlino (retroperitonealno), zato je tak pristop primeren tudi za bolnike s predhodnimi operacijami v trebuhu, s prisotno stomo, s čezmerno telesno težo in take, ki imajo vnetno anevrizmo ali podkvasto ledvico. Slabosti takega pristopa so predvsem v težjem prikazu aortnih vej na desni strani (renalne in iliakalne) in nezmožnosti hkratnega prikaza trebušnih organov (11).

Glede na to, da med obema pristopoma ni razlik glede trajanja posega, izgube krvi, dolžine bivanja v EIT in bolnišnici ter morbiditete in umrljivosti, je odločitev o vrsti pristopa prepuščena kirurgu, ki bolnika zdravi, ter njegovim izkušnjam in bolnikovim posebnostim. Laparoskopska tehnika zdravljenja AAA je zaenkrat prezahtevna za splošno uporabo, zato je njena raba omejena na visoko specializirane centre (12).

Po prikazu aorte bolniku apliciramo 50 do 100 IU /kg heparina, ki ga lahko ob koncu operacije nevtraliziramo z dodatkom protamina (glede na izmerjeni aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTČ) ob koncu posega in morebitno še prisotno difuzno mezenje krvi). Po heparinizaciji postavimo žilne klemme proksimalno in distalno od anevrizme, pri čemer poskušamo izbrati mesto, ki ima čim manj kalcinacij, aterosklerotičnih leh ali tromba. Pri oskrbi infrarenalne aorte žilno klemo postavimo tik pod nižje ležečo renalno arterijo. Če pa anevrizma sega do ledvičnih arterij, je treba klemo postaviti nad izstopiščem ledvičnih arterij (suprarenalno). Nekateri avtorji v tem primeru priporočajo izolirano perfuzijo ledvic z različnimi hladnimi raztopinami, ki naj bi zmanjšale ishemično poškodbo ledvičnega parenhima. Drugi avtorji pa so enako dobre rezultate dosegli tudi brez posebne zaščite ledvic med suprarenalnim klemanjem, pri čemer so si prizadevali za čim hitrejšo vžitje vsadka in ponovno vzpostavitev pretoka skozi ledvične arterije (13). Distalne klemme vedno postavimo na

medenične arterije, saj anevrizma praktično vedno sega do razcepišča aorte.

Po klemanju vratu anevrizme in iliakalnih arterij anevrizmo vzdolžno prerežemo, odstranimo muralni tromb, po potrebi prešijemo lumbalne arterije in izberemo ustrezen žilni vsadek (graft). Na voljo imamo dve osnovni vrsti: politetrafluoretilenov (PTFE) in dakronski vsadek. Zadnji je lahko različno tkan in prevlečen z različnimi snovmi (kolagenom, želatino, srebrom, rifampicinom), vendar se nobena od teh prevlek ni izkazala za boljšo od drugih glede dolgoročne prehodnosti, trajnosti, odpornosti proti okužbi ali nagnjenosti k degenerativnim spremembam (14). Če je le mogoče, izberemo tubularni (cevasti) vsadek, saj je njegovo vstetje hitrejše, izgube krvi pa manjše kot pri razcepljenem (bifurkacijskem) vsadku. Tega uporabimo, če anevrizma zajame tudi iliakalne arterije, pri čemer skušamo za distalno anastomozo izbrati iliakalne arterije, saj vstetje grafta na femoralne arterije poveča tveganje za okužbo vsadka. Pri premoščanju iliakalnih arterij skušamo ohraniti prehodno vsaj eno notranjo iliakalno arterijo, s čimer v veliki meri preprečimo ishemijo širokega črevesa in pojav glutealne klavdikacije. Spodnje mezenterične arterije, ki jo med preparacijo AAA podvežemo, rutinsko ne reimplantiramo v aortni vsadek, izjemoma pa to storimo, če ima pacient zaprto zgornjo mezenterično arterijo oziroma če med operacijo opazimo ishemijo sigmoidnega črevesja (15).

Znano je, da se lahko pri četrtini bolnikov operiranih zaradi AAA, pojavi pooperativna kila na mestu laparotomije, zato je pri zapiranju laparotomijske rane smiselna preventivna uporaba polipropilenske mrežice, ki pomembno zmanjša možnost nastanka pooperativne kile (16).

ZGODNJI POOPERATIVNI ZAPLETI

Okoli 70 % bolnikov po operaciji AAA doživi zaplet, pri čemer je kar polovica izmed teh resnih. Tako lahko pričakujemo, da bo 17 % bolnikov po operaciji razvilo pljučnico, 10 % doživelo srčni infarkt in 10 % utrpelo prehodno poslabšanje ledvične funkcije (17). Zelo hud zaplet po operaciji AAA je tudi nastanek ishemije črevesja, ki se pojavi pri 1–6 % bolnikov z AAA in ima zelo visoko umrljivost (do 55 %). Pogostejša je pri bolnikih z zaporo ali hudo stenozo zgornje mezenterične ali obeh notranjih medeničnih arterij in pri bolnikih s predhodno resekcijo črevesa. Na ishemijo črevesja pomislimo, če se v zgodnjem pooperativnem obdobju pri bolniku pojavijo driska in krvavitev iz črevesja, diagnozo pa potrdimo z endoskopskim pregledom črevesa. Če je prizadeta samo sluznica, stanje zdravimo s širokospektralnimi antibiotiki, sicer je potrebna revizija in po potrebi resekcija črevesa (18).

POZNI POOPERATIVNI ZAPLETI

Najpogostejši pozni zaplet po elektivni operaciji AAA je pojav pooperativne incizijske kile. Po petih letih se pojavi pri okoli 10 % operiranih bolnikih, po 10 letih pa jo lahko pričakujemo pri 21 % operiranih bolnikov in je tudi najpogostejši razlog za reoperacijo bolnikov po elektivnem posegu na trebušni aorti (16).

Najresnejši pozni zaplet kirurškega zdravljenja AAA je okužba žilnega vsadka, ki se lahko pojavi pri 0,3–6 % operiranih bolnikov. Okužba je pogostejša pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali bolnikih, ki jemljejo imunosupresivna zdravila in pri tistih, ki so pred operacijo dlje časa bivali v bolnišnici. Tudi daljše trajanje operativnega posega in večje število transfuzij lahko povečata tveganje za okužbo vsadka (19). Ker lahko obolevnost in umrljivost okužbe vsadka dosežeta tudi 75 %, sta potrebna usmerjena zgodnja diagnostika in agresivno zdravljenje. Pri zgodnjih okužbah (do 3 mesece po operaciji) je klinična slika navadno burna in se kaže s septičnim stanjem, ki ga spremljajo bolečine v križu in znaki okužbe vsadka na slikovnih preiskavah. Pri poznih okužbah (> 3 mesece po posegu) so klinični znaki po navadi manj izraženi in se lahko kažejo kot pojav lažne anevrizme na anastomozi, novonastale fistule med vsadkom in kožo ali na CT-ju vidnih mehurčkov zraka ob vsadku. Telesna temperatura in vnetni parametri so ob tem lahko normalni. Diagnozo potrdimo z računalniško tomografijo (CT) ali pozitronsko emisijsko tomografijo (PET CT). Če splošno stanje

dopušča, moramo bolnika s sumom na okužbo vsadka nemudoma operirati, okuženi vsadek odstraniti in ga nadomestiti z avtolognim, ksenograftom ali z antiseptikom impregniranim graftom. Možna je tudi popolna odstranitev okuženega vsadka, prešitje krna aorte ter vzpostavitev pretoka distalnih delov s pomočjo ekstraanatomskega obvoda. Kljub vsem naporom je petletna umrljivost zelo visoka in dosega 60 % (20).

Resen pozni zaplet je tudi pojav aortoenterične fistule, ki ima incidenco med 0,3–0,5 %. Pojavi se v povprečju 6 let po operaciji in je povezana s 70% obolevnostjo in umrljivostjo. Kaže se z znaki okužbe in masivne krvavitve iz prebavil. Dokažemo jo s CT-preiskavo in endoskopijo zgornjih prebavil. Ob težko obvladljivi krvavitvi to lahko začasno ustavimo z vstavitvijo oblečene žilne opornice (stent grafta) na mestu fistule. Po stabilizaciji bolnika pristopimo k reševanju fistule bodisi s sinhronim posegom (razrešimo odprtino na črevesju in zamenjamo okuženi vsadek) ali odloženo (najprej oskrbimo črevesje in po umiritvi vnetja še zamenjamo vsadek) (21).

IZID ZDRAVLJENJA

Veliko dejavnikov lahko vpliva na izhod elektivnega kirurškega zdravljenja bolnika z AAA: stanje bolnika, anatomija anevrizme, izkušnje operaterja in material, ki ga imamo na razpolago. Zato so

podatki o umrljivosti po posegu lahko nekoliko zavajajoči, vendar večina sodobnih randomiziranih študij navaja umrljivost bolnikov po elektivni operaciji AAA med 1–4 %. V poročilih nacionalnih registrov pa je umrljivost precej višja in se giblje med 48 % (22). Na umrljivost bolnikov po elektivni operaciji AAA vpliva tudi število letno opravljenih posegov v bolnišnici. V študiji, ki je zajela 140.000 bolnikov, operiranih zaradi AAA, je bila umrljivost v centrih z manj kot 17 opravljenimi operacijami letno 8%, v centrih z opravljenimi 79 in več posegi letno pa zgolj 4 % (23). Evropske smernice zato priporočajo, da se operacije AAA izvajajo le v centrih, ki letno opravijo več kot 30 primerov AAA, in odsvetujejo opravljanje tovrstnih posegov v centrih, ki letno opravijo manj kot 20 tovrstnih operacij (2). Ameriške smernice priporočajo, da se elektivni posegi zaradi AAA izvajajo v centrih, ki letno opravijo najmanj 10 takih operacij in imajo dokazano umrljivost pod 5 % (24). Tudi število letno opravljenih operacij na kirurga in celo specialnost kirurga lahko vpliva na perioperativno umrljivost bolnikov z AAA. V ameriški študiji je bila tako umrljivost bolnikov, ki jih je operiral splošni kirurg, kar za 76 % večja, kakor če je bolnike z AAA operiral žilni kirurg (25).

ZAKLJUČEK

Anevrizma trebušne aorte je potencialno zelo nevarno bolezensko stanje, zato je potrebno redno sledenje teh bolnikov in dobra uravnava

dejavnikov tveganja. Optimalna predoperativna priprava lahko zmanjša število in resnost pooperativnih zapletov, na kar vplivata tudi ustrezna kirurška tehnika in dobro pooperativno vodenje. Ker je poseg povezan s pomembnimi zapleti, je treba te pravočasno prepoznati in agresivno zdraviti.

LITERATURA

1. RESCAN Collaborators, Bown MJ, Sweeting MJ, Brown LC, Powell JT, Thompson SG. Surveillance intervals for small abdominal aortic aneurysms: a meta-analysis. *JAMA*. 2013; 309: 806–13.
2. Wanhainen A, Verzini F, Van Herzele I, Allaire E, Bown M, Cohnert T et al., European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms, *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018; 57 (1): 8–93.
3. Sweeting MJ, Thompson SG, Brown LC, Powell JT, RESCAN collaborators. Meta-analysis of individual patient data to examine factors affecting the growth and rupture of abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg*. 2012; 99: 655–65.
4. Kurvers H, Veith FJ, Lipsitz EC, Ohki T, Gargiulo NJ, Cayne NS, et al. Discontinuous, staccato growth of abdominal aortic aneurysms. *J Am Coll Surg*. 2004; 199: 709–15.
5. Bahia SS, Vidal-Diez A, Seshasai SR, Shpitser I, Brownrigg JR, Patterson BO, et al. Cardiovascular risk prevention and all-cause mortality in primary care patients with an abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2016;103:1626-33.

6. Devereaux PJ, Chan MTV, Alonso-Coello P, Walsh M, Berwanger O, Villar JC, et al. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 2012; 307: 2295–304.
7. Qaseem A, Snow V, Fitterman N, Hornbake ER, Lawrence VA, Smetana GW, et al. Risk assessment for and strategies to reduce perioperative pulmonary complications for patients undergoing noncardiothoracic surgery: a guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2006; 144: 575–80.
8. De Hert S, Imberger G, Carlisle J, Diemunsch P, Fritsch G, Moppett I, et al. Preoperative evaluation of the adult patient undergoing non-cardiac surgery: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2011; 28: 684–722.
9. Inagaki E, Farber A, Eslami MH, Kalish J, Rybin DV, Doros G, et al. Preoperative hypoalbuminemia is associated with poor clinical outcomes after open and endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2017; 66: 53–63.
10. Chaikof EL, Brewster DC, Dalman RL, Makaroun MS, Illig KA, Sicard GA, et al. The care of patients with an abdominal aortic aneurysm: the Society for Vascular Surgery practice guidelines. *J Vasc Surg*. 2009; 50 (Suppl): S2–49.
11. Klokocovnik, T. Minilaparotomy for abdominal aortic aneurysm repair: preliminary results. *Tex Heart Inst J*. 2001; 28: 183–5.
12. Feo CV, Portinari M, Tsolaki E, Romagnoni G, Verri M, Camerani S, et al. The effect of an Enhanced Recovery Program in elective retroperitoneal abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2016; 63: 888–94.
13. Kasahara H, et al. Postoperative renal function after juxtarenal aortic aneurysm repair with simple cross-clamping. *Ann Vasc Surg*. 2012; 291–8.

14. Ricco JB; InterGard Silver Study Group. InterGard silver bifurcated graft: features and results of a multicenter clinical study. *J Vasc Surg.* 2006; 44: 339–46.
15. Becquemin JP, Majewski M, Fermani N, Marzelle J, Desgrandes P, Allaire E, et al. Colon ischemia following abdominal aortic aneurysm repair in the era of endovascular abdominal aortic repair. *J Vasc Surg.* 2008; 47: 258–63.
16. Indrakusuma R, Jalalzadeh H, van der Meij JE, Balm R, Koelemay MJW. Prophylactic mesh reinforcement versus sutured closure to prevent incisional hernias after open abdominal aortic aneurysm repair via midline laparotomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018; 56 (1): 120–8.
17. Patel VI, Lancaster RT, Conrad MF, Lamuraglia LM, Brewster DC, Kwolek CJ et al. Comparable mortality with open repair of complex and infrarenal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2011; 54: 952–9.
18. Menegaux F, Tressalet C, Kieffer E. Aggressive management of nonocclusive ischemic colitis following aortic reconstruction. *Arch Surg.* 2006; 141: 678–82.
19. Lorentzen JE, Nielsen OM, Arendrup H, Kimose HH, Bille S, Andersen J, et al. Vascular graft infection: an analysis of sixtytwo graft infections in 2411 consecutively implanted synthetic vascular grafts. *Surgery.* 1985; 98: 81–6.
20. Charlton-Ouw KM, Sandhu HK, Huang G, Leake SS, Miller 3rd CC, Estrera AL, et al. Reinfection after resection and revascularization of infected infrarenal abdominal aortic grafts. *J Vasc Surg.* 2014; 59: 684–92.
21. Kakkos SK, Bicknell CD, Tsolakis IA, Bergqvist D. Hellenic Cooperative group on aortic surgery. Editor's choice - management of secondary aorto-enteric and other abdominal arterioenteric fistulas: a review and pooled data analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016; 52: 77–86.

22. Huber TS, Wang JG, Derrow AE, Dame DA, Ozaki CK, Zelenock GB, et al. Experience in the United States with intact abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2001; 33: 304–10.
23. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1128–37.
24. Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MK, Jackson BM, Lee WA, Mansour MA, et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2018; 67: 2: 2–77.
25. Dimick JB, Cowan JA Jr, Stanley JC, Henke PK, Pronovost PJ, Upchurch GR Jr. Surgeon specialty and provider volumes are related to outcome of intact abdominal aortic aneurysm repair in the United States. *J Vasc Surg.* 2003; 38: 739–44.

ZNOTRAJŽILNO ZDRAVLJENJE ANEVRIZME TREBUŠNE AORTE

Pavel Kavčič

Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

POVZETEK

Znotrajžilno zdravljenje anevrizme trebušne aorte (EVAR) v klinični praksi izvajamo več kot 20 let in predstavlja alternativno kirurškemu zdravljenju anevrizem. Raziskave, ki so primerjale znotrajžilno in kirurško zdravljenje, so dokazale boljše kratkoročne rezultate znotrajžilnega zdravljenja, primerljive 3-, 5- in 8-letne rezultate obeh zdravljenj ter boljše dolgoročne rezultate (nad 8 let) kirurškega zdravljenja. Razlog za višjo smrtnost znotrajžilnega zdravljenja po 8 letih je bilo povečano število sekundarnih razpokov zaradi pojava zatekanja krvi v anevrizmo ob protezi. Evropske smernice za zdravljenje aorte priporočajo individualni izbor metode glede na karakteristike vsakega bolnika. Pri bolnikih, ki imajo pričakovano življenjsko dobo nad 10 let, se tako pogosteje odločamo za operativno zdravljenje, pri starejših bolnikih s pridruženimi boleznimi pa se svetuje znotrajžilno zdravljenje. Ob primerni anatomiji bolnika (zdrav vrat anevrizme, prehodne iliakalne arterije) se pri akutnem zdravljenju

razpočene anevrizme trebušne aorte pogosteje odločamo za znotrajžilno zdravljenje. Če anevrizma trebušne aorte nima zdravega vratu ali pa sega nad renalni arteriji, klasičen EVAR ni indiciran. V tem primeru obstaja znotrajžilno zdravljenje z dimnik tehniko (ChEVAR) ali s fenestrirano žilno protezo (FEVAR). FEVAR je metoda izbora za zdravljenje elektivnih jukstarenalnih anevrizem v velikih centrih, medtem ko ChEVAR ostaja metoda izbora pri akutnem zdravljenju razpočenih jukstarenalnih anevrizem.

Ključne besede: anevrizma, razpok (ruptura), EVAR

UVOD

Znotrajžilno zdravljenje anevrizme trebušne aorte (EVAR) je poseg, s katerim bolniku skozi skupno stegensko arterijo vstavimo znotrajžilno protezo, ki izključi trebušno anevrizmo iz obtoka. V klinični praksi se izvaja več kot 20 let in predstavlja alternativno kirurškemu zdravljenju, v primeri s katerim ima določene prednosti in slabosti. Glavna prednost znotrajžilnega zdravljenja anevrizme trebušne aorte je minimalna invazivnost posega, hitro okrevanje po posegu in nizka perioperativna smrtnost (1,8 %) (1). Glavna pomanjkljivost posega EVAR je, da ga je mogoče izvesti le pri bolnikih z ustrezno anatomijo. Bolnik mora imeti dobro prehodne iliakalne arterije ter infrarenalno anevrizmo trebušne aorte z ohranjenim vratom do renalnih arterij, kamor se pritrdi

znotrajžilna proteza. Večina proizvajalcev protez zahteva minimalno dolžino vratu 10–15 mm in zavrtost vratu do 60 stopinj (2). Dodatna pomanjkljivost posega EVAR so dolgoročni zapleti v smislu ponovnega zatekanja krvi v anevrizmo ob protezi, kar poveča možnost razpoka. Zaradi dolgoročnih zapletov potrebujejo bolniki po posegu redne CTA-ali UZ-kontrole (praviloma na 1 leto).

Obstajajo štiri velike randomizirane raziskave, ki so primerjale elektivni EVAR in operativno zdravljenje anevrizem trebušne aorte: angleška raziskava EVAR-1, nizozemska raziskava DREAM, francoska raziskava ACE in ameriška raziskava OVER. Angleška raziskava je bila največja, zajela je 1252 bolnikov in ima edina do sedaj objavljene podatke o 15-letnem preživetju bolnikov. Dokazala je izboljšano preživetje v skupini EVAR v obdobju prvih treh let po posegu in izboljšano preživetje v operativno zdravljeni skupini po osmih letih od posega (1,6). Razlog je bilo povečano število sekundarnih razpokov v skupini EVAR po osmih letih zaradi zatekanja krvi ob protezi. Raziskavi DREAM in OVER sta prav tako dokazali izboljšano preživetje v skupini EVAR v obdobju treh let od posega in podobno preživetje pet let po posegu (3,5). Raziskava ACE pa je dokazala podobno preživetje obeh skupin bolnikov tri leta in pet let po posegu (4). Morda je najbolj povedna metaanaliza, ki je združila podatke omenjenih štirih raziskav z dodatnim sledenjem vseh vključenih bolnikov do leta 2016 in objavila podatke o 8-letnem preživetju na

skupini 2783 randomiziranih bolnikov. Dokazali so boljše preživetje v skupini EVAR 6 mesecev po posegu (3,3 % proti 5,3 %, $p = 0.01$) in podobno preživetje v obeh skupinah bolnikov osem let po posegu (7). Nedavno obnovljene Evropske smernice za zdravljenje aorte priporočajo individualni izbor metode glede na značilnosti vsakega bolnika. Pri bolnikih, ki imajo pričakovano življenjsko dobo nad 10 let (praviloma bolniki, mlajši od 75 let), se svetuje operativno zdravljenje, pri starejših bolnikih s pridruženimi boleznimi pa se svetuje EVAR. Pri bolnikih, ki imajo kratko pričakovano življenjsko dobo (manj kot 2–3 leti), smernice odsvetujejo elektivno zdravljenje anevrizme trebušne aorte. To so praviloma bolniki, ki zaradi številnih pridruženih bolezni niso primerni za operativno zdravljenje anevrizme trebušne aorte. V tej skupini bolnikov ni bilo dokazane koristi posega EVAR (8).

Urgentno zdravljenje razpočenih anevrizem trebušne aorte z EVAR ali odprto operacijo je primerjala randomizirana raziskava IMPACT, ki je zajela 613 bolnikov. Enoletno preživetje bolnikov je bilo podobno v obeh skupinah bolnikov (41 % EVAR; 45 % operacija, $p=0,32$), vendar pa je bilo v skupini, zdravljeni z EVAR, manj postoperativnih zapletov, hitrejše okrevanje in hitrejši odpust iz bolnice (17 dni EVAR; 26 dni operacija, $p < 0.01$) (9). Zanimiva je bila podanaliza, ki je pokazala, da je bil najpomembnejši dejavnik za visoko preživetje bolnikov izvedba posega EVAR v lokalni anesteziji in sedaciji. Evropske smernice za zdravljenje aorte priporočajo, da se razpočene infrarenalne anevrizme

zdravijo z EVAR v lokalni anesteziji, kadar to omogoča bolnikovo stanje (8). V velikih žilnih centrih zdravijo približno polovico razpočenih infrarenalnih anevrizem v lokalni anesteziji.

Če anevrizma trebušne aorte nima zdravega vratu (jukstarenalna anevrizma) ali pa sega nad renalni arteriji (suprarenalna anevrizma), klasičen EVAR ni indiciran. V tem primeru obstaja znotrajžilno zdravljenje z dimnik tehniko (angl. "*chimney*" oz. ChEVAR) ali s fenestrirano žilno protezo (FEVAR). Tehnika ChEVAR predstavlja klasičen EVAR-vsadek, ki sega nad izstopišče ledvičnih arterij, vzporedno ob vsadku pa segata dodatni balonski oblečeni žilni opornici v ledvični arteriji, ki ohranjata pretok krvi v ledvici. Proteza FEVAR ima tovarniško vgrajene luknje oziroma fenestracije za visceralne arterije, skozi katere se vstavi dodatne balonske oblečene žilne opornice v ledvični arteriji, AMS ali TC. Večina fenestriranih žilnih protez je proizvedenih po meri oziroma individualno za vsakega bolnika, odvisno od anatomije visceralnih arterij. Nedavno so začeli proizvajalci ponujati tudi tipske fenestrirane proteze (10–16 različnih vrst), ki so cenejše od individualnih in naj bi ustrezale približno 50 % bolnikom, ki so kandidati za FEVAR.

Raziskave so pokazale, da ima tehnika ChEVAR več dolgoročnih zapletov kot FEVAR, predvsem zaradi krvi ob protezi (10,11). Zato se ChEVAR opušča za zdravljenje elektivnih bolnikov, ostaja pa metoda izbora pri akutnem zdravljenju razpočenih jukstarenalnih anevrizem

(10). Randomizirane raziskave, ki bi primerjala FEVAR z operativnim zdravljenjem jukstarenalnih anevrizem, še ni bilo. Največja metaanaliza, ki je primerjala FEVAR z operativnim zdravljenjem jukstarenalnih anevrizem, je zajela 2975 bolnikov in dokazala zelo primerljive rezultate obeh zdravljenj. Kratkoročna (30 dni) in srednjeročna (1–3 leta) smrtnost sta bili podobni v obeh skupinah bolnikov. Dolgoročni rezultati niso znani, saj je večina raziskav spremljala bolnike od enega do treh let (11). Evropske smernice za zdravljenje aorte priporočajo, da se zdravljenje bolnikov z jukstarenalno in suprarenalno anevrizmo izvaja le v velikih žilnih centrih, kjer imajo z opravljanjem zapletenih posegov veliko izkušenj.

Izbira o endovaskularnem ali operativnem zdravljenju naj bo individualna za vsakega bolnika posebej (10).

LITERATURA

1. Greenhalgh RM, Brown LC, Kwong GP, Powell JT, Thompson SG; EVAR trial participants. Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day operative mortality results: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 364: 843–48.
2. England A, Mc Williams R. Endovascular aortic aneurysm repair (EVAR). *Ulster Med J*. 2013; 82 (1): 3–10.
3. Blankensteijn JD, de Jong SE, Prinssen M, van der Ham AC, Buth J, van Sterkenburg SM et al.; Dutch Randomized Endovascular

Aneurysm Management (DREAM) Trial Group. Two-year outcomes after conventional or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2398–405.

4. Becquemin JP, Pillet JC, Lescalie F, Sapoval M, Goueffic Y, Lermusiaux P et al.; ACE trialists. A randomized controlled trial of endovascular aneurysm repair versus open surgery for abdominal aortic aneurysms in low-to-moderate-risk patients. *J Vasc Surg*. 2011; 53: 1167–73.
5. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, Matsumura JS, Padberg FT Jr, Kohler TR et al.; OVER Veterans Affairs Cooperative Study Group. Long-term comparison of endovascular and open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 2012; 367: 1988–97.
6. Patel R, Sweeting MJ, Powell JT, Greenhalgh RM; EVAR trial investigators. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm in 15-years' follow-up of the UK endovascular aneurysm repair trial 1 (EVAR trial 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 388 (10058): 2366–74.
7. Powell JT, Sweeting MJ, Ulug P, Blankensteijn JD, Lederle FA, Becquemin JP, Greenhalgh RM; EVAR-1, DREAM, OVER and ACE Trialists. Meta-analysis of individual-patient data from EVAR-1, DREAM, OVER and ACE trials comparing outcomes of endovascular or open repair for abdominal aortic aneurysm over 5 years. *Br J Surg*. 2017; 104 (3): 166–78.
8. Wanhainen A, Verzini F, Van Herzele I, Allaire E, Bown M, Cohnert T, et al. Corrigendum to 'European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms' [*European Journal of Vascular & Endovascular Surgery* 57/1 (2019)8-93]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2020; 59 (3): 494.
9. IMPROVE Trial Investigators. Endovascular strategy or open repair for ruptured abdominal aortic aneurysm: one-year outcomes from

the IMPROVE randomized trial. *Eur Heart J.* 2015;36(31):2061-2069.

10. Li Y, Hu Z, Bai C, Liu J, Zhang T, Ge Y, Luan S, Guo W. Fenestrated and Chimney Technique for Juxtarenal Aortic Aneurysm: A Systematic Review and Pooled Data Analysis. *Sci Rep.* 2016; 6: 20497.
11. Jones AD, Waduud MA, Walker P, Stocken D, Bailey MA, Scott DJA. Meta-analysis of fenestrated endovascular aneurysm repair versus open surgical repair of juxtarenal abdominal aortic aneurysms over the last 10 years. *BJS Open.* 2019; 3 (5): 572–84.

UPORABA LEPILA PO VSTAVITVI POKRITE ENDOPROTEZE V ANEVRIZMO TREBUŠNE AORTE

Marko Orešnik, Dašmir Nuredini, Dimitrij Kuhelj

Klinični inštitut za radiologijo

POVZETEK

Puščanje (endoleak) tipa II je najpogostejši zaplet zdravljenja anevrizme abdominalne aorte s pokrito žilno opornico. Večina puščanj tipa II spontano izgine, trajni pa lahko povzročijo večanje anevrizmatske vreče ter razpok. Opisane so številne kirurške in endovaskularne metode zdravljenja puščanja; ena izmed metod je tudi perkutana embolizacija s cianoakrilatnim lepilom. V naši raziskavi smo pregledali rezultate zdravljenja 30 bolnikov, pri katerih smo puščanje tipa II zdravili s perkutano embolizacijo cianoakrilatnega lepila. Pri vseh se je anevrizma povečala v premeru vsaj 5 mm. Zajeli smo vse bolnike, zdravljenje s to metodo med decembrom 2011 in januarjem 2020, povprečna starost je bila 77,9 leta. Pri 70 % bolnikov smo dosegli stabilizacijo anevrizmatske vreče, pri nekaterih po ponovitvi embolizacije. Zapletov je bilo malo, zaradi razpoka je umrl le en bolnik, ki ni bil spremljan. To potrjuje pomen spremljanja bolnikov z EVAR, posebno tistih s puščanjem tipa II.

Ključne besede: anevrizma abdominalne aorte, pokrita opornica, puščanje tipa II

UVOD

Izključitev anevrizme trebušne aorte z vstavitvijo pokrite opornice (angl. *endovascular aneurysm repair*, EVAR) je vse pogostejša oblika zdravljenja anevrizem trebušne aorte. Rezultati največje in najdlje trajajoče randomizirane kontrolirane raziskave EVAR-1 (1) so pokazali manjšo stopnjo umrljivosti, povezane z anevrizmo, po EVAR v prvih šestih mesecih primerjavi z odprtim kirurškim zdravljenjem (3,1 % proti 8,4 %, HR = 0,36 (0,15–0,85), $p = 0,02$). Vendar pa so rezultati dolgoročnega sledenja pacientov iste raziskave pokazali, da začetna korist s časom izzveni, v vseh kasnejših obdobjih je umrljivost pri bolnikih z EVAR celo nekoliko večja. Podobno kažejo tudi srednjeročni rezultati treh drugih randomiziranih raziskav (DREAM, ACE, OVER) (2–4). Velja poudariti, da so bili v raziskavo zajeti bolniki, zdravljeni z opornicami prve generacije, ki so bile vstavljene med letoma 1999 in 2004, pri čemer imajo novejša opornica boljše pričakovane rezultate. Poleg tega so bili bolniki v skupini EVAR natančneje sledeni kot tisti z odprtim kirurškim zdravljenjem.

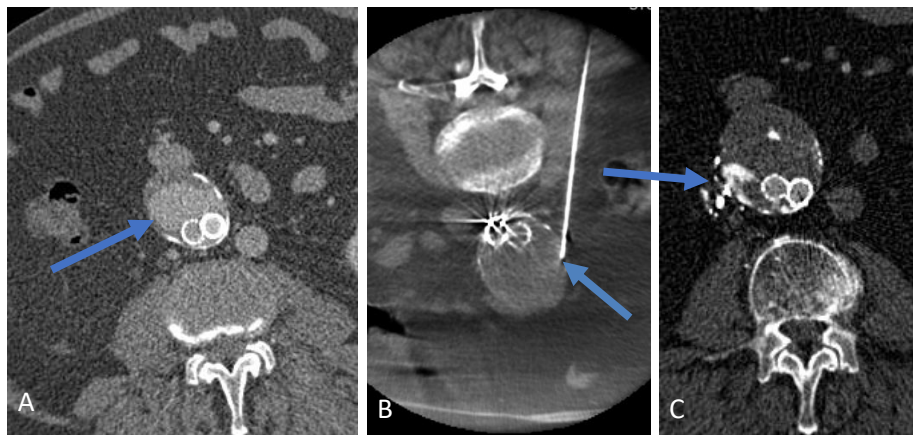
Nekoliko večja umrljivost, povezana z anevrizmo, po EVAR v primerjavi z odprtim kirurškim zdravljenjem (1,0 % proti 0,6 %; HR =

1,76 (1,07–2,89), $p = 0,02$) je predvsem posledica sekundarnega raztrganja (rupture) anevrizme, ki je navadno posledica širjenja anevrizmatske vreče zaradi puščanja.

PUŠČANJE

Zatekanje krvi v anevrizmatsko vrečo – puščanje – se kaže kot polnjenje anevrizmatske vreče kljub postavitvi pokrite opornice. Večina razpokov v študiji EVAR-1 se je zgodila na račun puščanja tipa I (5), ki je posledica dotoka krvi v anevrizmo na proksimalnem ali distalnem koncu pokrite opornice in zahteva takojšnjo korekcijo. Vzrok za to je najpogosteje napredovanje ateroskleroze ter sprememb v predelu pritrditve pokrite opornice, lahko pa tudi zaradi neustreznega načrtovanja pri meritvah pred postavitvijo pokrite opornice.

Puščanje je mogoče ugotoviti z različnimi preiskavami: z ultrazvočno preiskavo (UZ) ugotavljamo predvsem povečanje vreče, polnjenje anevrizme najpogosteje opredelimo z računalniškotomografsko angiografijo (CTA) (slika 1), včasih pa z magnetnoresonančno angiografijo (MRA) ali UZ-preiskavo s kontrastnim sredstvom. Za opredelitev vrste puščanja je pri nekaterih bolnikih potrebna digitalna subtrakcijska angiografija (DSA).



Slika 1. A) Puščanje tipa II na CTA; B) Punkcija anevrizmatske vreče preko translumbarnega pristopa, vodena s CT s stožčastim snopom; C) Kontrolna CTA čez 5 mesecev pokaže stanje brez puščanja, v spodnjem delu anevrizmatske vreče je ostanek lepila po embolizaciji.

Manjši del razpokov po EVAR pa se je zgodil ob puščanju tipa II, ki je sicer najpogostejša vrsta puščanja in nastane zaradi retrogradnega pretoka krvi iz kolateralnih arterij v anevrizmatsko vrečo (najpogosteje preko lumbalnih arterij, redkeje preko spodnje mezenterične arterije ali drugih vej trebušne aorte). V prvih tridesetih dneh se po EVAR pojavi 0–17 % puščanj tipa II, po 6 mesecih pa jih je prisotnih le še 1–8 % (6). Analiza podskupine bolnikov s puščanjem tipa II iz študij EVAR-1, DREAM, OVER in ACE je pokazala, da detekcija puščanja tipa II ni povezana s slabšim preživetjem v prvih treh letih. Žal analiza ni vsebovala podskupine bolnikov s puščanjem tipa II in rastjo

anevrizmatske vreče. Prisotnost puščanja tipa II brez rasti aneurizmatske vreče tako obravnavamo kot benigno spremembo in bolnike z njim pri nas le sledimo.

Analiza rezultatov raziskave EVAR-1 je pokazala, da lahko vzorec rasti aneurizmatske vreče služi kot uporaben napovedni dejavnik za razpok aneurizme. Ključen je tudi podatek, da je potrebno sledenje bolnikov po EVAR po dveh letih celo v primeru manjšanja premera aneurizmatske vreče, saj se nekatere vreče začnejo širiti pozneje. Rast aneurizmatske vreče po dveh letih je visoko povedna za potencialen razpok aneurizme v prihodnosti. Tudi naše izkušnje kažejo, da aneurizme počijo celo več kot 6 let po posegu, kar smo zabeležili izključno pri bolnikih, ki po posegu niso bili ustrezno spremljani (7).

Posledično zdravimo vsakega bolnika po EVAR, pri katerem se aneurizma veča. Prelagani kriteriji tudi v literaturi niso enotni; najpogostejši je rast aneurizmatske vreče za več kot 5 mm, v preteklosti pa so nekateri predlagali tudi zdravljenje vztrajnega puščanja, ki traja več kot 12 mesecev (8). Zdravljenje puščanja tipa II zaradi relativno visoke stopnje ponovitve puščanja velja kot ahilova tetiva reintervencij po EVAR, nekateri celo namigujejo, da se obnašajo podobno kot vaskularne malformacije (9–11).

Za zdravljenje puščanj tipa II je opisanih več tehnik, in sicer transarterijska, translumbalna in transkavalna embolizacija (12).

Transarterijsko zdravljenje pri nas izvajamo pri bolnikih, kjer je vzrok za puščanje tipa II polnjenje anevrizme preko spodnje mezenterične arterije. V tem primeru uvedemo kateter v zgornjo mezenterično arterijo ter z mikrokatetrom preidemo do ustja spodnje mezenterične arterije, ki ga emboliziramo. Translumbalna embolizacija je zdravljenje izbora v naši ustanovi predvsem pri puščanju, ki so posledica polnjenja anevrizme preko lumbalnih arterij. Rezultati raziskav kažejo, da je tako zdravljenje klinično uspešno (13–15). Pri translumbalni tehniki z iglo punktiramo anevrizmatsko vrečo v višini puščanja. Na voljo so različna embolizacijska sredstva, kot so trombin, spirale, gelfoam, lepilo ali onyx (etilen-vinil alkoholni polimer); večina teh je relativno dragih, uspešnost zdravljenja pa je različna. V naši ustanovi kot embolizacijsko sredstvo uporabljamo cianoakrilatno lepilo, zmešano z lipiodolom, punkcijo pa izvedemo pod kontrolo CT s stožčastim snopom (angl »*cone beam CT*«, CBCT).

NAŠE IZKUŠNJE

Med decembrom 2011 in januarjem 2020 smo s translumbalno embolizacijo s cianoakrilatnim lepilom in lipiodolom zdravili 30 bolnikov s puščanjem tipa II in rastjo anevrizmatske vreče. Povprečna starost pacientov je bila 77,9 leta (razpon 64–88). Bolnike smo sledili s CTA, povprečen čas sledenja po prvi embolizaciji je bil 31 mesecev (1–

96 mesecev). Podatke o vzroku smrti pacientov, ki so med sledenjem umrli, smo pridobili na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje. Pred vsakim posegom smo pregledali CTA ter določili mesto puščanja in najboljši pristop za embolizacijo. Posegi so bili opravljeni v splošni anesteziji, saj premik bolnika lahko povzroči poškodbo pokrite opornice. Pri posegu je bolnik ležal na angiografski mizi, s pomočjo diaskopije in CBCT smo z 18 G iglo zbadli anevrizmatsko vrečo v višini puščanja, da je po igli začela pritekati kri. Položaj smo preverili s kontrastnim sredstvom ter prikazali anevrizmatsko vrečo in včasih odvodne arterije. Nato smo vbrizgali mešanico Gluebrana 2 (cianoakrilatno lepilo) in lipidola, v razmerju od 1:2 do 1:5. Tehnični uspeh smo definirali kot stabilno kontrastno sredstvo v anevrizmatski vreči na kontrolnem vbrizganju kontrastnega sredstva po embolizaciji. Klinični uspeh smo definirali kot odsotnost rasti anevrizmatske vreče za manj kot 5 mm med sledenjem. Spremljali smo tudi ponoven pojav puščanja.

Tehnični uspeh smo dosegli v vseh primerih po prvem posegu (30/30). Po prvi embolizaciji smo dosegli stabilizacijo rasti anevrizmatske vreče pri 16 bolnikih (53,3 %), napredovanje premera anevrizmatske vreče za več kot 5 mm pa je bil opazen pri 14 bolnikih. Puščanje smo uspešno izključili pri 6 bolnikih (20 %), pri 24 pacientih pa smo opazili rezidualno puščanje ali ponovitev puščanja med sledenjem.

Opravili smo 9 ponovnih embolizacij, od tega jih je bilo 8 tehnično uspešnih, pri enem posegu pa je prišlo do zapleta – perforacije opornice in migracije lepila v levo skupno femoralno arterijo. Potrebna je bila kirurška odstranitev lepila, bolnik pa je imel opravljen aortobifemoralni obvod nekaj mesev kasneje in je bil 6 let po posegu še živ. Drugih zapletov nismo zaznali.

Skupno smo po drugi embolizaciji dosegli stabilizacijo rasti anevrizmatske vreče pri 21 bolnikih (70 %), puščanje pa uspešno zaustavili pri 9 bolnikih (30 %).

En bolnik, ki ni bil sleden, je umrl zaradi razpoka anevrizme 14 mesecev po embolizaciji, trije pa zaradi nepovezanih vzrokov.

RAZPRAVA IN ZAKLJUČEK

Puščanje tipa II je najpogostejši zaplet zdravljenja bolnikov z EVAR, saj pogosto povzroči razpok anevrizme. Zdravljenje je treba prilagoditi konkretnemu bolniku. Tehnologija CT s stožčastim snopom je omogočila varen perkutani dostop v anevrizmatsko vrečo, kar se kaže z majhnim številom zapletov tudi pri naših bolnikih.

Naše izkušnje zdravljenja puščanja tipa II kažejo odličen tehničen uspeh metode ter uspešno preprečitev rasti anevrizmatske vreče pri več

kot 2/3 bolnikov. Manj uspešni smo bili pri izključitvi zatekanja krvi v anevrizmatsko vrečo, saj se je puščanje pri večini bolnikov ponovil. Kljub temu je v opazovanem obdobju zaradi razpoka anevrizme umrl le en bolnik, ki pa ni hodil na redne kontrole.

V primerjavi z nekaterimi drugimi raziskavami je stopnja rasti anevrizmatske vreče po embolizaciji pri naših bolnikih nekoliko večja, vendar je tudi čas sledenja naših bolnikov nekoliko daljši. Uthoff je poročal o 50% stopnji ponovitve puščanja in 33% stopnji reintervencije pri uporabi različnih embolizacijskih sredstev, večinoma trombina (16). Sarac je v raziskavi, kjer je v 61 % primerov uporabil lepilo, poročal o 37,9% stopnji rasti anevrizme, 20% stopnji sekundarnih intervencij in 8,4% stopnji kirurške intervencije (17). Aziz je poročal o 72% stopnji ponovitve puščanja, pri čemer je za embolizacijo uporabil lepilo, spirale ali kombinacijo obeh (18). Omenjena raziskava ima veliko slabše rezultate v primerjavi z našo kljub dejstvu, da so uporabili več embolizacijskih metod, kar je podražilo zdravljenje. Naša metoda je v primerjavi z večino navedenih bolj ekonomična, saj je uporaba samo cianoakrilatnega lepila relativno poceni.

Naša raziskava je pokazala, da je zdravljenje puščanja tipa II relativno enostavno in uspešno pri večini bolnikov. V primeru neuspeha je embolizacijo mogoče ponoviti, kar poveča uspešnost metode. Sledenje bolnikov je nujno, saj omogoča ugotavljanje recidivov in ponovno zdravljenje, ki preprečuje pozne razpoke aorte.

LITERATURA

1. Patel R, Powell J, Sweeting M, Epstein D, Barrett J, Greenhalgh R. The UK EndoVascular Aneurysm Repair (EVAR) randomised controlled trials: long-term follow-up and cost-effectiveness analysis. *Health Technology Assessment*. 2018; 22 (5): 1–132.
2. De Bruin JL, Baas AF, Buth J, Prinssen M, Verhoeven EL, Cuypers PW, et al. Long-term outcome of open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1881-9.
3. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, Matsumura JS, Padberg FT, Kohler TR, et al. Long-term comparison of endovascular and open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1988–97.
4. Becquemin JP, Pillet JC, Lescalie F, Sapoval M, Goueffic Y, Lermusiaux P, et al. A randomized controlled trial of endovascular aneurysm repair versus open surgery for abdominal aortic aneurysms in low- to moderate-risk patients. *J Vasc Surg*. 2011; 53: 1167–73.
5. Wyss T, Brown L, Powell J, Greenhalgh R. Rate and Predictability of Graft Rupture After Endovascular and Open Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Annals of Surgery*. 2010; 252 (5): 805–12.
6. Gelfand D, White G, Wilson S. Clinical Significance of Type II Endoleak after Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysm. *Annals of Vascular Surgery*. 2006; 20 (1): 69–74.
7. Kuhelj D, Snoj Ž, Salapura V, et al. Dolgoročni učinki zdravljenja AAA s pokritimi žilnimi opornicami = Long term results of EVAR. Knjiga abstraktov = Abstract book, Kongres radiologov Slovenije z mednarodno udeležbo, Združenje radiologov Slovenije 2016; str. 38.
8. Jones J, Atkins M, Brewster D, Chung T, et al. Persistent type 2 endoleak after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm is

- associated with adverse late outcomes. *Journal of Vascular Surgery*. 2007; 46 (1): 1–8.
9. Gorlitzer M, Mertikian G, Trnka H, Froeschl A, Meinhart J, Weiss G, et al. Translumbal treatment of type II endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008; 7: 781–4.
 10. Baum RA, Carpenter JP, Golden MA et al (2002) Treatment of type 2 endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: comparison of transarterial and translumbal techniques. *J Vasc Surg*. 35: 23–9.
 11. Reig AS, Rajaram R, Simon S, Mericle RA. Complete angiographic obliteration of intracranial AVMs with endovascular embolization: incomplete embolic nidal opacification is associated with AVM recurrence. *J Neurointerv Surg*. 2010; 2: 202–7.
 12. Sidloff, D., Brown, A., Saggu, G., Bown, M. & Sayers, R. Type II endoleaks: challenges and solutions. *Vascular Health and Risk Management*. 2016; 12: 53–63.
 13. Baum RA, Carpenter JP, Golden MA, et al. Treatment of type II endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: comparison of transarterial and translumbal techniques. *J Vasc Surg*. 2002; 35: 23–9.
 14. Sidloff DA, Stather PW, Choke E, Bown MJ, Sayers RD. Type II endoleak after endovascular aneurysm repair. *Br J Surg*. 2013;100 (10): 1262–70.
 15. Nevala T, Biancari F, Manninen H, Aho PS, Matsi P, Mäkinen K, et al. Type II endoleak after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: effectiveness of embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010; 33: 278–84.
 16. Uthoff H, Katzen BT, Gandhi R, Peña CS, Benenati JF, Geisbüsch P. Direct percutaneous sac injection for postoperative endoleak

treatment after endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2012; 56 (4): 965–72.

17. Sarac TP, Gibbons C, Vargas L, Liu J, Srivastava S, Bena J, et al. Long-term follow-up of type II endoleak embolization reveals the need for close surveillance. *J Vasc Surg.* 2012; 55: 33–40.
18. Aziz A, Menias CO, Sanchez LA, Picus D, Saad N, Rubin BG, et al. Outcomes of percutaneous endovascular intervention for type II endoleak with aneurysm expansion. *J Vasc Surg.* 2012; 55: 1263–7.

OBRAVNAVA BOLNIKA PO VSTAVITVI OBLEČENE ENDOPROTEZE ZARADI ANEVRIZME TREBUŠNE AORTE

Aleš Blinc

Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

POVZETEK

Znotrajžilno zdravljenje anevrizme trebušne aorte z vstavitvijo oblečene endoproteze (EVAR) zahteva dolgotrajno spremljanje bolnika zaradi pravočasnega odkrivanja zapletov, ki so povezani z endoprotezo. Najpogostejši zaplet po EVAR je puščanje v vrečo anevrizme tipa 2. Temeljni slikovni metodi za spremljanje po EVAR sta angiografija z računalniško tomografijo (CTA) in ultrazvočna preiskava (UZ). V prispevku povzemamo priporočila za spremljanje bolnikov po EVAR, ki so jih izdala tri strokovna združenja: Evropsko združenje za kardiologijo leta 2014, Združenje za žilne bolezni Slovenskega zdravniškega društva leta 2015 in Evropsko združenje za žilno kirurgijo leta 2019.

Zadnje smernice Evropskega združenja za žilno kirurgijo priporočajo poenostavljen algoritem spremljanja, ki temelji na natančni oceni CTA

en mesec po EVAR. Bolnikom, pri katerih prikažemo zadovoljivo zatesnitveno območje endoproteze, ki je dolga vsaj 1 cm v aorti in vsaj 1 cm v medeničnih arterijah, in pri katerih ni puščanja v vrečo anevrizme, lahko priporočimo kontrolno CTA šele 5 let po EVAR. Bolnikom, ki imajo zadovoljivo zatesnitveno območje endoproteze in nimajo puščanja tipa 1 ali 3, imajo pa puščanje tipa 2, priporočajo vsako leto izmeriti premer izključene anevrizme trebušne aorte z UZ in se odločati o nadaljnjih postopkih glede na morebitne spremembe premera. Vsi bolniki po EVAR potrebujejo CTA aorte vsaj v 5-letnih intervalih.

Ključne besede: anevrizma trebušne aorte, EVAR, spremljanje

UVOD

Znotrajžilno zdravljenje anevrizme trebušne aorte z vstavitvijo oblečene endoproteze (EVAR) je v Evropi postalo prevladujoča metoda zdravljenja, ki povzroča manj periproceduralnih zapletov kot odprto kirurško zdravljenje in ima primerljivo dolgoročno uspešnost (1). Znotrajžilno zdravljenje pa zahteva dolgotrajno spremljanje bolnikov zaradi pravočasnega odkrivanja zapletov, povezanih z endoprotezo (tabela 1), in načrtovanja morebitnega dodatnega zdravljenja (1).

Najpogostejši zaplet po EVAR je puščanje v vrečo anevrizme (angl. *endoleak*) tipa 2 (1). Arterija mesenterica inferior je pomemben vir

puščanja tipa 2. Bolniki, ki so imeli že pred EVAR zaprto arterijo mesenterico inferor, so po posegu manj pogosto izkazovali naraščanje premera anevrizme po posegu in so potrebovali manj ponovnih posegov zaradi puščanja tipa 2 kot bolniki, ki so imeli pred EVAR prehodno arterijo mesenterico inferior (2–4).

Tabela 1. Zapleti po znotrajžilnem zdravljenju anevrizme trebušne aorte z vstavitvijo oblečene endoproteze (EVAR), ki so povezani z endoprotezo. Povzeto po (1).

Zaplet	Opredelitev zapleta	Pogostost v 5 letih
Puščanje tipa 1	Zatekanje arterijske krvi v anevrizmo ob zapiralnem območju	5 %
A	- proksimalno, v aorti	
B	- distalno, v medeničnih arterijah	
C	- puščanje iliakalnega zapirala	
Puščanje tipa 2	Retrograden tok po vejah, ki izstopajo iz anevrizme (a. mesenterica inferior, lumbalne arterije)	10–40 %, po 2 letih vztraja v ~ 10 %
Puščanje tipa 3	Puščanje iz defekta v steni ali stika med krakoma opornice	1–3 %
A	- puščanje na stiku krakov	

B	- luknja v tkanini oblečene opornice	
Puščanje tipa 4	Puščanje skozi tkanino pokrite opornice	1 %
Endotenzija	Povečevanje anevrizme brez dokazanega puščanja	< 1 %
Migracija endoproteze	Premik pokrite opornice glede na prvotno postavitev	1 %
Pretisnjenje ali zapora krakov endoproteze	Mehanično pretisnjenje opornice ali tromboza v svetlini opornice	4–8 %
Okužba endoproteze	Okužba ob umetnem materialu	0,5–1 %

SLIKOVNE METODE ZA SPREMLJANJE PO EVAR

Osnovni slikovni metodi za spremljanje bolnikov po EVAR sta računalniško-tomografska angiografija (CTA) in ultrazvočna preiskava (UZ) (1,5), pridružujeta pa se še angiografija z magnetno resonanco (MRA) in kombinacija pozitronske emisijske tomografije in računalniške tomografije (PET-CT) (1).

UZ omogoča zanesljivo merjenje premera anevrizme trebušne aorte brez izpostavljanja bolnika ionizirajočemu sevanju ali nefrotoksičnemu kontrastnemu sredstvu, vendar premeri anevrizme, izmerjeni z UZ, niso neposredno primerljivi s tistimi, ki so izmerjeni s CTA (6), zato pri

sledenju priporočajo ponavljanje istovrstne preiskave (1,7). Z uporabo barvnega doplerja lahko UZ prikaže tudi puščanje v anevrizmo. Metaanaliza primerjav UZ in CTA je pokazala, da je občutljivost UZ za prikaz puščanja v vrečo anevrizme 0,77, specifičnost pa 0,97 (5). Uporaba kontrastnega sredstva z mikromehurčki poveča občutljivost UZ na 0,98, zmanjša pa specifičnost na 0,88 (1). Ultrazvočna kontrastna sredstva druge generacije omogočajo UZ celo večjo občutljivost od MRA in CTA za odkrivanje puščanja v vrečo anevrizme (8). Če z ultrazvočno preiskavo odkrijemo natančno mesto puščanja in v njem izmerimo hitrost toka krvi > 1 m/s, gre za trdovratno puščanje, ki ga je težko zdraviti (9). Slabost UZ je odvisnost od izkušenosti preiskovalca in od anatomskih značilnosti preiskovanca, npr. debelosti, prisotnosti trebušne kile ali kalcinacij (1). UZ tudi ne prikaže zanesljivo dolžine zatesnitvenega območja (angl. *sealing zone*), ki je ključna za sidranje endoproteze v aorti in medeničnih arterijah in izključitev vreče anevrizme iz arterijskega krvnega obtoka (1).

CTA omogoča prikaz vseh pomembnih zapletov EVAR, povezanih z žilno opornico, ki so navedeni v tabeli 1 (1). Za prikaz puščanja v anevrizmo tipa 2 je pomembno posneti slike v venski fazi razporeditve kontrastnega sredstva (1,7). Slabost CTA je izpostavljenost bolnika ionizirajočemu sevanju in nefrotoksičnemu kontrastnemu sredstvu (1,7).

Angiografija z magnetno resonanco (MRA) lahko zanesljivo prikaže premer anevrizme in je primerljiva s CTA (10). MRA bolj zanesljivo prikaže puščanje v anevrizmo tipa 2 kot CTA (11), zato prihaja v poštev, kadar premer izključene anevrizme po EVAR narašča, CTA pa ne prikaže puščanja (1). Starejše feromagnetne znotrajžilne opornice za MRA niso primerne (1).

Kombinacija pozitronske emisijske tomografije in računalniške tomografije (PET-CT) je uporabna zlasti pri sumu na okužbo ob endoprotezi (1,12,13).

PROTOKOLI SPREMLJANJA PO EVAR

Navodila proizvajalcev znotrajžilnih opornic priporočajo do 5 preiskav s CTA v prvem letu po EVAR (1,14). Koristnost rednega spremljanja po EVAR ni preverjena s prospektivnimi kliničnimi raziskavami (1), zato se priporočila posameznih strokovnih združenj, ki temeljijo na mnenjih strokovnjakov, nekoliko razlikujejo.

Smernice Evropskega združenja za kardiologijo iz leta 2014

Smernice Evropskega združenja za kardiologijo iz leta 2014 po EVAR priporočajo spremljanje po 1 mesecu, 6 mesecih in 12 mesecih, nato 1-krat letno, če ni zapletov (7). Ob prvem pregledu po EVAR kot slikovno metodo priporočajo CTA (7). Če v prvem letu ni puščanja v izključeno anevrizmo, priporočajo nadaljnje spremljanje z UZ, vsakih 5

let pa CTA (7). Zlasti pri mlajših bolnikih lahko MRA nadomesti CTA, da zmanjšamo sevalno obremenitev (7).

Smernice Združenja za žilne bolezni Slovenskega zdravniškega društva iz leta 2015

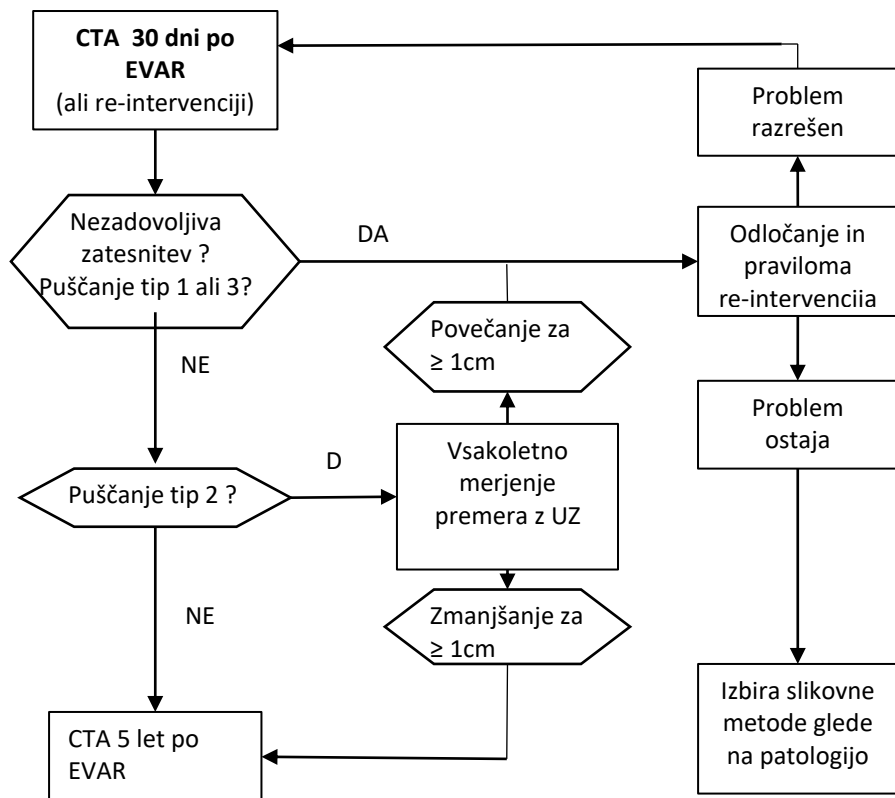
Smernice Združenja za žilne bolezni Slovenskega zdravniškega društva iz leta 2015 priporočajo bolnikom po znotrajžilnem posegu na trebušni aorti dolgotrajno sledenje zaradi odkrivanja morebitnega puščanja v vrečo anevrizme ali drugih zapletov v zvezi z žilno protezo (15). Slovenske smernice navajajo, da zadostuje opraviti CTA 1, 6 in 12 mesecev po EVAR, kasneje pa, če puščanja ne ugotovimo, priporočajo kontrole z UZ. Za oceno morebitne migracije ali deformacije nitinolnega ogrodja priporočajo tudi rentgenogram ledvene hrbtenice v dveh projekcijah (15), česar v dobi CTA praktično ne izvajamo več. Slovenske smernice iz leta 2015 dopuščajo, da izpustimo eno kontrolo s CTA, če ob vstavitvi ne zaznamo puščanja. Običajno takrat opravimo CTA 3 in 12 mesecev po EVAR (15).

Smernice Evropskega združenja za žilno kirurgijo iz leta 2019

Evropsko združenje za žilno kirurgijo priporoča zgodnji klinični pregled bolnika in slikovni pregled s CTA 1 mesec po EVAR, da ocenimo, ali je bolnik zadovoljivo okreval po posegu, ali ima morebitni

zaplet na vboodnem mestu in ali je anevrizma zadovoljivo izključena iz obtoka (1).

Če ni puščanja v izključeno vrečo anevrizme in če je zatesnitveno območje dolgo vsaj 1 cm proksimalno v aorti in vsaj 1 cm distalno v medeničnih arterijah, bolnikom priporočajo kontrolno CTA šele čez 5 let (slika 1) (1). Če je zatesnitveno območje primerno dolgo, prisotno pa je puščanje tipa 2, bolnikom svetujejo letne ultrazvočne kontrole premera anevrizme. Kadar se premer izključene anevrizme zmanjša za vsaj 1 cm, je tveganje zapleta majhno in bolnikom priporočajo CTA 5 let po EVAR (1). Kadar se premer anevrizme po EVAR zaradi puščanja tipa 2 poveča za vsaj 1 cm, priporočajo razmislek o ponovnem terapevtskem posegu (1). O ponovnem posegu je potreben takojšen razmislek pri bolnikih, ki imajo na prvi preiskavi s CTA po EVAR dokazano puščanje tipa 1 ali 3 ali če imajo zatesnitveno območje, ki je krajše od 1 cm (slika 1) (1). Vsi bolniki po EVAR potrebujejo CTA trebušne aorte najmanj vsakih 5 let po EVAR, na ta interval priporočajo tudi oceniti stanje celotne aorte vsaj z nativno računalniško tomografijo prsnih in trebušnih organov ali še bolje s CTA prsne in trebušne aorte (1,7).



Slika 1. Algoritem spremljanja bolnikov po EVAR po smernicah Evropskega združenja za žilno kirurgijo iz leta 2019 (1). Vse bolnike po EVAR je treba dolgotrajno spremljati in vsak bolnik mora opraviti CTA trebušne aorte vsaj vsakih 5 let. Za bolnike, ki imajo puščanje tipa 2, priporočajo vsakoletno merjenje premera anevrizme z UZ in odločanje glede na spremembe premera (1).

NOVOSTI V ZDRAVLJENJU PUŠČANJA V VREČO ANEVRIZME

Puščanje tipa 2 je po postavitvi fenestriranih endoprotez za zdravljenje jukstarenalnih in torakoabdominalnih aortnih anevrizem še pogostejše kot pri postavitvi klasičnih endoprotez za zdravljenje infrarenalnih anevrizem trebušne aorte (16). Metaanaliza, ki je primerjala uspešnost transarterijskega in translumbalnega pristopa k embolizaciji vztrajnega puščanja tipa 2, je nakazala prednost translumbalnega pristopa, a je pri izračunu razmerja obetov (OR) za odsotnost puščanja tipa 2 ob zadnji kontroli za las zgrešila statistično značilnost: OR 2,29, 95% interval zaupanja 1.00—5.25, $p = 0,05$ (17).

Poročajo o obetavnih rezultatih zdravljenja puščanja tipa 2 po EVAR s translumbalno punkcijo, vodeno s periproceduralno CTA, ki je računalniško “spojena” s predhodno CTA, ki je natančno prikazala mesto puščanja (18).

ZAKLJUČEK

EVAR je prevladujoča metoda zdravljenja anevrizme trebušne aorte, ki zaradi pogostih zapletov, povezanih z endoprotezo, zahteva dolgotrajno spremljanje bolnika. Najpogostejši zaplet po EVAR je puščanje v vrečo anevrizme tipa 2. Smernice Evropskega združenja za žilno kirurgijo iz leta 2019 priporočajo poenostavljen algoritem spremljanja, ki temelji na

natančni oceni CTA 1 mesec po EVAR. Bolnikom, pri katerih prikažemo zadovoljivo zatesnitveno območje endoproteze, ki je dolga vsaj 1 cm v aorti in vsaj 1 cm v medeničnih arterijah, in pri katerih ni puščanja v vrečo anevrizme, lahko priporočimo kontrolno CTA 5 let po EVAR (1). Bolnikom, ki imajo zadovoljivo zatesnitveno območje endoproteze in nimajo puščanja tipa 1 ali 3, imajo pa puščanje tipa 2, priporočajo vsako leto izmeriti premer izključene anevrizme trebušne aorte in se odločati o nadaljnjih postopkih glede na spremembe premera (1). Vsi bolniki po EVAR potrebujejo CTA aorte vsaj v 5-letnih intervalih.

LITERATURA

1. Wanhainen A, Verzini F, Van Herzelee I, Allaire E, Bown M, Cohnert T, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019; 57: 8–93. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.09.020
2. Chew DK, Dong S, Schroeder AC, Hsu HW, Franko J. The role of the inferior mesenteric artery in predicting secondary intervention for type II endoleak following endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2019; 70: 1463–8. doi: 10.1016/j.jvs.2019.01.090
3. Vaillant M, Barral PA, Mancini J, De Masi M, Bal L, Piquet P, et al. Preoperative inferior mesenteric artery embolization is a cost-effective technique that may reduce the rate of aneurysm sac diameter enlargement and reintervention after EVAR. *Ann Vasc Surg.* 2019; 60: 85–94. doi: 10.1016/j.avsg.2019.03.012

4. Samura M, Morikage N, Otsuka R, Mizoguchi T, Takeuchi Y, Nagase T, et al. Endovascular aneurysm repair with Inferior mesenteric artery embolization for preventing type II endoleak: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2020; 271: 238–44. doi: 10.1097/SLA.0000000000003299
5. Mirza TA, Karthikesalingam A, Jackson D, Walsh SR, Holt PJ, Hayes PD, et al. Duplex ultrasound and contrast-enhanced ultrasound versus computed tomography for the detection of endoleak after EVAR: systematic review and bivariate meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010; 39: 418–28. doi: 10.1016/j.ejvs.2010.01.001
6. Wanhainen A, Bergqvist D, Björck M. Measuring the abdominal aorta with ultrasonography and computed tomography - difference and variability. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002; 24: 428–34. doi: 10.1053/ejvs.2002.1748
7. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Di Bartolomeo R, Eggebrecht H et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur Heart J* 2014; 35, 2873–926. doi:10.1093/eurheartj/ehu281
8. Li X, Staub D, Rafailidis V, Al-Natour M, Kalva S, Partovi S. Contrast-enhanced ultrasound of the abdominal aorta – current status and future perspectives. *Vasa.* 2019, 48: 115–25. doi: 10.1024/0301-1526/a000749
9. Maximus S, Skelly C, Milner R. Velocities of type II endoleaks on Doppler ultrasonography predict outcome. *J Vasc Surg.* 2020; 71: 1719–25. doi: 10.1016/j.jvs.2019.07.078
10. Ayuso JR, de Caralt TM, Pages M, Riambau V, Ayuso C, Sanchez M, et al. MRA is useful as a follow-up technique after endovascular repair of aortic aneurysms with nitinol endoprostheses. *J Magn Reson Imaging.* 2004; 20: 803–10. doi: 10.1002/jmri.20170.

11. Habets J, Zandvoort HJA, Reitsma JB, Bartels LW, Moll FL, Leiner T, et al. Magnetic resonance imaging is more sensitive than computed tomography angiography for the detection of endoleaks after endovascular abdominal aortic aneurysm repair: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013; 45: 340–50. doi: 10.1016/j.ejvs.2012.12.014
12. Krupnick AS, Lombardi JV, Engels FH, Kreisel D, Zhuang H, Alavi A, et al. 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a novel imaging tool for the diagnosis of aortoenteric fistula and aortic graft infection--a case report. *Vasc Endovascular Surg.* 2003; 37: 363–6. doi: 10.1177/153857440303700509
13. Tegler G, Sorensen J, Björck M, Savitcheva I, Wanhainen A. Detection of aortic graft infection by 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography. *J Vasc Surg.* 2007; 45: 828–30. doi: 10.1016/j.jvs.2006.12.018.
14. Mestres G, Zarka ZA, García-Madrid C, Riambau V. Early abdominal aortic endografts: a decade follow-up results. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010; 40: 722–8. doi: 10.1016/j.ejvs.2010.08.018.
15. Kozak M, Polanec B, Gasparini M, Krevel B, Ključevšek T, Flis V, et al. Smernice za obravnavo bolnikov z anevrizmo trebušne aorte / Guidelines for the management of patients with abdominal aortic aneurysm. *Zdr Vestn.* 2015; 84: 583–90. doi: 10.6016/ZdravVestn.1384
16. D'Oria M, Oderich GS, Tenorio ER, Kärkkäinen JM, Mendes BC, Macedo TA, et al. Natural history of isolated type II endoleaks in patients treated by fenestrated-branched endovascular repair for pararenal and thoracoabdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2019; S0741–5214 (19): 32504–2. doi: 10.1016/j.jvs.2019.09.041.
17. Guo Q, Zhao J, Ma Y, Huang B, Yuan D, Yang Y, Du X. A meta-analysis of translumbar embolization versus transarterial

embolization for type II endoleak after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2020; 71: 1029–34.e1
doi: 10.1016/j.jvs.2019.05.074

18. Rhee R, Oderich G, Hertault A, Tenorio E, Shih M, Honari S, Jacob T, Haulon S. Multicenter experience in translumbar type II endoleak treatment in the hybrid room with needle trajectory planning and fusion guidance. *J Vasc Surg.* 2019; S0741–5214 (19):32626–6.
doi: 10.1016/j.jvs.2019.10.076.

REZULTATI ZNOTRAJŽILNEGA ZDRAVLJENJA ANEVRIZEM INFRARENALNE AORTE V ZADNJIH 5 LETIH V UKC MARIBOR

Aleš Slanič, Jernej Lučev, Silva Breznik

Radiološki oddelek, Univerzitetni klinični center Maribor

POVZETEK

NAMEN. Predstaviti rezultate znotrajžilnega zdravljenja (EVAR) anevrizem infrarenalne aorte v naši ustanovi v obdobju zadnjih 5 let.

METODE. S pomočjo bolnišničnega registra (šifriranje posegov) in informacijskega sistema MEDIS smo pridobili podatke o bolnikih, ki so imeli v obdobju od maja 2015 do vključno decembra 2019 v UKC Maribor opravljen EVAR zaradi anevrizme infrarenalne aorte.

REZULTATI. V zajetem obdobju je bilo opravljenih 76 tovrstnih posegov pri prav toliko bolnikih. Bolniki so bili v povprečju stari 73,7 leta, 81,6 % je bilo moških. Perioperativna smrtnost je bila 1,3 %. Povprečen čas spremljanja bolnikov do 20.5.2020 oz. do smrti je znašal 720 dni. Nobena smrt ni bila povezana z morebitnim razpokom anevrizme. Ob zadnji slikovni kontroli smo puščanje proteze (endoleak tipa 2) zaznali pri 19,7 % bolnikov. Pri šestih bolnikih (7,9 %) je bil

potreben dodaten poseg zaradi večanja anevrizme ali pomembne zožitve oziroma tromboze kraka proteze.

ZAKLJUČEK. Malo invazivni EVAR v svetu predstavlja osrednjo metodo zdravljenja anevrizem trebušne aorte (AAA). Z razvojem protez in znotrajžilnih tehnik se širijo indikacije, prav tako se izboljšuje klinični izid pri zapletenih AAA.

Ključne besede: anevrizma infrarenalne aorte, znotrajžilno zdravljenje, bifurkacijska znotrajžilna proteza

UVOD

Anevrizmo trebušne aorte (AAA) lahko opredelimo kot napredujočo razširitev trebušne aorte, kar predstavlja tveganje za njeno raztrganje. To se pomembno poveča, ko premer preseže 5,5 cm (1). Infrarenalna aorta predstavlja najpogostejše mesto anevrizmatske razširitve (2). EVAR zaradi AAA je manj invaziven poseg, pri katerem postavimo znotrajžilno protezo preko AAA in jo tako izključimo iz obtoka. V nasprotju z odprtim pristopom je pri EVAR potreben le vbodni rez, čas posega je krajši, okrevanje je hitrejše. Pomembno pa je, da pred posegom dobro razumemo pomembne vidike in zahteve postopka (3). V prispevku predstavljamo rezultate EVAR infrarenalne aorte v zadnjih 5 letih v naši ustanovi.

METODE

Podatke smo pridobili s pomočjo lastnega ter bolnišničnega registra (šifriranje posegov) in informacijskega sistema MEDIS. Zajeli smo bolnike z vstavljenjo bifurkacijsko znotrajžilno protezo (trebušna znotrajžilna bifurkacijska proteza s suprarenalno fiksacijo Cook Zenith) zaradi anevrizme infrarenalne aorte od maja 2015 do vključno decembra 2019 v UKC Maribor.

Primernost anatomskih značilnosti AAA za postavitev znotrajžilne proteze smo ocenili s pomočjo računalniške tomografske angiografije (CTA). Za CTA-analizo smo uporabili namensko delovno postajo (Aquarius; Terarecon, Foster City, Calif). Primerna morfologija AAA je vključevala dolžino vratu anevrizme ≥ 15 mm, premer vratu anevrizme 20–32 mm in kot med vratom in anevrizmo $< 60^\circ$.

Poseg je bil opravljen v splošni anesteziji s femoralnim pristopom, ki je bil oskrbljen perkutano ali kirurško. Znotrajžilno zapiranje AMI, lumbalnih arterij ali AII ob posegu ali pred njim smo opravili samo pri treh bolnikih.

Bolniki so imeli en mesec po posegu kontrolno CTA-preiskavo, nadaljnje sledenje bolnikov pa je bilo odvisno od rezultatov te preiskave (CTA po 6 oziroma 12 mesecih v primeru zapletov, rasti AAA ali puščanja proteze, sicer kontrastna ultrazvočna preiskava (CEUS) v kombinaciji z rentgenskim slikanjem).

Opravili smo deskriptivno analizo.

REZULTATI

V obdobju štirih let in pol je bilo postavljenih 76 znotrajžilnih protez pri prav toliko bolnikih. Bolniki so bili v povprečju stari 73,7 leta (53,5–88,6), 81,6 % je bilo moških, v povprečju starih 72,6 leta (53,5–88,6). Ženske so bile v povprečju stare 78,4 leta (59,8–87).

Povprečen premer AAA je znašal 58,8 mm. Pri 17 bolnikih je šlo dodatno še za anevrizmo AIC povprečnega premera 40,2 mm. Povprečen premer vratu anevrizme je bil 26 mm.

Imeli smo eno perioperativno smrt (1,3 %) 16. dan po posegu zaradi ledvične odpovedi kot posledice tromboze ledvične arterije. Manjše intraoperativno puščanje proteze smo opazili v 36 primerih (47,4 %).

Povprečen čas spremljanja je znašal 720 dni (od 16 do 1845). V tem času je umrlo 15 bolnikov (19,7 %), vendar pa nobena smrt, razen prej omenjene, ni bila v povezavi z zdravljenjem ali morebitnim razpokom anevrizme. Ob zadnji slikovni kontroli smo puščanje proteze (endoleak tipa 2) zaznali pri 15 bolnikih (19,7 %). Povprečen premer AAA je znašal 55,1 mm, AIC pa 37,6 mm. Pri šestih bolnikih (7,9 %) je bil potreben dodaten poseg; pri enem zaradi večanja anevrizme AIC (30 mesecev po posegu), pri drugih pa zaradi pomembne zožitve oz. tromboze kraka proteze (vse uspešno razrešene znotrajžilno, v

povprečju 9 mesecev po posegu (1–21)). Pri eni bolnici je v času spremljanja prišlo do stenoze in posledično tromboze kraka proteze, vendar pa je bila bolnica brez klinične simptomatike.

ZAKLJUČEK

Malo invazivni EVAR v svetu predstavlja osrednjo metodo zdravljenja anevrizem trebušne aorte (AAA). Z razvojem protez in znotrajžilnih tehnik se širijo indikacije, prav tako se izboljšuje klinični izid pri zapletenih AAA. Treba je poznati pomembnost anatomskih značilnosti AAA, opraviti ustrezno načrtovanje pred posegom ter se zavedati vseh možnih neželenih učinkov oziroma zapletov po EVAR. Naši rezultati so primerljivi z rezultati večjih študij, vendar pa je čas spremljanja za zdaj relativno kratek (4).

LITERATURA

1. Kozak M, Polanec B, Gasparini M, Krevel B, Ključevšek T, Flis V, et al. Guidelines for management of patients with abdominal aortic aneurysm. ZdravVestn [Internet]. 2015 [cited 23 May 2020]; 84 (9). Available from: <https://vestnik.sz.d.si/index.php/ZdravVest/article/view/1384>.
2. Kuivaniemi H, Elmore JR. Opportunities in abdominal aortic aneurysm research: epidemiology, genetics, and pathophysiology. Ann Vasc Surg. 2012; 26: 862–70.

3. Kim HO, Yim NY, Kim JK, Kang YJ, Lee BC. Endovascular aneurysm repair for abdominal aortic aneurysm: a comprehensive review. *Korean J Radiol.* 2019; 20: 1247–65.
4. Verzini F, Romano L, Parlani G, Isernia G, Simonte G, Loschi D, et al. Fourteen-year outcomes of abdominal aortic endovascular repair with the Zenith stent graft. *J Vasc Surg.* 2017; 65: 318–29.

MOŽGANSKE ANEVRIZME

¹Maša Hafner, ^{1,2}Janja Pretnar Oblak

¹ *Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana*

² *Katedra za nevrologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani*

POVZETEK

Razpok možganske anevrizme (MA) in posledična subarahnoidna krvavitev (SAK) je nevrološko urgentno stanje in pomemben vzrok obolevnosti in smrtnosti v svetu. Celo v razvitem zahodnem svetu več kot tretjina bolnikov z anevrizemsko SAK umre, polovica preživelih pa ima pomembno nevrološko okvaro. Hitra prepoznavna in oskrba razpočene MA skupaj z agresivnim zdravljenjem zapletov sta bistvena za dober izhod bolezni.

MA je po drugi strani lahko povsem naključna najdba. Z razvojem neinvazivnih nevroradioloških metod se število naključno najdenih MA povečuje in ocenjujejo, da so prisotne pri okoli 3,2 % ljudi. Večina asimptomatskih MA nikoli ne počí, prevalenca razpoka pa je ocenjena na 0,2-5%. Na tveganje za razpok MA vpliva več različnih dejavnikov, kot so velikost in lokacija MA, pa tudi arterijska hipertenzija, genetski dejavniki, ženski spol, kajenje in drugo. Odločitev o invazivnem

(kirurškem in endovaskularnem) ali konservativnem zdravljenju asimptomatske MA je individualna in multidisciplinarna. Pri odločitvi upoštevamo tveganje za razpok MA in možne zaplete invazivnega zdravljenja. Pri odločitvi nam lahko pomagajo lestvice, kot sta PHASES in UIATS, ki pa sta bili do sedaj le teoretično vpeljeni in potrebujejo dodatno validacijo.

Ključne besede: možganske anevrizme, subarahnoidna krvavitev, vazospazem, hidrocefalus, kirurško zdravljenje, endovaskularno zdravljenje, konservativno spremljanje

UVOD

Razpok možganske anevrizme (MA) in posledična subarahnoidna krvavitev (SAK) je urgentno stanje z zelo resno prognozo. SAK sproži kaskado patoloških procesov z različnimi posledicami, ki prizadenejo tako osrednje živčevje kot druge organske sisteme. V zadnjih 25 letih se smrtnost ob anevrizmatski SAK v razvitih državah sicer zmanjšuje, še vedno pa znaša kar 27–44 % (1). Ponovni razpok neoskrbljene MA je pri bolniku s SAK najpogostejši, poleg tega pa večinoma tudi usoden zaplet, zato je čimprejšnja oskrba razpočene MA eden izmed najpomembnejših načinov zdravljenja. V subakutnem obdobju je za dober izhod zdravljenja bistveno tudi preprečevanje nastanka vazospazma, hidrocefalusa in drugih zapletov. Kljub intenzivnemu

zdravljenju od preživelih bolnikov s SAK 1 od 5 ostane funkcionalno odvisen od tuje pomoči in nege (2).

Z razvojem neinvazivnih nevroradioloških metod, kot sta računalniška tomografska angiografija (CTA) in magnetnoresonančna tomografska angiografija (MRA), v zadnjih dveh desetletjih odkrivamo MA pogosto tudi pri povsem zdravih ljudeh. Kako ukrepati ob odkritju asimptomatske MA, je zato postalo eno bolj perečih vprašanj vaskularne nevrologije. Ob tako resni prognozi SAK večina zdravnikov in bolnikov ob naključnem odkritju MA želi takojšnje zdravljenje. Študije ob tem kažejo, da naključno najdene asimptomatske MA ostanejo v večini primerov asimptomatske do konca življenja (3). Poleg tega je oskrba vseh bolnikov z asimptomatsko MA nesprejemljiva tako zaradi pričakovanih zapletov invazivnega zdravljenja kot tudi iz finančnih in organizacijskih razlogov.

Dve večji prospektivni mednarodni raziskavi, mednarodna raziskava nerazpočenih znojlobanjskih anevrizem (angl. *International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms, ISUIA*) (4) in raziskava nerazpočenih možganskih anevrizem (angl. *Unruptured Cerebral Aneurysms Study, UCAS*) (5), sta do neke mere opredelili, pri katerih od teh asimptomatskih MA pogosteje pride do razpoka in jih je treba oskrbeti. Kljub študijam pa veliko vprašanj glede zdravljenja asimptomatskih MA ostaja odprtih.

EPIDEMIOLOGIJA

Letna incidenca SAK je ocenjena na 2 do 16 primerov na 10 000 prebivalcev (6) , od tega predstavljajo anevrizemske SAK kar 85 % vseh. Pojavnost SAK narašča s starostjo, povprečna starost bolnikov pa znaša 50 let. Smrtnost ob anevrizmatski SAK v razvitih državah znaša 44 % v Evropi, 32 % v ZDA in 27 % na Japonskem (1). Te številke pa ne zajemajo vseh bolnikov s SAK, ker jih 12–15 % umre, preden prispejo do bolnišnice (7).

Prevalenca asimptomatskih MA je v populaciji brez komorbidnosti, srednje starosti 50 let in enakomerne porazdelitve spolov ocenjena na 3,2 % (4). Ocena prevalence se sicer nekoliko razlikuje glede na uporabljeno diagnostično metodo. V 20–30 % primerov ima posameznik več kot eno asimptomatsko MA. Večina naključno odkritih MA, predvsem manjših, nikoli ne počí. Incidenca razpoka je ocenjena na približno 0,25 %, oziroma 1 na 200 do 400 asimptomatskih MA (4).

DEJAVNIKI TVEGANJA

Na tveganje za razvoj, spremembo in razpok MA vpliva več dejavnikov. Do izbočenja v arterijski žilni steni najverjetneje prideve primarna motnja sestave lamine elastike interne. Vzrok za takšno motnjo je bodisi prirojena ali pridobljena bolezen veziva. Raziskave

kažejo, da so MA pridobljene oziroma da se razvijejo po rojstvu, zato so poleg genetske zasnove za razvoj ključni tudi hemodinamski in drugi dejavniki.

Genetski dejavniki

Vloga genetskih dejavnikov v razvoju MA je nesporna. Več raziskav je pokazalo večje tveganje pri bolnikih z nekaterimi dednimi obolenji in pojavljanje v družinah.

Na nastanek MA pri bolnikih z dednimi obolenji vplivajo tako bolezni veziva kot tudi dedovani hemodinamski dejavniki. Šibkejša žilna stena arterije na mestu turbulentnega toka krvi popusti in se izboči ter s tem nastane MA. Poleg tega pri bolnikih z dednim hiperaldosteronizmom in policistično boleznijo ledvic k tvorbi MA bistveno prispeva tudi zgodnji pojav arterijske hipertenzije.

Med dednimi boleznimi veziva s povečanim tveganjem za razvoj MA je najpogostejša avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic. Ti bolniki imajo kar sedemkrat večje tveganje za razvoj MA kot bolniki v kontrolni skupini (8). K nastanku MA so nagnjeni tudi bolniki z drugimi dednimi boleznimi veziva, kot so Ehlers-Danlosov sindrom tipa IV, Marfanov sindrom, nevrofibromatoza tipa 1 in Loeys-Dietzov sindrom.

Povečano tveganje za nastanek MA imajo tudi bolniki z mikrocefalično osteodisplastično primordialno pritlikavostjo, družinsko obliko aldosteronizma tipa I, pomanjkanjem α_1 -antitripsina, fibromuskularno displazijo, sindromom Moya-moya, koarktacijo aorte in drugi.

Pri 7–20 % bolnikov se MA pojavljajo v družini brez znane bolezni veziva. Pri sorodnikih prvega reda bolnika s SAK je tveganje za MA 4–9 %, 10-letno tveganje za SAK pa je v primeru sorodnikov prvega reda 0,8 % in sorodnikov drugega reda 0,3 %. V kolikor za SAK zbolita dva sorodnika prvega reda, je 10-letno tveganje za SAK kar 7,1 %. Sorojenci imajo večje tveganje za MA kot potomci bolnikov s SAK. Pri večini teh družin nikoli ne odkrijemo dednega sindroma. Tip dedovanja je nejasen in najverjetneje raznolik. Družinsko pogojene MA imajo tendenco razpoka pri manjših premerih MA in pri mlajših osebah (9).

Ženski spol

Ženske zbolevajo pogosteje kot moški. Kot že omenjeno, gre to predvsem na račun žensk, starejših od 50 let (8). Nastanek MA pojasnjujejo s pomanjkanjem estrogena v menopavzi, kar povzroči zmanjšanje količine kolagena v tkivih in s tem večje tveganje za razvoj MA. Uporaba hormonske nadomestne terapije zmanjša tveganje za SAK (10)

Arterijska hipertenzija

Študije kažejo, da je arterijska hipertenzija (AH) eden izmed močnih neodvisnih dejavnikov za razvoj in razpok MA. V skupini oseb z asimptomatsko MA je bil v primerjavi s kontrolno skupino odstotek oseb z AH večji (38,1 % proti 19,0 %) (11), prav tako je bil odstotek bolnikov z nezdravljeno AH večji v skupini z anevrizmatsko SAK v primerjavi s skupino z asimptomatsko MA (12).

Kajenje

V prospektivnem delu klinične raziskave o prognozi asimptomatskih MA – ISUIA je bilo 44 % aktivnih in 33 % bivših kadilcev (4). Kadilci imajo prav tako večje tveganje za razpok MA v primerjavi z nekadilci (ženske 4,7-krat in moški 3-krat). Tveganje se povečuje s številom pokajenih cigaret (11).

Kajenje in AH imata kumulativen učinek na razvoj in tveganje za razpok MA. V primerjavi s skupino normotenzivnih nekadilcev je tveganje MA SAK pri hipertenzivnih kadilcih skoraj 15-krat večje (11).

Drugo

V različnih retrospektivnih študijah sta se kronična zloraba alkohola in uporaba oralnih kontraceptivov prav tako izkazala kot pomembna dejavnika tveganja za razvoj in razpok MA (11).

KLINIČNA SLIKA

Ob razpoku MA pride do SAK, ki se v 90 % kaže z nenadnim, hudim glavobolom, ki ga večina opiše kot “najhujši glavobol v življenju”. V 30 % je glavobol unilateralen, večinoma na strani razpočene MA. Spremljajo ga lahko slabost ali bruhanje, fotofobija, bolečina v vratu, motnja zavesti, lahko tudi epileptični napad. V nevrološkem statusu lahko zasledimo znake draženja možganskih ovojnic (meningizem) kot posledico vnetnega odgovora na kri v subarahnoidnem prostoru, okvare MŽ in žariščne nevrološke izpade. Med 30–40 % bolnikov s SAK ima nekaj tednov (6–20 dni) pred dogodkom t.i. sentinelni oz. opozorilni glavobol, ki je najverjetneje posledica predhodne krvavitve iz MA (13)

Velika večina MA je asimptomatskih in jih odkrijemo naključno.

V zelo redkih primerih so MA simptomatske zaradi direktnega pritiska na okolne strukture. MA na sprednji komunikantni arteriji se lahko kaže z glavobolom, bilateralno temporalno hemianopsijo in bilateralno šibkostjo spodnjih okončin; MA na zadnji komunikantni arteriji z ipsilateralno okvaro okulomotornega živca; MA kavernoznega dela karotidne arterije z obrazno ali orbitalno bolečino, epistakso, progresivno motnjo vida in/ali oftalmoplegijo; MA zadajšnje cirkulacije pa z znaki okvare možganskega debla (14). V primeru večjih MA lahko pride do tromboze znotraj MA, embolije in posledične ishemije.

DIAGNOSTIKA

Ob sumu na SAK opravimo urgentno CT-preiskavo možganov, katere senzitivnost je v prvih treh dneh skoraj 100%. Če je preiskava negativna za SAK in klinični sum ostaja, opravimo še lumbalno punkcijo, s katero lahko po centrifugiranju likvorja dokažemo ksantokromijo, ki je posledica razpada eritrocitov, kar govori v prid krvavitvi v likvorskem prostoru (2).

Pri bolniku ob vidni SAK na CT-preiskavi možganov sočasno opravimo CT-angiografijo (CTA) možganskih arterij za dokaz možganske anevrizme. Če to dokažemo, je potrebna čimprejšnja digitalna subtrakcijska angiografija (DSA), s katero z znotrajžilnim slikanjem natančno prikažemo obliko in velikost anevrizem. Poleg tega nam DSA prikaže kolateralni pretok in variacije Willisovega kroga, kar so tudi pomembni podatki pred začetkom invazivnega zdravljenja (2).

Po opravljeni DSA se skliče urgentni nevrološko-nevroradiološko-nevrokirurški (NNN) konzilij, ki se glede na velikost anevrizme, lokacijo, morfologijo in klinično oceno bolnika odloči o vrsti zdravljenja (15).

Odkritje asiptomatske MA je v večini primerov naključno, občasno pa načrtovano v primeru spremljanja sorodnikov bolnikov po SAK in bolnikov z genetskim nagnjenjem za razvoj MA. Po odkritju

asimptomatske MA je potrebna dobra ocena anatomskih lastnosti MA in odločitev o nadaljnji obravnavi.

Presejanje oseb z večjim tveganjem za razvoj MA

Presejanje je smiselno pri osebah s pozitivno družinsko anamnezo (dva sorodnika v prvem kolenu) za MA ali SAK, z avtosomno dominantno policistično boleznijo ledvic, sindromom Ehlers-Danlos tipa 4, mikrocefalično osteodisplastično primordialno pritlikavostjo ali pri osebah s stanji s povečanim tveganjem za razvoj MA (koarktacija aorte in bikuspidna aortna zaklopka). V teh primerih je treba ponuditi možnost presejanja z eno izmed neinvazivnih metod (CTA ali MRA). Interval presejanja ni natančno defiiran, AHA/ASA smernice iz leta 2015 svetujejo individualno odločanje (13).

ZDRAVLJENJE MA

V večini primerov se ob razpoku MA odločimo za čimprejšnjo izključitev MA iz obtoka, za to pa izberemo kirurški ali endovaskularen načina zdravljenja.

Zdravljenje asimptomatskih MA je kontroverzno in predmet številnih študij. Pri odločanju o zdravljenju je potrebna multidisciplinarna

obravnavo posameznega bolnika. Možnosti vključujejo kirurško, endovaskularno ali konservativno zdravljenje.

Endovaskularno zdravljenje

V večini primerov endovaskularnega zdravljenja se uporabljajo platinaste zanke, ki jih uvedemo v MA. Ob posledični trombozi MA izključimo iz obtoka. Pri velikih MA, tistih s širokim vratom, z velikim razmerjem med kupolo in vratom MA ali pri bolnikih s slabim žilnim prestopom ta postopek zdravljenja ne pride v poštev. V teh primerih lahko uporabimo balonsko zapiranje MA, postavitev žilne opornice na vratu MA, preusmerjevalce pretoka ali tekoče embolične snovi (16)

V primeru simptomatskih MA ima endovaskularno zdravljenje prednost pred mikrokirurškim predvsem pri starejših bolnikih in bolnikih s hudo nevrolško prizadetostjo oziroma slabo klinično oceno (razred I, stopnja B). Prav tako ima endovaskularna oskrba prednost pred mikrokirurško pri simptomatskih MA v posteriorni cirkulaciji (2).

Pri asimptomatskih MA sta najpogostejša zapleta endovaskularnega zdravljenja trombembolični dogodek in intraoperativni razpok MA, v študiji ISUIA sta se pojavila z incidenco 7,3 % oziroma 2,0 %. V obeh primerih se klinično stanje pri približno polovici bolnikov ni poslabšalo. Tveganje za slab izhod endovaskularnega zdravljenja asimptomatske MA ocenjujejo na približno 4–5 %, se pa glede na podatke zadnjih let

zmanjšuje. Glede na zadnje opravljene študije so asimptomatske MA uspešno izključene iz obtoka v 86 % primerov, do ponovitve pride v 24,4 %, v 9,1 % primerov pa je potrebno ponovno zdravljenje MA (16).

Kirurško zdravljenje

Dostop do MA večinoma zahteva odprto kraniektomijo. Za izključitev MA iz obtoka se v večini primerov na vrat MA postavi kovinsko sponko, v primeru zdravljenja kompleksnejših MA pa se lahko uporabi tudi druge metode, kot so okluzija z obvodom ali ovijanje MA z umetnim materialom (16).

Kirurško zdravljanje izvajamo, če gre ob SAK za pridruženo znotrajlobanjsko krvavitev prostornine, večje od 50 ml. Ti bolniki imajo boljši izid zdravljenja, če se krvavitev kirurško odstrani v 3,5 ure (2). Za kirurško zdravljenje se pogosteje odločamo pri bolnikih z anevrizmo srednje možganske arterije.

Kirurško zdravljenje asimptomatskih MA je glede na študije učinkovito. Popolna izključitev asimptomatske MA iz obtoka je bila dosežena v več kot 90 % primerov (2, 16), ob tem pa je treba upoštevati možne zaplete. Celokupna smrtnost kirurško zdravljenih asimptomatskih MA v raziskavi ISUIA je bila 2,3 %, 1-letna obolevnost pa 12,1 %. Večje tveganje za slabši izhod so imeli starejši bolniki (več kot 50 let), bolniki z MA, večjimi od 12 mm, tisti z MA v zadnji možganski cirkulaciji,

predhodno možgansko kapjo in simptomatiko MA (razen razpoka) (4, 16).

Konservativno zdravljenje

Bolnike z manjšimi asimptomatskimi MA oziroma bolnike, ki niso primerni za invazivno zdravljenje, klinično spremljamo. Predlagano je, da se bolnike spremlja s CTA ali MRA, prve dve ali tri leta vsako leto, nato pa na vsakih dve do pet let. V primeru novo odkritih majhnih asimptomatskih MA je smiselno prvo kontrolno slikanje opraviti po šestih mesecih, saj vemo, da je tveganje za razpok v takih primerih večje.

Vsem bolnikom z MA se odsvetuje kajenje, prekomerno uživanje alkohola, stimulirajočih substanc in izogibanje težkim fizičnim naporom.

IZBIRA NAČINA ZDRAVLJENJA

Izbira oblike zdravljenja (konservativno ali invazivno) je odvisna od ocene tveganja za razpok MA pri posameznem bolniku in tveganja za zaplet ob invazivnem posegu. Pri tem so nam lahko v pomoč lestvice za oceno tveganja, v vseh primerih pa je odločitev o zdravljenju asimptomatskih MA prilagojena posameznikovim značilnostim.

TVEGANJE ZA RAZPOK MA

O prognozi asimptomatskih MA sta bili opravljeni dve večji prospektivni študiji – ISUIA v ZDA, Kanadi in Evropi ter UCAS na Japonskem. V obeh študijah je bilo ugotovljeno, da je tveganje za razpok asimptomatske MA odvisno od velikosti in lokacije le-te (4, 5).

V obeh študijah so ugotovili, da imajo asimptomatske MA, manjše od 7 mm, majhno tveganje za razpok. Z večanjem premera MA se veča tudi tveganje MA razpok (4, 5) (tabela 1).

V študiji ISUIA so ugotavljali, da imajo MA kavernoznega dela karotidne arterije najmanjše, MA sprednje cirkulacije srednje in MA zadnje cirkulacije največje tveganje za razpok (tabela 1).

Tabela 1. 5-letno tveganje za razpok asimptomatske MA glede na velikost in lokacijo (4).

	7–12 mm	13–24 mm	≥ 25 mm
Kavernočni del karotidne arterije	0 %	3 %	6,4 %
Sprednja cirkulacija	2,6 %	14,5 %	40 %
Zadnja cirkulacija	14,5 %	18,4 %	50 %

Rasa bi glede na pomen genetskih dejavnikov lahko bila dejavnik tveganja za razpok asimptomatskih MA, vendar zaenkrat o tem ni dovolj objavljenih raziskav. Bolniki po že preboleli SAK imajo večje tveganje za razpok MA (4).

V primerjavi s sporadičnimi MA družinske MA počijo manjše in pri mlajših bolnikih. V študiji o družinskem pojavljanju MA je bila letna incidenca razpoka 1,2 % (17).

Lestvici za oceno tveganja MA

Zaradi težavnosti odločanja o vodenju in zdravljenju asimptomatskih MA je bila v pomoč razvita lestvica za oceno petletnega tveganja za razpok – lestvica PHASES (slika 1). Lestvica PHASES je bila razvita na podlagi šestih večjih prospektivnih študij med letoma 1956 in 2006, ki so skupno vključevale 8382 bolnikov z 10272 anevrizmami. Glede na podatke so ugotovili, da ima največjo prognostično moč šest spremenljivk: starost, AH, anamneza, predhodne SAK, velikost MA, lokacija MA in geografska regija posameznika. Spol, kajenje in prisotnost več MA niso imeli dodane vrednosti v prognozi MA ob prisotnosti spremenljivk v lestvici PHASES (18).

Bolniki, ki so bili po lestvici PHASES ocenjeni z vsaj 3 točkami, so imeli večjo verjetnost razpoka asimptomatske MA (19).

V letu 2015 na podlagi multidisciplinarnega dogovora strokovnjakov s področja možganskožilnih bolezni nastala lestvica zdravljenja asimptomtskih MA (ang. *The unruptured intracranial aneurysm treatment score*, UIATS) (slika 2), ki v nasprotju z lestvico PHASES ni prognostična in ne ocenjuje le tveganja za razpok, ampak upošteva in oceni tudi tveganje invazivnega zdravljenja asimptomatske MA.

Lestvica UIATS vključuje več dejavnikov, razdeljenih v 3 podskupine (bolnik, anevrizma, zdravljenje). Rezultat ocenjevanja sta dve vrednosti – prva oceni tveganje invazivnega zdravljenja, druga pa tveganje konservativnega zdravljenja. Če je razlika med vrednostma več kot 3 točke, je odločitev v smeri višje vrednosti. Če je razlika manjša (≤ 2 točki), je rezultat lestvice nepoveden. Lestvica je validirana le teoretično na podlagi retrospektivnih podatkov (20).

POPULACIJA: • Severnoameričani, Evropejci (razen Fincev): 0 točk • Japonci: 3 točke • Finci: 5 točk	HIPERTENZIJA: • Ne: 0 točk • Da: 1 točka	STAROST: • < 70 let: 0 točk • ≥ 70 let: 1 točka
VELIKOST NZA: • < 7mm: 0 točk • 7-9,9 mm: 3 točke • 10-19,9 mm: 6 točk • ≥20 mm: 10 točk	PREDHODNA SAK: (iz druge ZA) • Ne: 0 točk • Da: 1 točka	MESTO NZA: • NKA*: 0 točk • SMA*: 2 točk • SKA/ZKA/ arterije zadajšnjega obtoka*: 4 točke

5 - LETNO ABSOLUTNO TVEGANJE ZA RAZPOK NZA:

• < 2 točki: 0,4%	• 6 točk: 1,7%	• 10 točk: 5,3%
• 3 točke: 0,7%	• 7 točk: 2,4%	• 11 točk: 7,2%
• 4 točke: 0,9%	• 8 točk: 3,2%	• >12 točk: 17,8%
• 5 točk: 1,3%	• 9 točk: 4,3%	

*NKA: notranja karotidna arterija

SMA: srednja možganska arterija

SKA: sprednja komunikantna arterija, ZKA: zadajšnja komunikantna arterija

Slika 1: Lestvica PHASES. Ocena 5-letnega tveganja za razpok asimptomatske MA na podlagi dejavnikov tveganja ter velikosti in lokacije anevrizem (18).

BOLNIK:		ANEVRIZMA:		ZDRAVLJENJE:	
• Starost:	0-4 točke	• Maksimalni premer:	0-4 točke	• S starostjo povezano tveganje:	0-5 točk
• Incidenca dejavnikov tveganja:	1-19 točk	≤3,9 mm, 4-6,9 mm, 7-12,9 mm, 13-24,9 mm, ≥25 mm		<40, 41-60, 61-70, 71-80, >80 let	
Predhodna SAK, družinska NZA ali SAK, etničnost, kajenje, arterijska hipertenzija, autosomna policistična bolezen ledvic, uživanje drog, alkohola		• Morfologija:	1-4 točke	• Z velikostjo NZA povezano tveganje:	0-5 točk
• Klinični simptomi NZA:	1-12 točk	Nepravilno oblikovana ali lobulirana NZA, razmerje velikosti >3 ali razmerje med obodom in vratom arterije > 1,6		<6mm, 6-10 mm, 10,1-20 mm, >20 mm	
Okvare možganskih živcev, klinični ali radiološki učinek mase, tromembolični dogodki, epilepsija		• Lokacija:	2-11 točk	• S kompleksnostjo NZA povezano tveganje:	0-3 točke
• Drugo:	1-3 točke	Bifurkacija bazilarne arterije, bazilarna arterija, vertebralna arterija, sprednja/zadnja komunikantna arterija		Visoko, nizko	
Zmanjšana kvaliteta življenja zaradi strahu pred razpokom ZA, številne NZA		• Drugo:	1-8 točk	• S posegom povezano tveganje (nespremenljivo)	5 točk
• Pričakovana življenjska doba:	1-4 točke	Rast NZA, de novo NZA, okluzivna bolezen žilja na kontralateralni strani			
• Komorbidnosti:	2-7 točk				

UIATS LESTVICA:

- **Podpora zdravljenju NZA:** točke iz skupine bolnika (starost, incidenca dejavnikov tveganja, klinični simptomi in drugo) in anevrizme
- **Podpora konzervativni obravnavi NZA:** točke iz skupine bolnika (pričakovana življenjska doba, komorbidnosti) in zdravljenja

≥3 točke razlike med obema možnostima kaže na potrebo po individualiziranem odločanju

Slika 2: Lestvica UIATS. Na podlagi lastnosti bolnika, anevrizme in zdravljenja lestvica oceni tveganje invazivnega in konservativnega zdravljenja. Če je razlika ≥ 3 , je odločitev v smeri višje vrednosti (20).

ZAKLJUČEK

Razpok MA je nevrolška urgenda. Celo v razvitem svetu več kot tretjina bolnikov z anevrizemsko SAK umre, polovica preživelih pa ima pomembno nevrolško okvaro. Hitra prepoznavna in oskrba razpočene MA skupaj z agresivnim zdravljenjem zapletov, kot sta vazospazem in hidrocefalus, so bistveni za dober izhod bolezni. MA so po drugi strani lahko povsem naključna najdba in večina asimptomatskih MA nikoli ne počí. Na tveganje za razpok MA vpliva velikost in lokacija MA,

arterijska hipertenzija, kajenje in drugi dejavniki. Odločitev o zdravljenju asimptomatske MA je individualna in multidisciplinarna. Pri odločitvi upoštevamo tveganje za razpok MA in tudi možne zaplete invazivnega zdravljenja.

LITERATURA

1. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FH, de Rooij NK, Rinkel GJ. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 635–64.
2. Connolly ES Jr., Rabinstein Alejandro A, et al. 2012 AHA/ASA guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2012; 43:1711–37.
3. Thompson BG, Brown RD, Jr., Amin-Hanjani S, et al. Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the AHA/ASA. *Stroke.* 2015; 46 (8): 2368–400.
4. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, 3rd, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet.* 2003; 362 (9378): 103–10.
5. UCAS Japan Investigators, Morita A, Kirino T, Hashi K, Aoki N, Fukuhara S, Hashimoto N, Nakayama T, Sakai M, Teramoto A, Tominari S, Yoshimoto T. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *The New England journal of medicine.* 2012; 366 (26): 2474–82.
6. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56

- population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 355–69.
7. Schievink WI, Wijdicks EF, Parisi JE, Piepgras DG, Whisnant JP. Sudden death from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 1995; 45: 871–4.
 8. Vlak MH, Rinkel GJ, Greebe P, et al. Independent risk factors for intracranial aneurysms and their joint effect: a case-control study. *Stroke.* 2013; 44 (4): 984–7.
 9. Teasdale GM, Wardlaw JM, White PM, et al. The familial risk of subarachnoid haemorrhage. *Brain: a journal of neurology.* 2005; 128: 1677–85.
 10. Longstreth WT, Nelson LM, Koepsell TD, et al. Subarachnoid hemorrhage and hormonal factors in women. A population-based case-control study. *Annals of internal medicine.* 1994; 121 (3): 168–73.
 11. Vlak MH, Rinkel GJ, Greebe P, et al. Independent risk factors for intracranial aneurysms and their joint effect: a case-control study. *Stroke.* 2013; 44 (4): 984–7.
 12. Lindgren AE, Kurki MI, Riihinen A, et al. Hypertension predisposes to the formation of saccular intracranial aneurysms in 467 unruptured and 1053 ruptured patients in Eastern Finland. *Annals of medicine.* 2014; 46 (3): 169–76.
 13. Gorelick PB, Hier DB, Caplan LR, et al. Headache in acute cerebrovascular disease. *Neurology.* 1986; 36 (11): 1445–50.
 14. D'Souza MA S. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of neurosurgical anesthesiology.* 2015; 27 (3): 222–40.
 15. Zhao J, et. al. Current treatment strategies for intracranial aneurysms: an overview. *Angiology.* 2018; 69 (1): 17–30.
 16. Williams LN, Brown RD, Jr. Management of unruptured intracranial aneurysms. *Neurology Clinical practice.* 2013; 3 (2): 99–108.

17. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms I. Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. *The New England journal of medicine*. 1998; 339 (24): 1725–33.
18. Greving JP, Wermer MJ, Brown RD, Jr., et al. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *The Lancet Neurology*. 2014; 13 (1): 59–66.
19. Bijlenga P, Gondar R, Schilling S, et al. PHASES Score for the Management of Intracranial Aneurysm: A Cross-Sectional Population-Based Retrospective Study. *Stroke*. 2017; 48 (8): 2105–12.
20. Etminan N, Brown RD, Jr., Beseoglu K, et al. The unruptured intracranial aneurysm treatment score: a multidisciplinary consensus. *Neurology*. 2015; 85 (10): 881–9.

ANEVRIZME NENAVADNIH LOKALIZACIJ

Ajda Skarlovnik

Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana

POVZETEK

Anevrizme splahnčnih in ledvičnih arterij so redke in se pojavljajo pri do 0,2 % prebivalstva. Večinoma so asimptomatske in jih praviloma odkrijemo ob slikovnih preiskavah trebuha (UZ, CTA) zaradi drugih bolezni, njihova smrtnost ob razpoku (rupturi) pa je do 70 %. Nastanek visceralnih anevrizem povezujemo z aterosklerotičnimi dejavniki, poleg tega pa tudi s poškodbami in okužbami ter z degenerativnimi spremembami žilne stene (fibromuskularna displazija), lokalnimi procesi, hormonskimi vzroki ter nekaterimi vaskulitisi in kolagenopatijami. Glede na priporočila se za zdravljenje odločimo pri visceralnih anevrizmah, katerih premer je večji od 2 cm in/ali kadar anevrizme rastejo hitreje kot 0,5 cm na leto. Zdravljenje je lahko kirurško ali endovaskularno. Pri ogroženih bolnikih ter pri ženskah v rodni dobi oziroma nosečnicah se za zdravljenje odločamo prej, pri bolnikih z zmernim do velikim periproceduralnim tveganjem za zaplet pa je presoja za zdravljenje individualna.

Ključne besede: anevrizme, visceralne arterije, etiologija, intervencijsko zdravljenje

ANEVRIZME SPLANHNIČNIH ARTERIJ

Anevrizme splanhničnih arterij so redke in se pojavljajo pri do 0,2 % prebivalstva. So približno enako pogoste pri moških kot pri ženskah. Večinoma so asimptomatske in jih praviloma odkrijemo ob slikovnih preiskavah trebuha (UZ, CTA) zaradi drugih bolezni. Po nekaterih podatkih iz literature približno petino anevrizem odkrijemo šele ob razpoku anevrizme, ki ima sicer do 70% smrtnost (1). Nastanek visceralnih anevrizem povezujemo z aterosklerotičnimi dejavniki, poleg tega pa tudi s poškodbami in okužbami ter z degenerativnimi spremembami žilne stene (fibromuskularna displazija), lokalnimi procesi, hormonskimi vzroki ter nekaterimi vaskulitisi in kolagenopatijami.

Glede na priporočila se za zdravljenje odločimo pri anevrizmah, katerih premer je večji od 2 cm in/ali kadar anevrizma raste hitreje kot 0,5 cm na leto. Pri anevrizmah infekcijske etiologije ali psevdanevrizmah se za zdravljenje odločimo ne glede na njihovo velikost. Med posebno ogrožene skupine spadajo ženske v rodni dobi/ nosečnice in bolniki po transplantaciji jeter. Intervencijsko zdravljenje je lahko kirurško ali endovaskularno; zaradi hitrega razvoja endovaskularnih tehnik zadnje vedno bolj prevladuje (2, 3).

Po pogostosti si sledijo (1):

- anevrizme vranične arterije (60 %)
- anevrizme arterije hepatike (20–50 %).
- anevrizme arterije mezenterike superior (6 %)
- anevrizme trunkusa celiakusa (TC) (4 %)

Anevrizme vranične arterije

Njihovo prevalenco ocenjujejo na 0,1 % prebivalstva. Med skupine z večjo pojavnostjo in tveganjem za razpok štejemo bolnike s portalno hipertenzijo, kroničnim pankreatitisom in nosečnice oziroma ženske po več nosečnostih (multipare). Etiološko so v nekaterih primerih povezane z degenerativnimi boleznimi tunike medije (fibrodisplazija), avtoimunskimi boleznimi in kolagenopatijami (Marfanov sindrom, Ehlers-Danlosov sindrom). Možni so tudi travmatski vzroki.

V 75 % so anevrizme vranične arterije prisotne v distalni tretjini arterije. Kolateralni obtok vranične arterije poteka preko kratkih gastričnih arterij in gastroepiploičnih arterij, ki med drugim prehranjujeta veliko želodčno krivino. Opisana anatomija je pomembna pri načrtovanju intervencijskega zdravljenja, hkrati pa nam omogoča endovaskularno zdravljenje z zapiranjem s platinastimi zankami (*coiling*) (4).

Anevrizme arterije hepatike

Pogostejše so pri moških in praviloma solitarne. Povezane so lahko z vnetno-imunskimi dogajanjem pri poliarteritisu nodoza (PAN) ali sistemskem lupusu eritematozusu, redkeje z boleznimi, kot so arteritis Takayasu, Kawasakijska bolezen, von Recklinghausenova neurofibromatoza in Wegenerjeva granulomatoza. Med možnimi kongenitalnimi vzroki so Marfanov sindrom, Ehlers-Danlosov sindrom, sindrom Osler-Weber-Rendu in hereditarna hemoragična teleangiektazija.

Splošno tveganje za razpok anevrizme arterije hepatike je do 80 %. V literaturi navajajo večje tveganje za razpok pri neaterosklerotičnih vzrokih anevrizme arterije hepatike (še posebno pri PAN) in pri multiplih anevrizmah, kjer se odločimo za intervencijo prej (5).

Anevrizme arterije mezenterike superior

So redke, vendar z velikim tveganjem za hujše zaplete, vključno z distalno embolizacijo in ob tem akutno ishemijo črevesja. So pretežno aterosklerotične etiologije. Odločitev o načinu zdravljenja je individualna, odvisna od anatomskih pogojev in spremljajočih bolezni (6).

Anevrizme trunkusa celiakusa

Anevrizma trunkusa celiakusa (TC) je najredkejša med anevrizmami visceralnih arterij, v literaturi je do sedaj opisanih približno 180

primerov. Pri nekaterih je bila anevrizma TC odkrita ob obravnavi bolnika zaradi anevrizme abdominalne aorte. V večini primerov je indicirana zgodnja intervencija (7).

ANEVRIZME LEDVIČNE ARTERIJE

Anevrizme ledvične arterije so ene izmed najredkejših z ocenjeno incidenco 0,01–0,09 %. Pogostejše so prisotne na bifurkacijah. Povezane so z fibromuskularno displazijo in arterijsko hipertenzijo, ki je prisotna pri 90 % bolnikov z anevrizmo ledvične arterije. Poročajo, da se po zdravljenju anevrizme pri večini bolnikov zniža tudi krvni tlak.

Indikacije za intervencijo so premer, večji od 2 cm, slabo obvladljiva arterijska hipertenzija in prisotnost anevrizme pri ženskah v rodni dobi. Zdravljenje je lahko kirurško (mlajši bolniki, bifurkacijske anevrizme) ali endovaskularno (8).

ZAKLJUČEK

Anevrizme arterij trebušnih organov so redke in večinoma odkrite naključno. Najpogostejše so anevrizme vranične arterije (60 %), sledijo anevrizme arterije hepatiche (20–50 %), anevrizme arterije mezenterike superior (6 %) in anevrizme TC (4 %). Anevrizme ledvične arterije so ene najredkejših z ocenjeno incidenco 0,01–0,09 %. Kljub majhni

pojavnosti imajo visceralne anevrizme ob morebitnem razpoku smrtnost do 70 %. Do sedaj zbrani podatki sicer ne podpirajo sistematičnega presejanja za visceralne anevrizme pri asimptomatskih bolnikih, kar velja tudi za mlade ženske v rodni dobi (9).

Nastanek visceralnih anevrizem povezujemo z aterosklerotičnimi dejavniki, poleg tega pa tudi s poškodbami in okužbami ter z degenerativnimi spremembami žilne stene (fibromuskularna displazija), lokalnimi procesi, hormonskimi vzroki ter nekaterimi vaskulitisi in kolagenopatijami.

Glede na priporočila se za zdravljenje odločimo pri visceralnih anevrizmah, katerih premer je večji od 2 cm in/ali kadar anevrizma raste hitreje kot 0,5 cm na leto. Pri ogroženih bolnikih ter pri ženskah v rodni dobi oziroma nosečnicah se za zdravljenje odločamo prej, pri bolnikih z zmernim do velikim periproceduralnim tveganjem za zaplet pa je presoja za zdravljenje individualna.

LITERATURA

1. Juntermanns B, Bernheim J, Karaindros K, Walensi M, Hoffmann JN. Visceral artery aneurysms. Gefaesschirurgie. 2018; 23 (Suppl 1): 19–22.
2. Meghna C and Chaitanya A. Visceral Artery Aneurysms: Diagnosis and Percutaneous Management. Semin Intervent Radiol. 2009; 26 (3): 196–206.

3. Etezadi V, Gandhi RT, Benenati JF, Rochon P, Gordon M, Benenati MJ, Alehashemi S, Katzen BT, Geisbüsch P. Endovascular treatment of visceral and renal artery aneurysms. *J Vasc Interv Radiol*. 2011; 22 (9): 1246–53.
4. Abbas MA, Stone WM, Fowl RJ, Gloviczki P, Oldenburg WA, Pairolero PC, Hallett JW, Bower TC, Panneton JM, Cherry KJ. Splenic artery aneurysms: two decades experience at Mayo clinic. *Ann Vasc Surg*. 2002; 16 (4): 442.
5. Hepatic artery aneurysm: treatment options. Schick C, Ritter RG, Balzer JO, Thalhammer A, Vogl TJ. *Eur Radiol*. 2004; 14 (1): 157–9.
6. JianjunJ, XiangjiuD, GuangyongZ, QingliangW et al. Therapeutic management of superior mesenteric artery aneurysms. *Journal of Vascular Surgery*. 2011; 53 (6), 1619–23.
7. McMullan M, McBride M, Livesay JJ, Dougherty KG, and Krajcer Z. Celiac Artery Aneurysm - A Case Report. *Tex Heart Inst J*. 2006; 33 (2): 235–40.
8. Henke PK, Cardneau JD, Welling TH, Upchurch GR, Wakefield TW, Jacobs LA et al. Renal Artery Aneurysms - A 35-Year Clinical Experience With 252 Aneurysms in 168 Patients. *Ann Surg*. 2001; 234 (4): 454–63.
9. McMahon DP, Ward WH, Harwood JL, Moore EM. An institutional review of splenic artery aneurysm in childbearing-aged females and splenic artery aneurysm rupture during pregnancy. Is screening justified? *Mil Med*. 2012; 177 (1): 96–8.

PREGLED KIRURŠKE OBRAVNAVE PSEVDOANEVRIZME V SB CELJE V TRILETNEM OBDOBJU TER PRIKAZ PRIMERA PRI NARKOMANU

Domen Slapnik, Nevenka Praznik, Ana Marija Ledinšek

Oddelek za žilno kirurgijo, Splošna bolnišnica Celje

POVZETEK

Psevdoanevrizma (PSA) ali lažna anevrizma nastane ob prekinutvi kontinuitete vseh treh plasti arterijske stene s posledično krvavitvijo v perivaskularni prostor. Kadar je vzrok nastanka PSA okužba (mikotična PSA), gre za resno klinično stanje, povezano z visoko morbiditeto in mortaliteto, posebno kadar gre za PSA pri parenteralnem vbrizgavanju mamil. Zdravljenje je kompleksno in je kombinacija dolgotrajne antibiotične terapije ter kirurške intervencije. V preteklem triletnem obdobju smo v SB Celje kirurško zdravili skupaj 46 PSA. V treh primerih je šlo za oskrbo PSA pri intravenskem uživalcu mamil. Kljub dobri kirurški oskrbi je končni uspeh zdravljenja mikotičnih PSA pri narkomanih negotov zaradi slabega sodelovanja bolnikov.

Ključne besede: psevdoanevrizma, mikotična PSA, vbrizgavanje
mamil

(*arteria femoralis communis*, AFC)

arteria femoralis superficialis, AFS)

UVOD

Psevdoanevrizma (PSA) ali lažna anevrizma nastane ob prekinitev kontinuitete vseh treh plasti arterijske stene s posledično krvavitvijo v perivaskularni prostor. Hematom, ki nastane, komunicira z lumnom prekinjene žile, vendar je zamejen z okoliškimi mehкими tkivi in t.i. psevdokapsulo (1,2). Psevdokapsula nastane zaradi pritiska hematoma na okolno tkivo, ki atrofira, sledi pa vnetna reakcija z razvojem fibroze. Psevdokapsulae so brez kakršnekoli prave plasti arterijske stene in zamejijo nadaljnjo krvavitev, ki je vidna pri navadnem nekapsuliranem hematomu (3). Najpogostejši vzroki za nastanek PSA so iatrogeni zapleti (diagnostični in terapevtski interventni posegi, mesta kirurških anastomoz), poškodbe, okužbe, tumorji, vaskulitisi. Kadar je vzrok nastanka PSA okužba (mikotična PSA), gre za resno klinično stanje, povezano z visoko obolenostjo in umrljivostjo (4). Etiološko gre lahko za okužbo že obstoječe anevrizme ali druge poškodbe intime ob sočasni bakteriemiji, direktni prenos iz okolnega vnetega tkiva (npr. po kirurškem posegu), septičnih embolov ali direktne bakterijske inokulacije ob poškodbi arterijske stene, kar je najpogostejši vzrok za

nastanek med vsemi mikotičnimi anevrizmami (2,4). Med slednje spadajo tudi mikotične PSA pri narkomanih zaradi zbadanja arterije s kontaminirano iglo ali prenos okužbe iz vnetega hematoma. Incidenca žilnih zapletov pri nenamernem vbrizgavanju drog v arterijo v svetu raste. V 75 % gre za nastanek PSA v predelu femoralne arterije, redkeje pa medenične, karotidne ali subklavijske arterije (4,5). Najpogostejša klinična slika PSA je v obliki tipne, pulzirajoče mase, ki je večinoma boleča in jo v primeru mikotične PSA spremlja vročina (4,6). Diferencialnodiagnostično se največkrat zamenja za celulitis, absces ali tromboflebitis. Kljub očitni klinični sliki pri mikotični PSA je zdravniki mnogokrat ne prepoznajo takoj, saj bolniki skrivajo svojo zasvojenost, klinično sliko pa pripišejo običajnemu abscesu, ki je v tej anatomski regiji pogost (7). Neprepoznana mikotična PSA vodi v nastanek zapletov, kot so razpok, sepsa, ishemija uda, srčno popuščanje (v primeru razpoka v veno) ali nevropatija. Pri postavitvi natančne diagnoze PSA si pomagamo s slikovnimi preiskavami, s katerimi določimo natančno mesto, morfološke značilnosti, nevarnost razpoka in oceno okolnih žilnih struktur (2). Najhitreje nam je na voljo barvni ultrazvok (UZ) z značilnim barvnim prikazom (znak »yin-yang«) dvosmernega toka zunaj arterije ter z doplersko preiskavo ocenjen pretok (»to and fro«) znotraj vratu med PSA in arterijo (8). Omenjena preiskava je visoko občutljiva in specifična metoda predvsem za ugotavljanje postkatetrskih PSA (94 % in 97 %) (2). Za načrtovanje zdravljenja pa je še vedno metoda izbora računalniška tomografija z

angiografijo (CTA), ki nam da več informacij o pridruženih poškodbah ali aktivnem ekstravazatu predvsem pri retroperitonealnem hematomu, je pa tudi najbolj uporabna metoda za diagnozo mikotične PSA. Redkeje se v diagnostiki uporabljajo magnetnoresonančna tomografija (MRA), digitalna subtrakcijska angiografija (DSA) ali PET-CT. Poleg slikovnih preiskav je pri mikotičnih PSA pomembna potrditev okužbe (pozitivne tkivne ali hemokulture, povišani kazalniki vnetja) (4).

Zdravljenje PSA je odvisno od vzroka nastanka, velikosti ter simptomatike. Postkatetske PSA zdravimo kirurško v primeru hemodinamske nestabilnosti, nevrološkega deficita, naraščajočega hematoma, periferne ishemije ali poškodbe kože zaradi kompresije (3). Zaradi pogostih zapletov (razpok, tromboza, distalna embolizacija) se predlaga kirurška oskrba PSA na anastomozah po žilnih obvodih (6). Še posebno pa je težavno in zapleteno zdravljenje mikotičnih PSA, mnogokrat brez enotnih priporočil. Standardno zdravljenje vključuje dolgotrajno antibiotično terapijo (vsaj 6 tednov), razširjeno ekscizijo vnetega tkiva ter primarno podvezavo (ligaturo) krvavečih žil. Selektivno se nato odločimo o odloženi revaskularizaciji, včasih pa za primarno rekonstrukcijo pretoka za spodnji ud, kadar je ta ogrožen (4,5,7).

KIRURŠKA OBRAVNAVA PSEVDOANEVRIZEM V SB CELJE V PRETEKLEM TRILETNEM OBDOBJU (2017–2019)

V preteklem triletnem obdobju smo v SB Celje kirurško zdravili 46 PSA. Največkrat je šlo za oskrbo postkatetrskih PSA, skupaj 27. Incidenca teh je v porastu predvsem zaradi povečanega obsega tovrstnih posegov, vendar je še vedno v sprejemljivem območju glede na svetovna priporočila in ostaja v SB Celje pod 1 %. Med preostalimi 19 PSA pa po pogostosti sledijo PSA po kirurških posegih (14), v dveh primerih je PSA nastala po poškodbi, v treh primerih pa je šlo za mikotično PSA pri narkomanih. Od teh je bila ena PSA brahialne arterije v kubitelni regiji in oskrbljena z ekscizijo in venskim interponatom, drugi dve pa v predelu skupne femoralne arterije in prav tako zdravljeni s kirurško revaskularizacijo, enkrat s srebrom prepojeno dakronsko protezo, pri drugem bolniku pa z njegovo lastno veno. V nadaljevanju bo predstavljen primer zadnjega bolnika.

PRIKAZ BOLNIKA

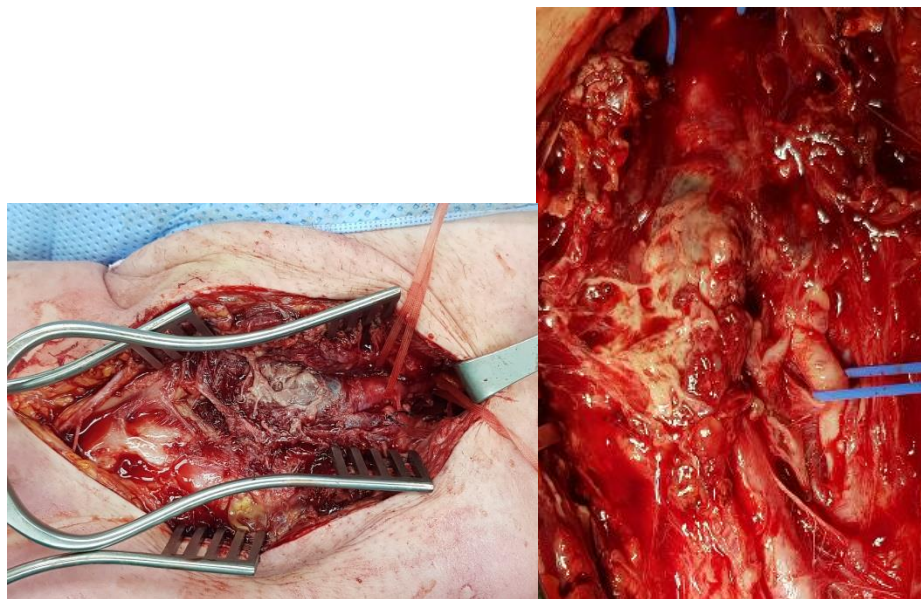
Enainštiridesetletni bolnik je bil sprejet zaradi sepse in hudih bolečin v levi spodnji okončini.

Šlo je za znanega uživalca intravenskih drog, ki je povedal, da si je pred dvema dnevoma vbrizgal kokain v predel levih dimelj. Dve uri zatem ga je tresla mrzlica, postal je febrilen. Pojavila se mu je oteklina levo v

področju dimelj, kasneje mu je otekla celotna spodnja okončina, ob tem je imel hude bolečine.

Ob pregledu je bil bolečinsko prizadet, tahikarden, zaradi bolečin težje pokreten. Levo ingvinalno je bila valjasta rezistenca, koža nad njo je bila pordela, zaradi bolečnosti palpacija ni bila mogoča. Oba poplitealna pulza sta bila slabše tipna. V laboratorijskih izvidih so bili močno povišani vnetni parametri (L 18,2, CRP 321,4). Odvzete so bile hemokulture. Opravili smo UZ leve dimeljske regije, ki je pokazal edematozno, zadebeljeno podkožno maščevje – UZ-slika celulitisa brez vidnih omejenih formacij. Nato smo opravili CTA spodnjih okončin, katere izvid je navajal okluzijo začetnega dela leve arterije femoralis superficialis (AFS), na ustju AFS disekcijo intime ter manjšo psevdoanevrizmo, medialno ob arteriji femoralis communis (AFC) pa najverjetneje manjši hematomi (ekstravazat?), mehka tkiva v okolici pa zadebeljena – edematozna.

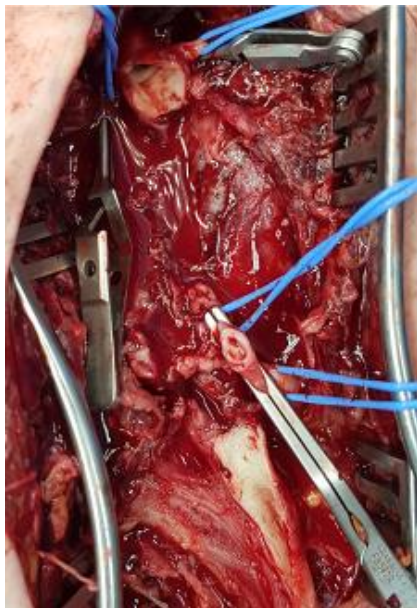
Bolnik je bil operiran, med eksploracijo smo našli abscedirajočo trombozirano psevdoanevrizmo AFC, začetnega dela AFS in arterije femoralis profunda (AFP).



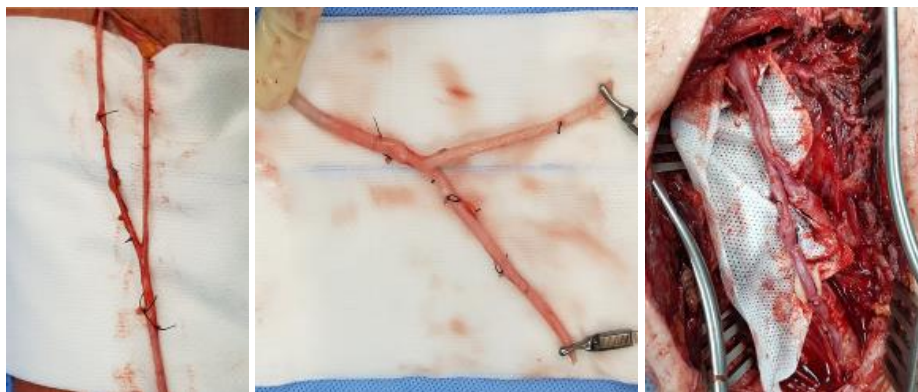
Slika 1. Mikotična PSA skupne femoralne arterije na bifurkaciji AFC (levo). Po preparaciji zdravega dela AFP (desno), (osebni fotoarhiv N. Praznik).

Odvzeli smo brise in odstranjeno tkivo poslali na mikrobiološko preiskavo. Po eksciziji odmrlega in vnetno spremenjenega tkiva nam je kranialno ostala arterija iliaca externa (AIE) tik nad ligamentom, začetni del AFS smo izrezali, prav tako AFP.

Napravili smo obvod, pri tem pa za interponat uporabili veno safeno magno (VSM), ki smo jo odvzeli na goleni. Odvzeta VSM se je na goleni delila na enakovredni veji, kar nam je olajšalo rekonstrukcijo (uporabili smo jo kot bifurkacijski vsadek).



Slika 2. Po eksciziji PSA, nekrektomiji ter proksimalni in distalni kontroli AIE, APF ter AFS (osebni fotoarhiv N. Praznik).



Slika 3. Odvzet venski vsadek pred vžitjem in po njem (osebni fotoarhiv N. Praznik).

Bolnik je po operaciji prejemal parenteralne antibiotike, iz hemokultur je bil izoliran *S. aureus*- tip IMSLB. Opravili smo tudi UZ srca, ki je pokazal endokarditično vegetacijo na evstahijevi valvuli (0,7 x 0,8 cm) in sumljivo nitasto strukturo na lističu trikuspidalne zaklopke. Po dogovoru z infektologi je bil bolnik nato premeščen na infekcijski oddelek, od koder je bil 30. dan odpuščen s trotirno antibiotično terapijo in ustreznimi navodili.

Na predvideno kontrolo v naši ambulantni se ni zgledil. Peti dan po odpustu iz bolnišnice je bil obravnavan na urgenci zaradi predoziranja prepovedanih drog.

ZAKLJUČEK

V SB Celje kirurško največkrat zdravimo PSA po interventnih diagnostičnih ter terapevtskih posegih, redkeje pa se srečujemo s PSA v predelu kirurških anastomoz ter pri intravenskih uživalcih drog.

Med vsemi PSA, ki smo jih zdravili kirurško v SB Celje, predstavljajo mikotične PSA pri intravenskih uživalcih drog majhen delež (6,5 %), vendar je njihovo zdravljenje zelo zahtevno. Pri bolnikih je zaradi sistemskih zapletov (sepsa, endokarditis, pljučnica, hepatitis, okužba s HIV) prisotna visoka obolevnost, občasno je potrebna tudi amputacija prizadetega uda. Večina svetovnih avtorjev je mnenja, da je podveza krvavečih arterij ter dobra nekrektomija vnetega tkiva brez primarne

revaskularizacije varnejša ter stroškovno učinkovitejša metoda. Ne navajajo namreč bistvene razlike v številu amputacij po podvezavi v primerjavi s primarno rekonstrukcijo. Velikokrat je po primarni rekonstrukciji večji delež zapletov in amputacij, medtem ko imajo bolniki po ligaturi običajno le klavdikacijske bolečine, kar pa je zanemarljiva težava za ceno ohranitve uda ter življenja (5,7).

Vse tri bolnike v zadnjem obdobju smo zdravili s primarno revaskularizacijo, saj smo medoperativno ocenili, da bi bil ud brez nje ogrožen. Po posegih ni prišlo do zapletov v smislu ponovne krvavitve, tromboze vsadka, potrebe po amputaciji uda ali smrti. Kljub vsemu se zavedamo, da je dolgoročen uspeh negotov, saj bolniki slabo sodelujejo in nadaljujejo z vbrizgavanjem drog, nemalokrat celo v kirurški obvod. Večina bolnikov se tudi ne zglaša na predvideno kontrolo (7).

LITERATURA

1. Zeller T, Cissarek T, Gray W, Kroger K. Vascular Medicine: Therapy and Practice. 2nd ed. Stuttgart, New York: Thieme; 2014. p.343–9.
2. Popovič P, Garbajs M. Diagnostika in znotrajžilno zdravljenje arterijskih psevdanevrizem. In: Kozak M, Blinc A. Anevrizmatska bolezen arterij. Ljubljana: Združenje za žilne bolezni, Slovensko zdravniško društvo; 2013.
3. Stone P, Armstrong P. Femoral artery pseudoaneurysm following percutaneous intervention. Dostopno na: <https://www.uptodate.com>

4. Spelman D. Overview of infected (mycotic) arteria aneurysm. Dostopno na: <https://www.uptodate.com>
5. Salehian M, Shahid N, Mohseni M, Ghodoosi I et al. Treatment of infected pseudoaneurysm in drug abusers: ligation or reconstruction? Arch Iranian Med. 2006; 9 (1): 49–52.
6. Lugovski S. Pseudoaneurizme distalne anastomoze aorto-femoralnog bajpasa. Beograd: Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet; 2002.
7. Flis V, Miksić K. Mikotične psevdanevrizme skupne stegenske arterije zaradi intravenskega vbrizgavanja mamil. Zdrav vestn. 2004; 73: 243–7.
8. Pellerito J, Polak J. Introduction to Vascular Ultrasonography. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p.331–4.
9. Scavee V, Vranckx P, Pauls C, et al. Femoral bifurcation infected pseudoaneurysm: a simple and quick arterial reconstruction with reversed bifurcated saphenous vein graft. Int Angiol. 2009; 28: 161.

PSEVDOANEVRIZME PO PERKUTANI TRANSLUMINALNI ANGIOPLASTIKI – MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA

Nina Gričar, Maja Pušnik Vrčkovnik, Miran Jeromel

*Oddelek za diagnostično in intervencijsko radiologijo in Oddelek za
interno medicino, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec*

POVZETEK

Psevdoanevrizma po perkutanem posegu je kljub vse večjemu porastu števila znotrajžilnih posegov ter sočasni uporabi antikoagulacijskega in antiagregacijskega zdravljenja relativno redek zaplet, ki pa ima brez ustrezne prepoznave in zdravljenja lahko potencialno usodne posledice. V prispevku bomo razpravljali o možnostih zdravljenja psevdoanevrizme, s poudarkom na uporabi trombina, ki se je izkazal kot uspešna in varna metoda zdravljenja. Poleg kirurške oskrbe imamo danes na voljo tudi manj invazivne metode, kot sta npr. kompresija z ultrazvočno (UZ) sondo in perkutano injiciranje trombina pod UZ-kontrolo. V primerjavi z drugimi metodami zdravljenja različne raziskave poročajo o konsistentno visoki uspešnosti zdravljenja z injiciranjem trombina (povprečno 97% uspešnost), ki ostaja visoka celo pri bolnikih, ki prejemajo antikoagulacijska zdravila. Morebitni zapleti, med katerimi se izpostavlja distalna ishemija uda, so izjemno

redki. Zdravljenje psevdoanevrizem s perkutanim injiciranjem trombina ima številne prednosti. Uveljavilo se je kot varna in zelo učinkovita metoda zdravljenja in je danes lahko metoda izbora. Treba pa jo je uporabljati previdno, pri skrbno izbranih bolnikih.

Prikazali bomo primere bolnikov, ki smo jih uspešno obravnavali v Splošni bolnišnici Slovenj Gradec.

Ključne besede: psevdoanevrizma, komunikantni hematom, trombin, ultrazvočno vodeno injiciranje trombina

UVOD

Pojav psevdoanevrizme po perkutanem žilnem posegu (diagnostični ali terapevtska transluminalna angioplastika – PTA) je ob vse večjem porastu števila znotrajžilnih posegov ter sočasni uporabi antikoagulacijskega in antiagregacijskega zdravljenja relativno redek zaplet, ki pa ima brez ustrezne prepoznave in zdravljenja lahko potencialno usodne posledice (1–3). V preteklosti je bila psevdoanevrizma po perkutanih posegih pogost pojav, poročali so o 8% incidenci (1), danes pa je incidenca vseh zapletov po perkutanih posegih nižja. V nedavni veliki študiji Shin s soavtorji (2) navaja incidenco vseh zapletov le do 0,2 %, pri čemer se pogostost psevdoanevrizme ocenjuje na 0,07 %.

Najpogostejše punkcijsko mesto za številne diagnostične in terapevtske posege intervencijske radiologije je skupna femoralna arterija. Pri

punkciji lahko pride do poškodbe žilne stene s posledičnim subkutanim hematomom, psevdoanevrizmo, arterio-vensko fistulo, vnetjem ali retroperitonealnim hematomom (2). Incidenco žilnih zapletov pri punkcijah lahko zmanjša ultrazvočno vodena punkcija, fluoroskopsko markirana punkcija ter primerna kompresija punkcijskega mesta po posegu (2,4).

Arterijska psevdoanevrizma nastane po penetrantni poškodbi žilne stene arterije, kar privede do nastanka lokalnega komunikantnega hematoma s turbulentnim pretokom krvi (5,6). Hematom je z arterijo povezan preko vratu psevdoanevrizme. V nasprotju s pravo anevrizmo psevdoanevrizma ne vsebuje plasti žile, ampak se ob hematomu oblikuje šibka stena kot posledica aktivacije koagulacijske kaskade (5). Steno nezdravljene psevdoanevrizme predstavljajo adventicija, perivaskularno tkivo in fibrozno tkivo iz organiziranega hematoma (6). Zaradi šibkejše stene je verjetnost razpoka psevdoanevrizme večja kot pri pravi anevrizmi (7).

Dejavniki tveganja za pojav psevdoanevrizme

Pri nastanku psevdoanevrizme sodelujejo številni dejavniki tveganja: dejavniki posega (punkcija arterije brez uporabe ultrazvoka ali fluoroskopije, kompleksnost posega, večje število poskusov punkcije, dolgotrajen poseg, uporaba katetrov večjih kalibrov, hkratna

kateterizacija arterije in vene, kateterizacija povrhnje ali globoke femoralne arterije ali zunanje iliakalne arterije), slaba tehnika (nizko mesto femoralne punkcije, punkcija posteriorne stene arterije, nezadostna kompresija po kateterizaciji), značilnosti bolnika (starost nad 65 let, debelost, antikoagulacijsko in antiagregacijsko zdravljenje, hemodializa, kalcinirane arterije, periferna arterijska bolezen, arterijska hipertenzija) (1,4,6). Pomembna ogroženost za pojav psevdoanevrizme je nizko punkcijsko mesto, medtem ko se pri visokem mestu punkcije običajno pojavi hematoma (8).

Klinična slika in zapleti

Femoralna psevdoanevrizma se običajno kaže kot boleča, tipna pulzatilna masa v ingvinalnem predelu na mestu perkutanega dostopa, pri avskultaciji je lahko prisoten šum (4).

Pritisk velike psevdoanevrizme ali hematoma lahko povzroči kompresijo živcev in žil, kar se lahko kaže kot nevropatija, venska tromboza, klavdikacija, zelo redko kot kritična ishemija okončine. Lokalna ishemija kože lahko privede do nekroze in vnetja (4). Ob translokaciji tromba, ki se oblikuje znotraj vreče psevdoanevrizme, se lahko pojavi distalna embolija (5).

Najhujši zaplet psevdoanevrizme je razpok in krvavitev. Verjetnost spontanega razpoka je večja pri velikosti psevdoanevrizme nad 3 cm,

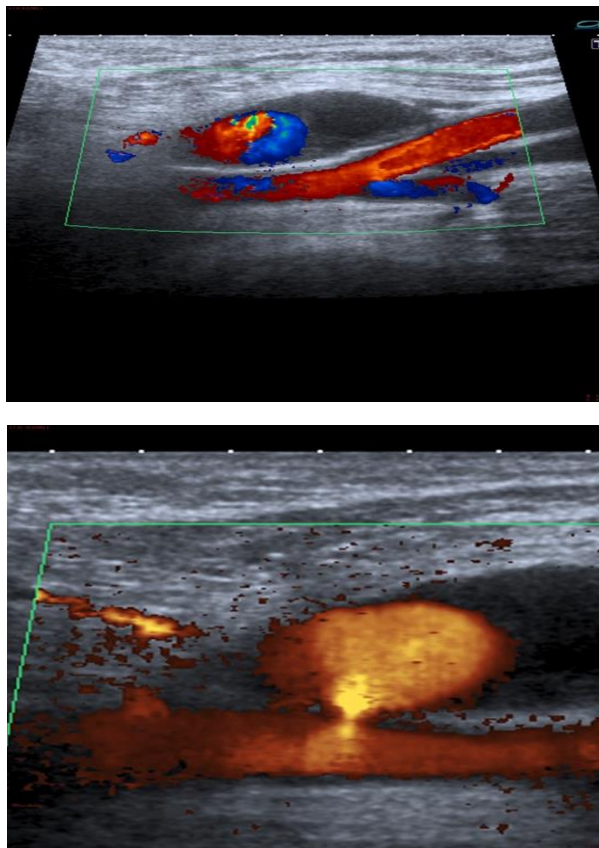
velikem hematomu in napredujočem večanju psevdoanevrizmatske vreče (1,4). Večina psevdoanevrizem je po kateterizaciji sicer sterilnih, ob vnetju pa izrazito poraste nevarnost razpoka in septičnih embolusov (4). Hemodinamska nestabilnost in padec hemoglobina nakazujeta na življenje ogrožajoč razpok, ki pa lahko poteka tudi prikrito, kadar se pojavi retroperitonealno (1).

Pri vsakem bolniku z nesorazmerno hudo bolečino v predelu žilnega dostopa je indicirana ultrazvočna diagnostika, saj je lahko bolečina edini simptom, ki nakazuje na psevdoanevrizmo (4).

Diagnostična obravnava

Zlati standard za diagnozo psevdoanevrizme je ultrazvočna preiskava, s 94% senzitivnostjo in 97% specifičnostjo. Priporočljivo je uporabiti linearno sondo s frekvenco 5–7 MHz; ob višjem punkcijskem mestu (zunanja iliakalna arterija) ali večjem hematomu je za boljši prikaz globlje ležečih struktur primernejša sonda z manjšo frekvenco. Pogosta napaka pri izvajanju preiskave je preveč površinski prikaz, s katerim se lahko globoko ležečo psevdoanevrizmo spregleda. V izogib napakam je pomembno povečati globino penetracije ultrazvočnih valov, da prikažemo tudi globlje ležeče psevdoanevrizme, ki so več kot 4 cm pod površino kože (4).

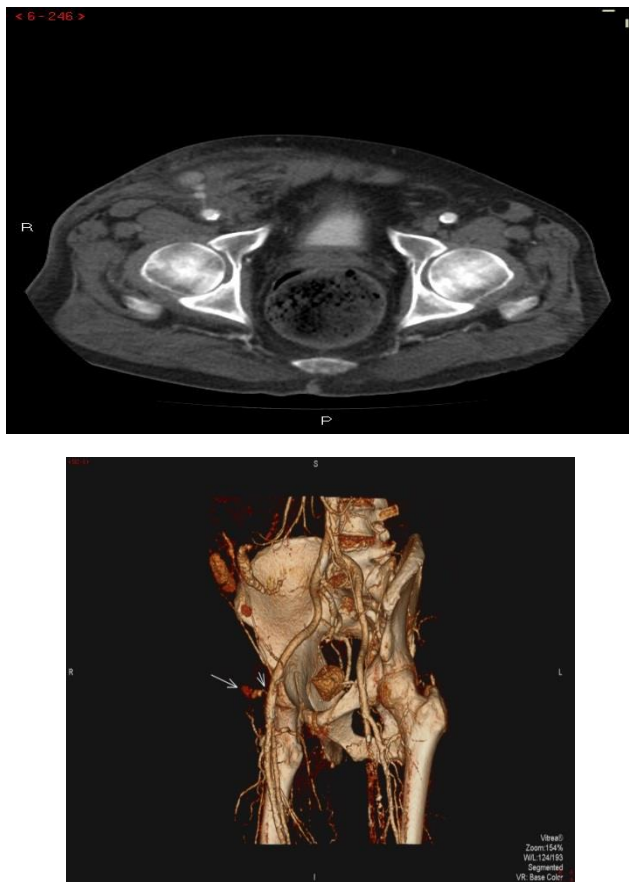
Samo z načinom B ni možno ločiti psevdoanevrizme od hematoma (4). UZ-preiskava omogoča prikaz značilnega vrtnčastega, turbulentnega pretoka krvi znotraj vreče psevdoanevrizme (slika 1), ki je spreminjajoč v smeri. Ocenimo tudi vrat psevdoanevrizme, velikost psevdoanevrizme, anatomijo in izvor psevdoanevrizme. UZ-preiskava prikaže pulzirajoči pretok krvi tako v anevrizmo kot nazaj v arterijo (običajno z zelo visokimi hitrostmi pretoka) (4–6).



Slika 1. Bolnik s psevdoanevrizmo AFC po PTA. UZ-preiskava z uporabo barv prikazuje značilen vrtničen, turbulenten pretok krvi znotraj vreče psevdoanevrizme (zgoraj). Vrat psevdoanevrizme je lepo viden z UZ-preiskavo v načinu Power Doppler (spodaj).

Arterijo, iz katere se psevdoanevrizma polni, je treba dobro prikazati v dveh projekcijah (transverzalno in po dolgi osi). Oceniti je treba pretok krvi v žilah, ki so proksimalno in distalno od psevdoanevrizme (4). V celoviti preiskavi se prikažejo srednji in distalni del zunanje iliakalne arterije, skupna femoralna arterija (AFC), proksimalni del povrhnje in globoke femoralne arterije. Dober prikaz venskih struktur je pomemben za izključevanje arterio-venske fistule in sekundarne globoke venske tromboze, ki lahko nastane ob dolgotrajnem pritisku na veno (4,5).

Kadar nam z ultrazvokom ne uspe zadovoljivo prikazati anatomije, pride v upošteev kontrastna angiografija z računalniško tomografijo (CTA) (slika 2).



Slika 2. Bolnik s psevdoanevrizmo po PTA. CT-preiskava prikazuje psevdoanevrizmo na punkcijskem mestu AFC (zgoraj), kar je lepo vidno tudi na VRT rekonstrukcijskih posnetih (spodaj).

V diferencialni diagnozi je potrebno izključiti hematom, serom, vnetje oziroma absces (5). Pred začetkom terapije je treba preveriti distalne pulze ter gleženjski indeks.

V nadaljevanju bomo razpravljali o možnostih zdravljenja, s poudarkom na uporabi trombina, ki se je izkazal kot uspešna in varna metoda zdravljenja. Prikazali bomo primere bolnikov, ki smo jih uspešno obravnavali v Splošni bolnišnici Slovenj Gradec.

METODE ZDRAVLJENJA

Na voljo je več možnosti zdravljenja: od kirurške oskrbe do manj invazivnih metod, kot so: kompresija z UZ-sondo, znotrajžilna arterijska embolizacija, vstavitev oblečne znotrajžilne opornice (stent-grafta), ultrazvočno vodena perkutana terapija s trombinom ter ultrazvočno vodena terapija s kolagenom (1,8). V nadaljevanju prikazujemo metode, ki se danes uporabljajo najpogosteje.

Konservativno zdravljenje

Psevdoanevrizme femoralne arterije, katerih premer je manjši od 2–3 cm, lahko spontano trombozirajo in se zmanjšajo v 4 tednih, kar pa je težko zagotovo predvideti (1,5). Pri manjših psevdoanevrizmah ob hkratni odsotnosti simptomov in zapletov se lahko odločimo za začetni konservativni pristop s sledenjem (1). Kadar je čez 7–10 dni psevdoanevrizma še vedno prisotna, se predlaga aktivno zdravljenje (8). Kljub temu se zaradi nepredvidljivosti spontanega zmanjšanja psevdoanevrizme, potrebi po spremljanju, podaljšani obravnavi ter želji

po čimprejšnji normalizaciji aktivnosti bolnikovega vsakdana pogosto že zgodaj svetuje aktivno zdravljenje psevdoanevrizem (1).

Po raziskavah nekaterih avtorjev manj verjetno spontano trombozirajo večje psevdoanevrizme (z volumnom > 6 ml oz. premerom > 1,8 cm) ter psevdoanevrizme pri bolnikih na antikoagulacijskem zdravljenju (1,5, 6).

Kirurško zdravljenje

Pri večini običajnih postpunkcijskih psevdoanevrizem je kirurški pristop redko prva metoda zdravljenja (4).

S kirurškim posegom zdravimo femoralne psevdoanevrizme po neuspešni kompresiji z UZ-sondo ali neuspešni terapiji s trombinom, pri kompresiji okolnih struktur zaradi psevdoanevrizme s posledično klavdikacijo/nevropatijo/kritično ishemijo okončine/nekrozo kože, pri hitri rasti psevdoanevrizme, pri vnetju psevdoanevrizme in pri psevdoanevrizmah s širokim vratom (4,5,8). Psevdoanevrizma na mestu žilne anastomoze ali na mestu trombendarteriektomije (TEA) je lahko posledica popustitve šivov ali uničenja šivov zaradi vnetja, zato je vedno indiciran kirurški pristop (4) (slika 3).



Slika 3. Bolnik po TEA AFC in femoropoplitealnem obvodu. Na CT-posnetku je vidna psevdoanevrizma, nastala na mestu proksimalne anastomoze. Vidna je tudi zapora obvoda.

Pomanjkljivosti kirurškega pristopa so potreba po anesteziji, možnost vnetja po kirurškem posegu v predelu dimelj, daljša hospitalizacija in višji stroški zdravljenja (1,4,5).

Incidenca zapletov po kirurškem posegu je do 20 %. Lahko se pojavi krvavitev (7,4 %), vnetje, nevralgija (5,2 %), podaljšana hospitalizacija, perioperativni miokardni infarkt, redko tudi smrt (2,1 %) (1,4). Pri posegu lahko pričakujemo masivno krvavitev, zato je treba pripraviti zadostne zaloge krvi (5).

Kompresija z UZ-sondo

Metoda kompresije psevdoanevrizme z UZ-sondo, prvič opisana leta 1991, je bila zaradi varnosti, relativno zadovoljive uspešnosti in stroškovne učinkovitosti dolgo časa metoda izbora (1,4). Metoda ima 71–98% uspešnost, vendar ima tudi številne pomanjkljivosti. Delež neuspeha in ponovitev psevdoanevrizme je visok, za zagotovitev popolne oz. uspešne tromboze psevdoanevrizme je potrebna dolgotrajna kompresija, za bolnika je postopek boleč in včasih je potrebno analgetično zdravljenje, tudi intravenska sedacija. Zagotavljanje primerne pritiska na pravem mestu med daljšim časovnim intervalom je praviloma zahtevno (4,9).

Zaradi površinske lege femoralne arterije je metoda priročna in uporabna pri zdravljenju psevdoanevrizem v tem področju (1).

Ultrazvočno sondo je treba namestiti točno na vrat psevdoanevrizme. Kadar vratu ni možno dobro prikazati, se ultrazvočna kompresija izvaja nespecifično, na mestu vidne psevdoanevrizme, kar pa lahko zmanjša uspešnost postopka (8). Pritisk s sondo je treba izvajati postopno, da dosežemo ustavitev pretoka krvi v vratu psevdoanevrizme ter posledično tudi v lažnem lumnu, pri tem pa ohranimo pretok v nativni arteriji (1,4).

Kompresija se običajno izvaja v ciklih po 10 do 15 minut. Med premori se ponovno preveri pretok oz. prehodnost psevdoanevrizme, periferne

pulze in lego sonde (1,4). Postopek se lahko v primeru, da lažni lumen in prehodnost vratu psevdoanevrizme še vedno vztrajata, večkrat ponovi (8). Če v eni uri kompresije ne pride do vsaj delne tromboze, se s postopkom običajno zaključi (1). Po končanem postopku mora bolnik še nekaj ur ležati z iztegnjeno nogo (8).

Kompresija se lahko izvaja tudi z mehanskimi napravami, kot je npr. FemoStop™. Pri uporabi teh naprav je potrebno najprej prikazati vrat psevdoanevrizme in na koži označiti lokacijo ter z UZ-sondo preveriti stisljivost vratu (4,8). Naprava se namesti na ustrezno lokacijo, kompresija pa se izvaja z 20-minutnimi intervali, med katerimi se ultrazvočno preverja prehodnost vratu (8). Kadar je vrat psevdoanevrizme še vedno prehoden, se kompresija ponovi. Kljub prednosti kompresijskih naprav po mnenju nekaterih avtorjev le-te ne omogočajo dovolj selektivne kompresije psevdoanevrizme in vratu, kar vodi v podaljšan čas kompresije, več neudobja za bolnika, manjšo verjetnost uspeha in večjo verjetnost zapletov (4). Povprečen kompresijski čas manualne kompresije je okoli 30 min, vendar lahko pogosto dober rezultat v smislu popolnega zaprtja psevdoanevrizme dosežemo šele po 1 do 2 urah (4,9,10). Kompresijski čas je običajno daljši pri bolnikih na antikoagulacijskem zdravljenju (10). Znano je, da je pri bolnikih na antikoagulacijskem zdravljenju uspešnost kompresije z UZ-sondo pomembno nižja (30–73 %), kar se kaže z neuspešimi

poskusi ter pogostejšim ponovnim pojavom psevdoanevrizme (20–35 %) (1,8).

Verjetnost uspeha kompresije z UZ-sondo je manjša pri večjih psevdoanevrizmah (nad 3 do 4 cm), multilokuliranih psevdoanevrizmah, psevdoanevrizmah z visokotlačnim pretokom, kroničnih psevdoanevrizmah s širšim vratom, pri nezmožnosti dobrega prikaza vratu, pri bolnikih na velikih odmerkih antikoagulacijskega zdravila, pri slabše sodelujočih bolnikih, ob hudi bolečini ter ob pojenjajoči mišični moči izvajalca metode (6,9).

Zapleti kompresije z UZ-sondo so redki (3,6 %): vazovagalna reakcija, razpok psevdoanevrizme (1 %), nekroza kože, tromboza globoke vene in tromboza arterije (4,6,8).

Pogost vzrok za neizvajanje kompresije z UZ-sondo je slab prikaz vratu psevdoanevrizme (9). Ultrazvočno vodena kompresija je kontraindicirana v primeru velikega hematoma z ishemijo kože, ob znakih vnetja ter pri lokacijah vzdolž ingvinalnega ligamenta in nad njim (zaradi nevarnosti razpoka in nenadzorovane krvavitve) (1,6).

Vbrizganje trombina pod UZ-kontrolo

UZ-vodeno vbrizganje trombina je varna, učinkovita in minimalno invazivna metoda, ki se je pomembno uveljavila predvsem pri zdravljenju postpunkcijskih psevdoanevrizem (1,4). Študije poročajo o visoki uspešnosti zdravljenja (običajno je uspeh dosežen že v prvem

poskusu) tudi pri bolnikih na antikoagulacijskem zdravljenju (1,4,5,9). V primerjavi s kompresijo z UZ-sondo ima številne prednosti in je lahko metoda izbora (1,4).

Trombin (faktor IIa) je encim, ki ima ključno vlogo pri pretvorbi fibrinogena v stabilni fibrinski strdek (1,4,9). Ob injiciranju trombina se takoj ustvari fibrinski strdek, tudi če bolnik jemlje antiagregacijsko ali antikoagulacijsko zdravilo, medtem ko pri ultrazvočno vodeni kompresiji nastanek fibrinskega strdka traja nekaj ur (4,9).

V literaturi so sprva poročali o uporabi precej velikih odmerkov trombina (povprečno 1000 enot trombina), vendar so poznejše raziskave dokazale učinkovitost pri kar petkrat nižjih odmerkih trombina tudi pri bolnikih na antikoagulacijskem zdravljenju, kar pomembno doprinese k znižanju pojavnosti zapletov (10).

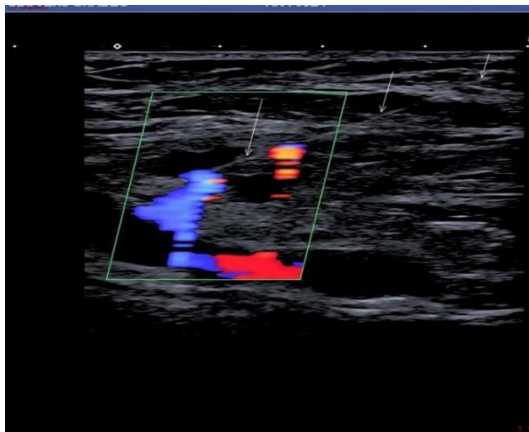
Indikacije za uporabo trombina pri zapiranju psevdoavenrizem iz dostopne literature niso jasno opredeljene.

Pred posegom je treba bolniku razložiti postopek, možne zaplete oziroma tveganja ter pridobiti pisno soglasje. Z ultrazvokom si najprej dobro prikažemo psevdoanevrizmo, vrat psevdoanevrizme in njegov odnos z nativno arterijo, prav tako preverimo tudi periferne pulze (4).

Po sterilni pripravi dostopnega mesta se koža in podkožje infiltrira z 1 ali 2% lidokainom. V literaturi je opisanih več tehnik vbrižganja trombina. Ena izmed širše uporabljanih je metoda trismerne

zapornega ventilnega mehanizma, pri kateri med posegom ni treba menjavati brizg (4). S pomočjo igle 22 G napolnimo 5 mL brizgo s fiziološko tekočino. Drugo brizgo napolnimo s 3 mL trombina. Obe brizgi med seboj povežemo preko metode trismerne zapornega ventilnega mehanizma. Pred začetkom postopka izključimo pretok trombina in sprostimo/odpremo ventil za pretok fiziološke raztopine. Med aplikacijo trombina običajno uporabimo iglo 22 G (dolžine 4 cm), pri globlje ležečih psevdoanevrizmah pa uporabimo daljšo 21 G Echotip iglo (9 cm), ki jo lahko dobro prikažemo z ultrazvokom (4).

Pod kontrolo ultrazvoka se v povrhnji del anevrizme vstavi igla 22 G, katere konica mora ležati v vreči psevdoanevrizme, čim bolj stran od vratu (1, 8) (slika 4). Lokacijo konice igle je treba ves čas natančno spremljati (2).



Slika 4. Bolnica s psevdoanevrizmo AFC po PTA. Na UZ-posnetku je viden pravilen položaj igle (označen s puščicami) v vreči psevdoanevrizme.

Včasih je konica igle ultrazvočno vidna na načinu B, vendar se je vedno treba prepričati o pravilni legi igle. To lahko naredimo tako, da najprej aspiriramo arterijsko kri iz psevdoanevrizme in aspirirat, pomešan s fiziološko raztopino, ponovno vbrizgamo nazaj. S prikazom pulznega pretoka spreminjajočih se barv v psevdoanevrizmatski vreči lahko direktno prikažemo konico igle. Po potrditvi pravilne lege konice igle preko ventila izključimo fiziološko raztopino in sprostimo pretok trombina (4).

V psevdoanevrizmo počasi vbrizgamo 0, 2 ml trombina, medtem pa ves čas ultrazvočno spremljamo, kdaj pretok v psevdoanevrizmi izgine. Takrat takoj prenehamo z injiciranjem trombina (4). Do tromboze

običajno pride v nekaj sekundah. Cilj je doseči popolno obliteracijo pretoka v vreči in vratu psevdoanevrizme. Občasno lahko pretok v vratu psevdoanevrizme še vztraja, vendar praviloma naslednji dan na ultrazvočni kontroli ni več prisoten. Aplikacija trombina direktno v vrat psevdoanevrizme nikoli ni dovoljena, saj bi se s tem nevarno povečala verjetnost tromboze native arterije (2,4).

Običajno za indukcijo tromboze zadostuje majhen odmerek trombina (200 enot oz. 0, 2 mL) (2,8), pri večjih psevdoanevrizmah pa je lahko za zadovoljiv rezultat treba vbrizgati več trombina (9). Redko in predvsem v primerih multilokuliranih psevdoanevrizem je treba injekcije ponoviti (eventualni dodatek 50–100 enot trombina), kar lahko poveča tveganje za distalno embolizacijo (2,8).

Obravnava multilokuliranih psevdoanevrizem je zapletenejša. Aplikacija trombina v najgloblje ležečo votlino psevdoanevrizme bi skoraj zagotovo povzročilo trombozo vseh preostalih votlin, vendar bi ob tem bližina native arterije povečala verjetnost zapletov (4). Priporoča se prvotno injiciranje trombina v najbolj povrhnjo votlino, kar običajno vodi v trombozo tudi preostalih votlin. Kadar je pretok v globlje ležečih votlinah psevdoanevrizme še vedno prisoten, je potrebno dodatno injiciranje (4).

Po aplikaciji trombina je treba ponovno preveriti periferne pulze (za izključevanje distalne embolizacije). Bolnik mora po posegu ležati 4 ure, dan po posegu pa se ponovno opravi ultrazvočna kontrola (2,8).

Nekateri avtorji po posegu priporočajo tudi dodatno manualno kompresijo (2).

Delež uspešno zdravljenih psevdoanevrizem bolnikov na antikoagulacijskem zdravljenju je pomembno višji po ultrazvočno vodenem vbizganju trombina (92 %) kot po kompresiji z UZ-sondo (30–75 %) (4,9). Poglavitna prednost posega je, da je izveden hitro, povprečno traja manj kot 15 minut. Za izvajanje posega tudi ni potrebna dodatna priprava bolnika, npr. intravenska sedacija (8).

Delež ponovnega pojava psevdoanevrizem po terapiji s trombinom je nizek, do 9 % (1). Ob morebitnem neuspelem postopku in ponovni polnitvi psevdoanevrizme postopek lahko ponovimo do dvakrat, nato pa uporabimo kirurško tehniko (8).

Zapleti se pri injiciranju trombina pojavijo v do 4 % (8). Najnevarnejši zaplet je vstop/izplavitev koagulanta v sistemske (distalne) cirkulacije s posledično embolijo in ishemijo uda (9). Pri injiciranju trombina je tromboza psevdoanevrizme skoraj takojšnja, kontinuirano ultrazvočno vodenje pa omogoča primerno postavitve igle stran od vratu, kar pomembno zmanjša pojavnost zapleta. Na podlagi številnih raziskav različni avtorji predvidevajo, da se ob injiciranju majhna količina trombina verjetno izplavi tudi v sistemske cirkulacije, vendar ob nizki koncentraciji trombina naravni antikoagulacijski mehanizmi uspešno preprečijo razvoj klinično pomembne tromboze (1,9). Bolniki z nižjo vaskularno rezervo so lahko nagnjeni k razvoju simptomov po

injiciranju trombina (9). Pezzullo s soavtorji je poročal le o enem zabeleženem primeru distalne embolizacije, ki se je tekom nekaj ur spontano razrešila z naravno lizo strdka, pri bolniku pa so bili ponovno tipni periferni pulzi. Pri študijah na živalih poročajo, da intravenozna infuzija 5 E trombina/kg/min povzroča le manjše kliničnopatološke učinke. Hujši simptomi so bili zabeleženi le pri časovno daljših infuzijah, predvsem ob sočasni uporabi antifibrinolitičnih zdravil (9). Pojavnost intraarterijske tromboze je relativno redka, okoli 2 %. Pogosto se stanje spontano razreši. Če se klinično stanje ne izboljša, se lahko uporabi tkivni aktivator plazminogena (1). Injiciranje večje količine trombina v majhno psevdoanevrizmo (< 1 cm) s širokim vratom poveča verjetnost trombotičnega zapleta, zato je v teh primerih ultrazvočna kompresija varnejša (1,5). Pri anevrizmah s krajšim vratom (še posebno s krajšim od 2 mm) obstaja korelacija z večjim tveganjem za embolične zaplete ob aplikaciji trombina (5).

Po podatkih iz literature nekateri raziskovalci navajajo predhodno izpostavljenost bovinim proteinom ali trombinu kot relativno kontraindikacijo pri zdravljenju s trombinom te vrste, saj naj bi v 10 % bolniki razvili protitelesa proti trombinu, kar lahko privede do alergijske reakcije, sprožene z IgE protitelesi, ki je povezana z imunološkimi zapleti in krvavitvami (9,10). Pri uporabi bovinega trombina se kot zaplet omenja tudi možnost prenosa bovine spongiformne encefalopatije (BSE) (1).

V izogib nevarnosti senzibilizacije se namesto bovinega trombina raje uporablja humani trombin, ki naj bi bil potreben v manjših odmerkih, kar dodatno prispeva k zmanjšanju verjetnosti zapletov (1). Uporaba avtolognega trombina je varna in cenovno ugodna možnost, ki zmanjša pojavnost zapletov. Za pripravo avtolognega trombina je potreben vzorec 30–60 ml krvi, ekstrakcija trombina traja 1 uro. Pri bolnikih, ki so na antikoagulacijskem zdravljenju, uporaba avtolognega trombina ni možna. Učinkovito in varno možnost zdravljenja predstavlja tudi uporaba rekombinantnega trombina brez komponent plazme (1).

Kontraindikacije za uporabo trombina so aktivno lokalno vnetje, velik hematom, nekroza kože, kompresija živcev, ishemija spodnje okončine, psevdoanevrizme s širokim vratom ali velikim defektom v arterijski steni, velike psevdoanevrizme, psevdoanevrizme na anastomozi vsadka (grafta) z nativno arterijo (4,6,11). Širok vrat (nad 1 cm), velika psevdoanevrizma (nad 5 cm) in neuspešna kompresija z UZ-sondo predstavljajo relativno kontraindikacijo za uporabo trombina (11).

USPEŠNOST ZDRAVLJENJA

Uspešnost zdravljenja v obliki spremljanja postpunkcijskih psevdoanevrizem iz dostopne literature ni jasna. Klasična kirurška oskrba je najučinkovitejša metoda, saj predstavlja dokončno rešitev.

Metoda je invazivna in jo spremlja visok odstotek zapletov: do 20 % (5).

Kompresija z UZ-sondo je lahko uspešna, vendar je odstotek ponovnega pojava psevdoanevrizem relativno visok (20–35 %) (1,8).

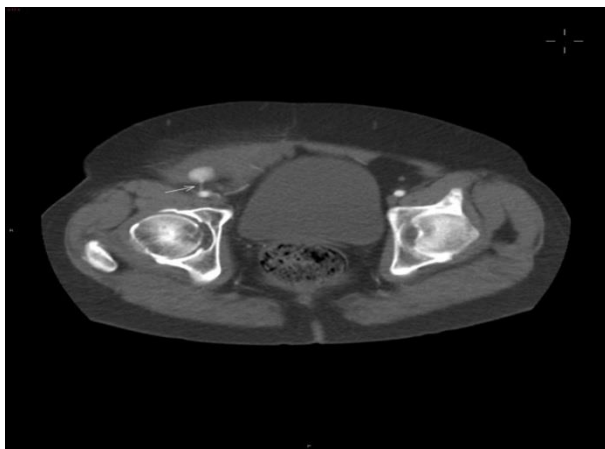
V primerjavi z drugimi metodami zdravljenja je uspešnost zdravljenja z injiciranjem trombina visoka (povprečno 97% uspešnost), tudi pri bolnikih, ki prejemajo antikoagulacijska zdravila (10). Zapleti, najpomembnejši med njimi je ishemija uda zaradi distalne embolizacije, so izjemno redki (9,10).

V nadaljevanju prikazujemo nekaj izbranih primerov obravnav bolnikov s psevdoanevrizmami v Splošni bolnišnici Slovenj Gradec, ki smo jih zdravili s kirurškim pristopom, kompresijo z UZ-sondo in ultrazvočno vodenim injiciranjem s trombinom.

PRIMER KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA

Pri bolnici s pridruženimi kroničnimi boleznimi smo zaradi kritične ishemije desne spodnje okončine opravili PTA desne AFS, ki je potekala brez posebnosti. Rezultat posega je bil dober, brez rezidualnih hemodinamsko pomembnih zožitev omenjene arterije. Po posegu je bila bolnica hemodinamsko stabilna, čutila je bolečino na mestu punkcije, sprva še brez vidnega hematoma, pulzi so bili dobro tipljivi. Naslednji dan so opazili padec hemoglobina, pojavila se je izrazita boleča in tipna

rezistenca vzdolž mišice rektusa. Slikovna diagnostika (UZ in CT abdomna) na mestu punkcije je pokazala večji hematoma v predelu trebušne stene ter tik pod trebušno steno (skupne velikosti 9,5 x 3,5 x 6 cm). V hematomu je bila vidna psevdoanevrizma v velikosti 2 cm, ki je izhajala iz prehoda zunanje iliakalne arterije v skupno femoralno arterijo. Vrat psevdoanevrizme je bil širok do 3 mm in dolg do 10 mm (slika 5). Zaradi relativno visokega mesta postpunkcijske psevdoanevrizme in večjega hematoma je bil indiciran kirurški poseg.



Slika 5. Bolnica po PTA. Na CT-posnetku sta vidna psevdoanevrizma AFC in hematoma. Psevdoanevrizma je bila oskrbljena kirurško, odstranjen je bil tudi hematoma.

Po predoperativni pripravi je bila psevdoanevrizma oskrbljena z direktnimi šivi na laceracijo zunanje iliakalne arterije, odstranjen je bil tudi hematoma. Prehodnost in pulzacija arterije sta bili med operacijo in po njej ves čas prisotni. Operativna rana se je po operaciji celila per primam. Ob odpustu je bila operativna rana mirna, okolica še zmerno podpluta. Pred odpustom so bile opravljene meritve perfuzijskih pritiskov, ki so pokazale gleženjski indeks na operirani desni strani 1,28, na neoperirani levi strani pa 0,88. Na kontrolnem pregledu se je rana dobro celila, na kontrolnem CTA (zaradi nadaljnje obravnave v smislu načrtovanje PTA posega na drugi okončini) je bil viden le minimalen (3 mm) ostanek vratu psevdoanevrizme.

PRIMER KOMPRESIJE Z UZ-SONDO

Kronični bolnik s številnimi pridruženimi boleznimi je imel uspešno opravljeno PTA desne AFS, z le nekaj rezidualnimi, hemodinamsko nepomembnimi zožitvami. Na vbojnem mestu se je med posegom pojavil manjši podkožni hematoma, ki je bil že med posegom uspešno komprimiran. Hemostaza po posegu je bila popolna. Še isti dan se je pojavil hematoma v predelu trebušne stene, pri avskultaciji pa je bil zaznava šum na punkcijskem mestu. UZ-preiskava je pokazala psevdoanevrizmo desne AFC (širine do 2,3 cm) ter omejen hematoma v predelu trebušne stene. Za natančnejši prikaz smo opravili še CTA. Prikazana psevdoanevrizma je bila velikosti 2 cm, vrat je bil ozek (2

mm) in dolg (2 cm) (slika 2). Odločili smo se za kompresijo z UZ-sondo. Že po 15 minutah kompresije pretoka v psevdoanevrizma ni bilo več videti. Naslednji dan je bil bolnik odpuščen v domačo oskrbo. Odsvetovano mu je bilo dvigovanje težkih bremen in drugo naprežanje. Kontrolni pregled je potrdil uspešno trombozo psevdoanevrizme. Kasneje je bil bolnik zaradi počasnejše resorpcije rezidualnega hematoma nad ingvinalno regijo enkrat tedensko ambulantno spremljan. Psevdoanevrizma je ostala popolnoma zaprta.

PRIMERI VBRIZGANJA TROMBINA POD ULTRAZVOČNO KONTROLO

Primer 1

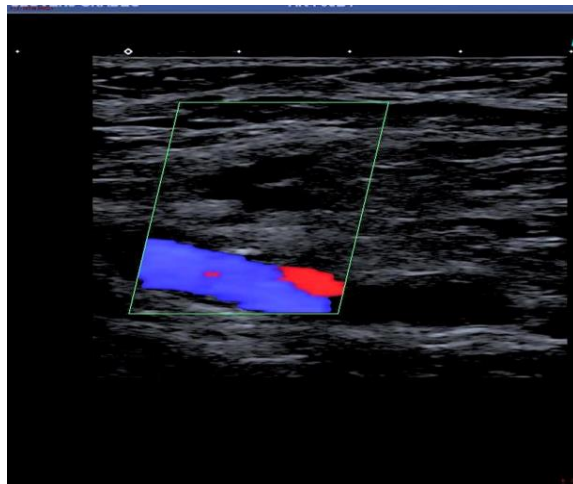
Bolnik s kritično ishemijo spodnje okončine je bil uspešno zdravljen s PTA arterij leve goleni, ki je potekala brez zapletov. Teden dni po posegu je imel kontrolni pregled, ob katerem je bila ingvinalno prisotna precejšnja sufuzija in podkožni hematom. Področje je bilo toplejše in palpatorno boleče. Opravili smo UZ ingvinalne regije in ugotovili psevdoanevrizmo, ki smo jo natančneje prikazali še s CTA-preiskavo. Izhajala je iz leve AFC, prečni premer je znašal 59 x 42 mm, bila je delno trombozirana (velikost kompartmenta, ki se je še polnil, je znašala 26 x 34 mm), vrat je bil razmeroma ozek (4 mm) in dolg (10

mm). Kompresije žil in okolnih struktur ni bilo, v globini tudi ne večjega hematoma.

Zaradi izrazite palpatorne bolečnosti in ugodnega videza vratu psevdoanevrizme, smo se namesto za kompresijo z UZ-sondo odločili za aplikacijo trombina. V predel psevdoanevrizme, kjer je še bil viden pretok, smo s pomočjo ultrazvoka aplicirali 0,7 ml trombina, s čimer smo dosegli takojšnje zaprtje celotne psevdoanevrizme. Poseg je potekal brez posebnosti. Po posegu smo še isti dan ponovili UZ-preiskavo, ki je potrdila popolnoma izključeno psevdoanevrizmo, pretok v AFC pa je bil primeren. Bolnik je bil odpuščen v domačo oskrbo. Kontrolna ambulantna UZ-preiskava je pokazala zaprto psevdoanevrizmo in postopno resorpcijo rezidualnega hematoma.

Primer 2

Pri bolnici po predhodni arterijski punkciji (po PTA AFS), smo ultrazvočno prikazali 3 cm veliko psevdoanevrizmo v predelu desne AFC, z vratom, širokim manj kot 2 mm. Po neuspešni ultrazvočni kompresiji smo se odločili za zapiranje s trombinom. Pod UZ-kontrolo smo z iglo 22 G punktirali psevdoanevrizmo in nato pazljivo aplicirali trombin (slika 4). Po aplikaciji 0,3 ml trombina smo psevdoanevrizmo popolnoma izključili iz krvnega obtoka, AFC je ostala prehodna (slika 6). Predpisano je bilo mirovanje in nadzor, brez obtežitve zdravljenega mesta. Kontrolna UZ-preiskava, ki smo jo opravili naslednji dan, je pokazala popolnoma izključeno (trombozirano) psevdoanevrizmo.



Slika 6. Ista bolnica kot na sliki 4. Na UZ-posnetku je vidna popolnoma izključena psevdoanevrizma AFC po aplikaciji trombina.

Primer 3

Pri bolnici se je nekaj dni po koronarografiji pojavil hematoma desno ingvinalno, ki se je širil po stegnu. Opravili smo UZ in nato tudi CTA, kjer je bila vidna psevdoanevrizma, ki je izhajala iz punkcijskega mesta desne AFS, premer je znašal 2 cm, vrat je bil ozek (širine do 3 mm). Pod anevrizmo je bil viden hematoma velikosti 5 x 3 cm. Desna AFS je bila okludirana od ustja dalje, tudi leva AFS nekaj centimetrov za ustjem. Sprva smo izvajali lokalno kompresijo, vendar je bila ta neuspešna, tudi zaradi nesodelovanja bolnice. Odločili smo se za zapiranje s trombinom. Pod UZ-kontrolo smo punkturali psevdoanevrizmo in stran od vratu pazljivo aplicirali trombin. Po

aplikacij skupno 0,3 ml trombina se je psevdoanevrizma v celoti zaprla. AFP je bila po posegu prehodna. Bolnico smo z navodili glede mirovanja in nadzora odpustili nazaj na matični oddelek. Po terapiji s trombinom je bila psevdoanevrizma uspešno izključena iz obtoka, klinično se je stanje izboljšalo, bolečine so pojenjale, hematoma je bil v resorpciji.

ZAKLJUČEK

Pojav iatrogene psevdoanevrizme je relativno redek zaplet po perkutanem žilnem posegu, ki pa ima lahko brez ustrezne prepoznavne in terapije potencialno usodne posledice (1,3).

Obstaja več možnosti zdravljenja psevdoanevrizem, med katerimi bi izpostavili zdravljenje z injiciranjem trombina, ki ima številne prednosti v primerjavi s kompresijo z UZ-sondo: boljši uspeh zdravljenja (tudi pri bolnikih na antikoagulacijskem zdravljenju), krajši čas postopka, ki je manj boleč, sedacija ni potrebna, postopek je primeren tudi za zdravljenje psevdoanevrizem nad ingvinalnim ligamentom, nižji stroški (1).

Zdravljenje psevdoanevrizem z injiciranjem majhnih odmerkov trombina je uveljavljena minimalno invazivna metoda, ki je varna in zelo učinkovita. Kot takšna je lahko metoda izbora. Kljub temu indikacije za tovrstno uporabo trombina niso povsem jasno opredeljene,

zato je to metodo treba uporabljati previdno, pri skrbno izbranih bolnikih.

LITERATURA

1. Ahmad F, Turner SA, Torrie P, Gibson M. Iatrogenic femoral artery pseudoaneurysms — A review of current methods of diagnosis and treatment. *Clinical Radiology*. 2008;63(12), 1310–1316.
2. Shin JH, Song Y, Sheen JJ, Lee D, Chung J, Young Lee G, et al. Safety and Effectiveness of Percutaneous Low-Dose Thrombin Injection for Femoral Puncture Site Pseudoaneurysms in Neurointervention: Single-Center Experience. *Neurointervention*. 2020; 15 (1): 25–30.
3. Eleshra A, Kim D, Park HS, Lee T. Access site pseudoaneurysms after endovascular intervention for peripheral arterial diseases. *Ann Surg Treat Res*. 2019;96(6):305–312.
4. Webber GW, Jang J, Gustavson S, Olin JW. Contemporary management of postcatheterization pseudoaneurysms. *Circulation*. 2007; 115 (20): 2666–74.
5. Rivera PA, Dattilo JB. Pseudoaneurysm. [Updated 2019 Nov 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542244/>
6. D'Souza J, Bedi VS, Indrajit IK, Pant R. Non Surgical Management of Pseudoaneurysms. *Med J Armed Forces India*. 2007;63(2):115–119.
7. Foster T, D'Souza D, et al. False aneurysm. *Radiopaedia*. URL:<https://radiopaedia.org/articles/false-aneurysm> (Citirano 27.3.2020)

8. Hashemi Fard O. Iatrogenic Femoral Artery Pseudoaneurysm (REVIEW OF TREATMENT OPTIONS). *ARYA Atherosclerosis*. 2010; 6 (2): 74–7.
9. Pezzullo JA, Dupuy DE, Cronan JJ. Percutaneous injection of thrombin for the treatment of pseudoaneurysms after catheterization: an alternative to sonographically guided compression. *Am J Roentgenol*. 2000; 175: 1035–40.
10. Reeder SB, Widlus DM, Lazinger M. Low-Dose Thrombin Injection to Treat Iatrogenic Femoral Artery Pseudoaneurysms. *American Journal of Roentgenology*. 2001; 177: 3, 595–8.
11. Sizemore G, Ayubi F, Clark B, Kellicut D. Ultrasound-guided percutaneous thrombin injection following iatrogenic femoral artery pseudoaneurysm: patient selection and perspectives. *Journal of Vascular Diagnostics and Interventions*. 2018; 6: 1–5.
12. Gabrielli R, Rosati MS, Vitale S, Siani A, Caselli G. Thrombin injection and compression with removable guidewire in the treatment of postcatheterization femoral pseudoaneurysm. *The Journal of Cardiovascular Surgery*. 2016; 57 (4): 510–3.

OBRAVNAVA ANEVRIZEM PERIFERNIH ARTERIJ V SPLOŠNI BOLNIŠNICI “DR. FRANCA DERGANCA” NOVA GORICA

**Vladimir Valentinuzzi, Marko Belingar, Mateja Žvanut,
Gabrijel Fišer, Matija Šatej**

*Kirurška služba - oddelek za žilno kirurgijo, Splošna bolnišnica “dr.
Franca Derganca” Nova Gorica*

POVZETEK

Anevrizme perifernih arterij so redke in so največkrat posledica ateroskleroze. Na spodnjem udu so najpogostejše anevrizme femoralne in poplitealne arterije. Pogosto se pojavljajo skupaj z anevrizmami na drugih arterijah. Z ustreznim zdravljenjem preprečujemo nastanek zapletov, kot so tromboza anevrizme, trombembolija v distalne arterije in razpok anevrizme. V prispevku so predstavljeni primeri zdravljenja anevrizem perifernih arterij v naši ustanovi.

Ključne besede: anevrizma, zdravljenje, razpok anevrizme, anevrizma periferne arterije

UVOD

Najpogostejši vzrok anevrizem perifernih arterij je ateroskleroza, redkeje poškodba arterije ali degenerativna bolezen. Anevризme, ki nastanejo kot posledica ateroskleroze, so pogostejše pri moških in pri starejših od 50 let (1). Anevризme, ki so posledica poškodbe, so prav tako pogostejše pri moških, vendar se pojavijo pri nižji starosti. Anevризme femoralne in poplitealne arterije (*arteria poplitea*, AP) predstavljajo 90 % vseh anevrizem perifernih arterij. Anevризme femoralne arterije se pogosteje pojavijo v skupni femoralni arteriji (*arteria femoralis communis*, AFC) kot v povrhnji femoralni arteriji (*arteria femoralis superficialis*, AFS), ki pa so pogostejše pri bolnikih z arteriomegalijo ali anevrizmozo (2, 3).

Dokazana je povezava med pojavnostjo aterosklerotičnih anevrizem v femoralnih in poplitealnih arterijah ter anevrizmami v drugih arterijskih povirjih. Med bolniki z vsaj eno anevrizmo periferne arterije jih ima kar 83 % več anevrizem. Do 95 % bolnikov z anevrizmo AFC ima anevrizmo drugje, od tega jih ima 92 % anevrizmo v aortoiliakalnem odseku, v 59 % pa je prisotna anevrizma v obeh AFC. Podobno je pri bolnikih z anevrizmo AP; v 78 % je prisotna druga anevrizma, od tega v 64 % na aortoiliakalnem odseku, v 47 % pa se pojavlja obojestransko v AP (4). Zanimiva je povezava med pojavnostjo femoralnih in poplitealnih anevrizem pri bolnikih z anevrizmo abdominalne aorte (AAA), kjer je bila korelacija dokazana predvsem pri moških (5).

Bolniki z vsaj eno anevrizmo na perifernih arterijah imajo večje tveganje za nastanek novih anevrizem. Tako so med sledenjem bolnikov s poplitealno anevrizmo po petih letih odkrili novo anevrizmo pri 32 % bolnikov, po desetih letih pa kar pri 49 % bolnikov (6).

Anevризme perifernih arterij so večinoma asimptomatske, lahko pa se pojavita pomembna zapleta, kot sta tromboza anevrizme in trombembolija v distalne arterije. V primerjavi z AAA anevризme perifernih arterij redkeje počijo (2). Manj pogosta zapleta sta še nevrološki izpad in tromboza priležne ven zaradi kompresije.

Zdravljenje anevrizem perifernih arterij je predvsem kirurško z izključitvijo anevrizme in vstavitvijo vsadka ali obvoda. Na femoralnem odseku se priporoča uporaba žilne proteze iz umetnega materiala, v poplitealni arteriji pa avtogeni presadek iz vene.

PRIKAZ PRIMEROV

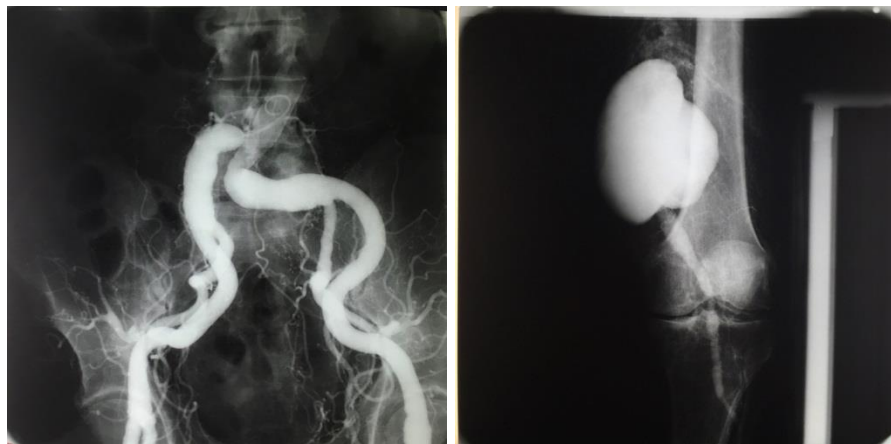
Primer 1

70-letni bolnik je bil zaradi več mesecev trajajočih bolečin v levem spodnjem udu in otekline na notranji strani levega stegna napoten k nam preko splošne ortopedske ambulate. Od pridruženih bolezni je imel

arterijsko hipertenzijo, atrijsko fibrilacijo, sladkorno bolezen in putiko. V preteklosti je bil operiran zaradi AAA. V redni terapiji je poleg ostalih zdravil jemal tudi varfarin.

V kliničnem statusu je izstopala pulzirajoča oteklina v spodnji tretjini levega stegna s prisotnim hematonom v regresiji. Ud distalno ni bil ogrožen. Postavljen je bil sum na anevrizmo AP z verjetnim zastaranim razpokom.

Ultrazvočna (UZ) preiskava in CT-angiografija (CTA) sta potrdila anevrizmo AP premera 80 mm in dolžine 115 mm, brez znakov razpoka (slika 1). Izključena je bila globoka venska tromboza.



Slika 1. Iliakalni odsek, stanje po operaciji anevrizme abdominalne aorte (levo). Anevrizma leve poplitealne arterije (desno).

Po predoperativni pripravi je bila opravljena ekskluzija anevrizme AP s femoropoplitealnim obvodom. Zaradi neprimerne venskega presadka je bil obvod narejen z umetnim materialom (PTFE 6 mm). Pooperativni potek je minil brez zapletov.

Pozneje je bolnik navajal podobne težave še z desno spodnjo okončino. S slikovnimi preiskavami je bila potrjena anevrizma AP desno, dolžine 40 mm in premera 25 mm, vendar se bolnik za operativni poseg ni odločil. Sedem let po opravljenem posegu na levi spodnji okončini je kontrolna CTA pokazala zaporo femoropoplitealnega obvoda, ki pa je bila kolateralizirana.

Primer 2

56-letni bolnik je bil v urgentno ambulantno pripeljan zaradi nenadne bolečine v levih dimljah, ki se je pojavila ob kašlju. Pred tem se je pri nas vodil zaradi varikoznega sindroma levega spodnjega uda in razjede na sprednji strani leve goleni. Sicer je bil zdrav, brez redne terapije, močnejšega habitusa.

Ob sprejemu je bil orientiran, pogovorljiv, bolečinsko prizadet in ob parenteralnih tekočinah hemodinamsko stabilen. V kliničnem statusu je izstopala pulzirajoča oteklina v levih dimljah (slika 2). CTA je pokazala obsežno psevdanevrizmatško razširitev distalnega dela leve arterije iliake eksterne (*arteria iliaca externa*, AIE) in proskimalnega dela AFC z znaki razpoka pod ingvinalnim ligamentom v sprednjo femoralno

ložo. Anevrizmatske spremembe so bile vidne tudi v distalnem delu skupne iliakalne arterije (*arteria iliaca communis*, AIC) levo, notranji iliakalni arteriji (*arteria iliaca interna*, AII) levo in v AFC desno. Prisotna je bila tudi AAA z največjim premerom 53 mm.

Bolnik je bil urgentno operiran. Narejena je bila izključitev razpočene psevdoanevrizme in ileofemoralni obvod z vstavitvijo interpozicijskega vsadka iz umetnega materiala (Dacron graft 8 mm).

Pooperativno smo z UZ-preiskavo ugotavljali femoropoplitealno vensko trombozo s propagacijo tromba v začetni del iliakalne vene levo, zaradi česar je bil vstavljen filter v spodnjo votlo veno. Peti pooperativni dan smo z UZ-preiskavo ugotavljali hematoma ingvinalno levo, ki smo ga operativno odstranili, in na rano namestili pripravo za terapijo z negativnim tlakom.

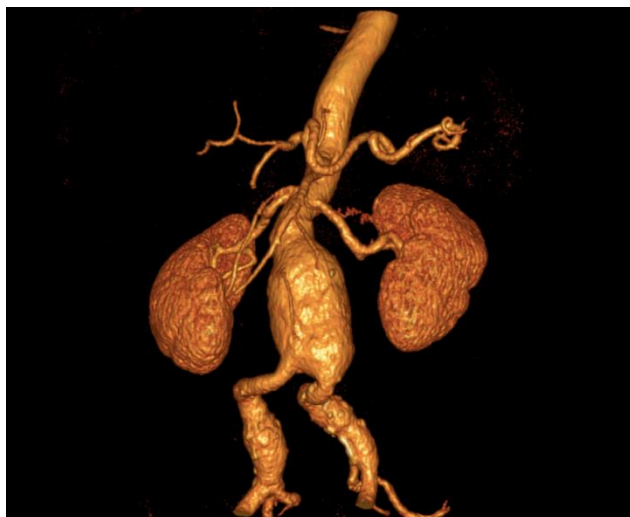


Slika 2. Pulzirajoča oteklina (levo) in stanje po operativnem posegu ob kontrolnem pregledu (desno).

Kontrolna CTA je kasneje pokazala še anevrizmatsko spremenjeno desno AP in zaporo sprednje tibialne arterije (*arteria tibialis anterior*, ATA) desno. Bolnik je bil predstavljen na angiokirurškem konziliju v UKC Ljubljana, kjer je bila predlagana in izvedena endanevrizmorafija AAA.

Primer 3

59-letni bolnik, ki se sicer zdravi zaradi sladkorne bolezni in shizofrenije, je bil pri nas obravnavan zaradi AAA in anevrizme AIC obojestransko (slika 3). Bolnik je bil močnejšega habitusa in kadilec.



Slika 3. 3D-rekonstrukcija CTA anevrizme abdominalne aorte in anevrizme skupne iliakalne arterije obojestransko.

Elektivno je bila narejena izključitev AAA z aortobifemoralnim obvodom. Pooperativno smo s konice intrabdominalnega drena izolirali *Pseudomonas aeruginosa* in *Enterococcus faecalis* in uvedli antibiotično zdravljenje, sicer pa je perioperativni potek minil brez zapletov.

Kontrolna CTA je pokazala polnjenje anevrizme leve iliakalne arterije in anevrizmatsko spremenjeni AP obojestransko; desno 47 mm prečno in 80 mm vzdolžno ter levo 65 mm prečno in 160 mm vzdolžno. Obe anevrizmi sta bili deloma trombozirani. Distalno so bile golenske

arterije prehodne. Opravljena je bila izključitev anevrizme AP levo s femoropoplitealnim podkolenskim obvodom iz lastne vene. Zgodnji perioperativni potek je minil brez zapletov, kasneje pa se je pojavilo vnetje v področju operativne rane. Med ponovno hospitalizacijo je iz rane močno zakrvavel. Ob reviziji smo ugotovili razpok novonastale anevrizme na venskem presadku, ki je očitno nastala na varikozno spremenjenem delu. Anevrizmo smo operativno odstranili in oskrbeli z neposrednim šivom. V nadaljevanju je bila narejena še izključitev desne anevrizme AP in femoropoplitealni podkolenski obvod z venskim presadkom. Na področju pooperativne rane je se sprva pojavila limfatična sekrecija, zaradi katere smo rano izdatno prevezovali, kasneje pa je prišlo do infekta rane. Bris je bil pozitiven na *Staphylococcus aureus*, kar smo zdravili z ustreznimi antibiotiki.

ZAKLJUČEK

Anevrizme perifernih arterij so redka in za zdravljenje zahtevna obolenja, ki kljub napredku znotrajžilnega zdravljenja še vedno pogosto zahtevajo kirurško obravnavo; dobro teoretično znanje, pravilno predoperativno načrtovanje, izkušnje in kirurške veščine so potrebni pogoji za uspešno zdravljenje. Pomembno je, da so oddelki za žilno kirurgijo na sekundarni ravni usposobljeni za oskrbo večine tovrstnih

stanj, seveda s strokovno in logistično podporo terciarne ravni pri redkejših ali bolj zapletenih primerih.

LITERATURA

1. Golledge J, Muller J, Daugherty A, Norman P. Abdominal aortic aneurysm: pathogenesis and implications for management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26: 2605–13.
2. Breslin DJ1, Jewell ER, Bombardin O. Peripheral aneurysms. *Cardiol Clin.* 1991; 9 (3): 489–96.
3. Lawrence PF1, Wallis C, Dobrin PB, Bhirangi K, Gugliuzza N, Galt S, Kraiss LPeripheral aneurysms and arteriomegaly: is there a familial pattern? *J Vasc Surg.* 1998; 28 (4): 599–605.
4. Dent TL, Lindenaure SM, Ernst CE et al. Multiple arteriosclerotic arterial aneurysms. *Arch Surg.* 1972; 105: 338.
5. Diwan A, Sarkar R, Stanley JC, Zelenock GB, Wakefield TW. Incidence of femoral and popliteal artery aneurysms in patients with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2000; 31 (5): 863–9.
6. Szilagyi DE, Schwartz RL, Reddy DJ. Popliteal arterial aneurysms: their natural history and management. *Arch Surg.* 1981; 116: 724.

PRIPOROČILA O OBRAVNAVI BOLNIKOV Z ANEVRIZMO PRSNE AORTE

Martina Turk Veselič

Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana

POVZETEK

Anevrizma prsne aorte lahko zajema različne lokacije in je različnih etiologij, največkrat pa prizadene ascendentno aorto in je degenerativna. Bolniki so pogosto asimptomatski. Osrednjo vlogo pri postavitvi diagnoze, spremljanju premera in odločitvi glede ukrepov ima CT-angiografija. Bolniki morajo imeti urejen krvni tlak ter druge dejavnike tveganja za aterosklerozo. Poseg opravimo pri simptomatskih bolnikih in ob doseganju premera anevrizme, nad katerim se močno poveča tveganje za zaplete (disekcijo, razpok). K določitvi za poseg pripevajo tudi letno povečanje premera anevrizme, pridružene bolezni, družinska ogroženost ter stanje aortne zaklopke. Anevrizmo ascendentne aorte in aortnega loka zdravimo kirurško, in sicer ob premeru, večjem ali enakem 55 mm. Meja je nižja pri bolnikih z Marfanovim sindromom (in drugimi dednimi boleznimi vezivnega tkiva), dvolistno aortno zaklopko ali ob indiciranem posegu na aortni zaklopki. V primeru anevrizme

descendentne aorte ima prednost znotrajžilno zdravljenje, ponovno ob premeru ≥ 55 mm. Odločitev glede zdravljenja je vedno multidisciplinarna.

Ključne besede: anevrizma prsne aorte, disekcija, kirurško zdravljenje, TEVAR

UVOD

Anevrizma prsne aorte po definiciji pomeni vsaj 1,5-kratno povečanje premera aorte v primerjavi z normalnim (1). Prispevek povzema razrede priporočil o obravnavi anevrizme prsne aorte, kot so bila podana v zadnjih smernicah Evropskega združenja za kardiologijo (2). Razredi priporočil so sledeči: I – obravnava je koristna, uporabna, učinkovita (se priporoča); IIa – dokazi in mnenja so v prid učinkovitosti/uporabnosti obravnave (je smiselno); IIb – učinkovitost/uporabnost je vprašljiva (pride v poštev); III – obravnava ni učinkovita in je lahko tudi škodljiva (se odsvetuje). Navedene so naslednje stopnje dokazov: A – številne randomizirane klinične raziskave ali metaanalize; B – ena randomizirana ali več nerandomiziranih raziskav; C – skupno mnenje strokovnjakov in/ali podatki iz manjših raziskav, retrospektivnih raziskav, registrov. V ključnih točkah se evropske smernice vsebinsko pomembno ne razlikujejo od ameriških in obstoječih slovenskih priporočil (3,4).

ETIOLOGIJA IN NARAVNI POTEK

Anevrizma prsne aorte je najpogostejše degenerativna. Nastane kot posledica s staranjem povezane povečane togosti in zmanjšane elastičnosti aortne stene (izguba elastina in gladkih mišičnih celic v tunici mediji), kar vodi v razširitev aorte. Pogosto je prisotna pri bolnikih, ki že imajo z aterosklerozo povezane bolezni. Nadalje se anevrizma prsne aorte lahko pojavlja ob dvolistni aortni zaklopki, prisotna je tudi ob koarktaciji aorte in v sklopu vaskulitisov velikih arterij (3). Naslednjo skupino predstavljajo dedne anevризme prsne aorte, ki so lahko del sindroma ali pa se izrazijo le s prizadetostjo aorte. Veliko anevrizem prsne aorte ima genetsko osnovo, čeprav klinično niso prepoznane kot dedne, njihov delež je torej podcenjen. Z novimi možnostmi genetskega testiranja je odkritih vse več z anevrizmami povezanih genov (5). Prsna aorta je najpogostejše prizadeta pri Marfanovem sindromu, ki je posledica mutacij na genu *FBN1*, ki kodira fibrilin-1. Aortopatije so pogoste tudi pri Loeys-Dietzovem sindromu, žilni obliki Ehlers-Danlosovega sindroma in pri Turnerjevem sindromu (6,7).

Zanimivo je, da imajo bolniki z anevrizmo bulbusa aorte manj izraženo sistemsko aterosklerozo. Opisujejo, da naj bi bila anevrizmatska bolezen proksimalno od ligamentuma arteriosuma večinoma neaterosklerotična, k čemur lahko prispeva različen embriološki razvoj žilnih gladkomišičnih celic ascendentne in descendentne aorte (5,8).

Anevrizme descendentne aorte se povprečno večajo hitreje (3 mm/leto) kot anevrizme ascendentne aorte (1 mm/leto) (9). V primeru družinskih anevrizem prsne aorte je rast do 2,1 mm/leto. Pri bolnikih z Marfanovim sindromom se premer aorte poveča povprečno 0,5–1 mm/leto, pri bolnikih z Loeys-Dietzovim sindromom pa lahko tudi 10 mm/leto (10).

Bolniki z anevrizmo prsne aorte imajo večje tveganje za aortno disekcijo v primeru neurejene arterijske hipertenzije, hiperlipidemije, kajenja, uporabe kokaina in drugih stimulantov, dvigovanja težkih bremen, travmatske poškodbe, koarktacije aorte, feokromocitoma, nosečnosti, policistične bolezni ledvic, kronične uporabe kortikosteroidov ali imunosupresivnih zdravil, okužb aortne stene in bolezni, ki prizadenejo aortno medijo (1, 3).

POSTAVITEV DIAGNOZE

Bolniki so pogosto asimptomatski. Anevrizmo prsne aorte največkrat odkrijemo naključno ob slikovni diagnostiki iz drugih razlogov. Lahko se izrazi tudi s kliničnimi simptomi in znaki (bolečina v prsnem košu, šum nad aortno zaklopko, znaki pritiska) ali z zapleti (distalna embolija, aortna disekcija ali ruptura) (2). Kot posledica pritiska na sosednje organe se pojavijo: hripavost (raztezanje živca *n. laryngeus recurrens*), stridor, kašelj, težka sapa (pritisk na sapnico), disfagija (pritisk na

požiralnik), rdečica in oteklina obraza (pritisk na zgornjo votlo veno). Ob razširitvi aortnega obroča se pojavi aortna regurgitacija, ob kateri se lahko razvije srčno popuščanje (3).

Na anevrizmo prsne aorte lahko posumimo ob razširjenem mediastinumu na rentgenogramu prsnih organov. Preiskave izbora za potrditev anevrizme prsne aorte pa so transtorakalna ehokardiografija, CT-angiografija in MR-angiografija. Pomembno je, da je premer anevrizme izmerjen pravokotno na longitudinalno os aorte. Preiskava opredeli tudi morebiten sočasen intramuralni hematoma, razjedo v steni aorte ali anevrizmatsko prizadetost aortnih vej.

Ne glede na lokacijo anevrizme se tako ob odkritju kot ob sledenju priporoča ocena celotne aorte in aortne zaklopke (razred I C) (2).

Splošno slikovno presejanje ni priporočeno, se pa CTA/MRA svetuje pri prvem kolenu sorodnikov bolnikov z anevrizmo prsne aorte (3).

Genetsko testiranje je smiselno pri družinskih članih bolnikov, ki so imeli zgodaj odkrito anevrizmo ali disekcijo prsne aorte (v starosti pod 50 let), zlasti v odsotnosti arterijske hipertenzije. Potrebno je genetsko svetovanje, saj imajo mutacije genov, ki so povezani z anevrizmatsko boleznijo, različno penetranco in se izražajo z različnimi fenotipi (11). Postavitev diagnoze dednih aortopatij je v primeru sindromov lahko klinična. Tako za postavitev diagnoze Marfanovega sindroma zadostuje razširitev aortnega bulbosa (z-vrednost ≥ 2) in ektopija lentis ali pa

zadostno število točk po ghentovih kriterijih (6). V primeru suma na dedno anevrizmo prsne aorte je priporočeno testiranje naslednjih osnovnih genov: ACTA2, COL3A1, FBN-1, FLNA, MAT21, MFAP5, MYH11, MYLK, NOTCH1, PRKG1, SMAD3, TGF- β 2, TGF- β 3, TGF- β R1 in TGF- β R2 (7).

MEDIKAMENTOZNO ZDRAVLJENJE IN NAVODILA

Bolniki z aortno anevrizmo imajo povečano tveganje za srčno-žilne dogodke, zato so smiselni splošni srčno-žilni preventivni ukrepi (razred IIa C) (2).

Nujno je svetovanje v smeri prenehanja kajenja in po potrebi napotitev na program odvajanja od kajenja. Priporočeno je zdravljenje hiperlipidemije, zdravilo prvega izbora so statini. Ciljno vrednost holesterola določimo na podlagi predhodne ocene srčno-žilnega tveganja. Pri bolnikih z zelo velikim tveganjem (sem spadajo tisti z dokumentirano aterosklerotično srčno-žilno boleznijo) je cilj znižanje LDL-holesterola za $\geq 50\%$ od izhodiščnega in LDL-holesterola $< 1,4$ mmol/l, pri bolnikih z velikim tveganjem LDL-holesterol $< 1,8$ mmol/l in pri bolnikih z zmernim tveganjem LDL-holesterola $< 2,6$ mmol/l (12). Manjše observacijske študije kažejo, da lahko statini preko pleiotropnega delovanja upočasnijo rast anevrizem in zmanjšajo zaplete (13,14).

Nujno je tudi zdravljenje arterijske hipertenzije. Evropske smernice pri bolnikih, mlajših od 65 let, priporočajo sistolični krvni tlak 120–129 mmHg, pri starejših od 65 let pa 130–139 mmHg; ob tem je ciljna vrednost diastoličnega tlaka 70–79 mmHg. Vsi bolniki z anevrizmo aorte naj bi imeli krvni tlak $\leq 130/80$ mmHg. Priporoča se uporaba blokatorja beta in zaviralca ACE ali sartana. Za upočasnitev večanja anevrizme (zmanjšanje hemodinamskega stresa na aortno steno) je pri bolnikih z Marfanovim sindromom svetovano zdravljenje z zaviralci beta in losartanom (2,3,15). V odsotnosti ustreznih raziskav se ti ukrepi prenašajo tudi na druge mlajše bolnike z dednimi aortopatijami. Upoštevati pa je treba, da so si izsledki raziskav glede vpliva blokatorjev beta, zaviralcev ACE in sartanov na anevrizmatsko bolezen prsne aorte nasprotujoči in resnična učinkovitost tega zdravljenja ostaja dvomljiva (5,14). Vsekakor pa imajo našeta zdravila svoje mesto v sklopu zdravljenja arterijske hipertenzije.

Zmerna aerobna telesna vadba je priporočena. Odsvetujejo pa se kontaktni športi in športi z nenadnimi upočasnitvami, da se izognemo hitrim porastom krvnega tlaka. Z enakim razlogom je odsvetovano dvigovanje težkih bremen in napenjanje (6). Izogniti bi se bilo treba vsem težkim fizičnim naporom kot tudi emocionalnim stresnim dogodkom (9).

POSEG

Za poseg se odločamo na podlagi premera anevrizme, intervalnega povečanja premera anevrizme (ponavljajoče meritve z enako slikovno preiskavo, na enakem nivoju aorte, načeloma potrjene z drugo preiskavo), znanih dednih bolezni vezivnega tkiva, drugih pridruženih bolezni, predvidene operacije na aortni zaklopki in dejavnikov tveganja za zaplete. Tveganje za disekcijo in razpok strmo porašča, kadar premer ascendentne aorte presega 60 mm in descendentne 70 mm. Pretehtati moramo, ali so tveganja za zaplete večja od tveganj elektivnega kirurškega posega (2,9).

V primeru pomembnih pridruženih bolezni s kratko pričakovano življenjsko dobo ali zmanjšano kakovostjo življenja je na mestu konservativen pristop. Poseg je indiciran v primeru simptomov (3), pri asimptomatskih bolnikih pa se zanj odločamo glede na spodnja priporočila (2).

Priporočila za poseg na anevrizmi ascendentne aorte

- Pri bolnikih z Marfanovim sindromom je kirurško zdravljenje indicirano ob razširitvi ascendentne aorte ≥ 50 mm (razred I C).
- Kirurško zdravljenje je smiselno ob sledeči razširitvi ascendentne aorte (razred IIa C):

- ≥ 45 mm pri bolnikih z Marfanovim sindromom z dejavniki tveganja: družinska anamneza aortne disekcije, povečanje premera > 3 mm/leto, huda aortna ali mitralna regurgitacija, načrtovanje nosečnosti;
- ≥ 50 mm pri bolnikih z dvolistno aortno zaklopko z dejavniki tveganja: koarktacija aorte, arterijska hipertenzija, družinska anamneza disekcije, povečanje premera > 3 mm/leto;
- ob premeru anevrizme ≥ 55 mm pri dugih bolnikih.
- Nižje meje za poseg preidejo v poštev pri bolnikih nižje rasti (glede na površino telesa), v primeru hitrega širjenja anevrizme, aortne regurgitacije, načrtovane nosečnosti in želji bolnika (razred IIb C).

V primeru turnerjevega sindroma je smiselno upoštevati indeksiran aortni premer $27,5 \text{ mm/m}^2$ telesne površine. Pri bolnikih s Loeys-Dietzovim sindromom in žilno obliko sindroma ehlers-danlos se lahko za poseg odločimo pri manjših premerih aorte, vendar je tukaj v odsotnosti ustreznih raziskav potrebna individualna presoja. Evropske smernice ne priporočajo drugačnih mej za ukrepanje kot za Marfanov sindrom (2). Ameriške smernice pri bolnikih s Loeys-Dietzovim sindromom svetujejo poseg pri transezofagealno ultrazvočno ocenjenem aortnem premeru $\geq 4,2$ cm ali po CT/MR ocenjenem premeru 4,4–4,6 cm (1, 3).

Pri bolnikih, ki imajo indiciran kirurški poseg na aortni zaklopki, se lahko odločimo za sočasno operacijo aortne anevrizme že pri premeru $>$

45 mm, pri čemer upoštevamo starost bolnika, telesno površino, etiologijo bolezni zaklopke ter intraoperativno stanje ascendentne aorte (16).

Ameriške in obstoječe slovenske smernice se od navedenih evropskih razlikujejo pri priporočilu o posegu glede na letno rast anevrizme, tako indikacijo za poseg predstavlja rast > 5 mm/leto, pri Marfanovem sindromu pa > 2 mm/leto (ob premeru bulbosa 4,6–5 mm) (3,4).

Priporočila za poseg na anevrizmi aortnega loka

- Pri izolirani anevrizmi aortnega loka je kirurško zdravljenje smiselno ob premeru anevrizme ≥ 55 mm (razred IIa C).
- Poprava anevrizme aortnega loka pride v poštev pri bolnikih, ki imajo indikacijo za kirurško zdravljenje priležne anevrizme ascendente ali descendentne aorte (razred IIa C).

Kirurško zdravljenje je potrebno tudi pri bolnikih s simptomi in znaki lokalne kompresije. Odločitev sprejmemo s tehtanjem perioperativnih tveganj, saj je kirurška poprava anevrizme aortnega loka povezana z večjo smrtnostjo in incidenco kapi kot operacija na ascendentni ali descendentni aorti. Izjemoma lahko opravimo znotrajžilni poseg – TEVAR (angl. *thoracic endovascular aortic repair*) s postavitvijo obločene žilne opornice (stent-grafta) (2).

Priporočila za poseg na anevrizmi descendentne aorte

- Ob ustrezni anatomiji je smiselno znotrajžilno zdravljenje – TEVAR in ne kirurško zdravljenje (razred IIa C).
- TEVAR je smiselno opraviti pri premeru anevrizme descendentne aorte ≥ 55 mm (razred IIa C).
- Če TEVAR tehnično ni možen, je ob premeru anevrizme descendentne aorte ≥ 60 mm smiselno kirurško zdravljenje (razred IIa C).
- Pri bolnikih z Marfanovim sindromom in drugimi dednimi boleznimi vezivnega tkiva (elastopatijami) ima v primeru indicirane intervencije kirurško zdravljenje prednost pred znotrajžilnim (razred IIa C). (2)

Pri dednih boleznih vezivnega tkiva pride TEVAR v poštev le v urgentnih situacijah za premostitev do končnega kirurškega zdravljenja (17). Pri bolnikih z Marfanovim sindromom se lahko za kirurški poseg odločimo že pri manjših premerih aorte. Pri vseh bolnikih je odločitev glede zdravljenja multidisciplinarna, upoštevamo bolnikovo starost in pričakovano življenjsko dobo, pridružene bolezni ter tehnične pogoje za vstavitev obležene žilne opornice. Priporočeno je dovolj dolgo proksimalno in distalno področje sidranja (vsaj 2 cm) in uporabaoblečene žilne opornice, ki presega premer področij sidranja za vsaj 10–15 % referenčnega premera aorte (razred I C) (2).

Nerandomizirane raziskave in metaanalize so pokazale, da je zgodnja umrljivost nižja po TEVAR kot po odprti operaciji, srednjeročno pa v preživetju ni bilo razlik. Po TEVAR je bilo tudi manj paraplegij, poslabšanja ledvičnega delovanja, potreb po transfuziji, ponovnih operacij zaradi krvavitve, s srcem povezanih zapletov in manj pljučnic (18).

SLEDENJE

Sledenje premera anevrizme prsne aorte je potrebno v rednih intervalih od postavitve diagnoze dalje. Pri bolnikih z dvolistno aortno zaklopko ob ehokardiografski oceni premera ascendentne aorte nad 50 mm ali ob povečanju premera za več kot 3 mm/leto opravimo CTA ali MRA, sicer pa ob premeru anevrizme nad 45 mm zadostuje vsakoletno ultrazvočno spremljanje (2).

Pri bolnikih z Marfanovim sindromom opravimo UZ srca in klinični pregled enkrat letno. MRA opravimo na 5 let, če je aorta nad bulbusom normalno široka, v primeru razširitve pa vsako leto (19). V primeru turnerjevega sindroma je sledenje odvisno od ocenjene kategorije tveganja: na 3–5 let pri majhnem tveganju opravimo UZ srca, pri zmernem tveganju pa MR prsne aorte. Ta je pri velikem tveganju priporočen na 1–2 leti (2). Pri bolnikih s Loeys-Dietzovim sindromom opravimo slikovno preiskavo celotne aorte ob odkritju anevrizme in

nato spet čez 6 mesecev. MRA arterij od glave do medenice je priporočen enkrat letno (3).

Aorto redno slikovno spremljamo tudi po opravljenem posegu, predvidoma s CTA. Evropske smernice tako po znotrajžilnem kot po kirurškem zdravljenju predvidevajo prvo CTA-preiskavo čez en mesec, nato pa čez 6 mesecev, 12 mesecev in zatem enkrat na leto. Ob stabilnem stanju lahko po dveh letih interval sledenja povečamo na 2 leti. Po kirurškem zdravljenju so po prvem letu, če je stanje stabilno, intervali spremljanja lahko daljši. Pri mlajših bolnikih je v izogib ponavljajočemu sevanju smiselno sledenje z MRA. V našem prostoru periodičnost sledenja prilagodimo kliničnemu poteku in etiologiji anevrizmatske bolezni. Zagotoviti moramo, da so ustrezno kontrolirani tudi bolnikih po kirurških posegih in ne le po TEVAR.

V podobnih časovnih intervalih poleg slikovne diagnostike bolnike spremljamo tudi klinično. Vsakič opravimo klinični pregled ter ocenimo ustreznost medikamentoznega zdravljenja glede na postavljene cilje (2).

LITERATURA

1. Aronow WS. Treatment of thoracic aortic aneurysm. *Ann Transl Med.* 2018;6(3):66.
2. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic

aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014; 35 (41): 2873–926.

3. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, Jr., et al. 2010
ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM
Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55 (14): e27–e129.
4. Štalc M, Blinc A, Kozak M, Kuhelj D, Ključevšek T, Štajer D, et al. Priporočila za odkrivanje in zdravljenje bolezni prsne aorte. *Zdrav Vestn.* 2016; 85: 590–601.
5. Saeyeldin AA, Velasquez CA, Mahmood SUB, Brownstein AJ, Zafar MA, Ziganshin BA, et al. Thoracic aortic aneurysm: unlocking the "silent killer" secrets. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2019; 67 (1): 1–11.
6. Clift PF, Cervi E. A review of thoracic aortic aneurysm disease. *Echo Res Pract.* 2020; 7 (1): R1–R10.
7. Bhandari R, Aatre RD, Kanthi Y. Diagnostic approach and management of genetic aortopathies. *Vasc Med.* 2020; 25 (1): 63–77.

8. Achneck H, Modi B, Shaw C, Rizzo J, Albornoz G, Fusco D, et al. Ascending thoracic aneurysms are associated with decreased systemic atherosclerosis. *Chest*. 2005; 128 (3): 1580–6.
9. Elefteriades JA, Farkas EA. Thoracic aortic aneurysm clinically pertinent controversies and uncertainties. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55 (9): 841–57.
10. Kuzmik GA, Sang AX, Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2012; 56 (2): 565–71.
11. Ostberg NP, Zafar MA, Ziganshin BA, Elefteriades JA. The Genetics of Thoracic Aortic Aneurysms and Dissection: A Clinical Perspective. *Biomolecules*. 2020; 10 (2).
12. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41 (1): 111–88.
13. Stein LH, Berger J, Tranquilli M, Elefteriades JA. Effect of statin drugs on thoracic aortic aneurysms. *Am J Cardiol*. 2013; 112 (8): 1240–5.
14. Danyi P, Elefteriades JA, Jovin IS. Medical therapy of thoracic aortic aneurysms: are we there yet? *Circulation*. 2011; 124 (13): 1469–76.
15. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39 (33): 3021–104.
16. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017; 38 (36): 2739–91.
17. Waterman AL, Feezor RJ, Lee WA, Hess PJ, Beaver TM, Martin TD, et al. Endovascular treatment of acute and chronic aortic pathology in patients with Marfan syndrome. *J Vasc Surg*. 2012; 55 (5): 1234–40; discussion 40–1.

18. Cheng D, Martin J, Shennib H, Dunning J, Muneretto C, Schueler S, et al. Endovascular aortic repair versus open surgical repair for descending thoracic aortic disease a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55 (10): 986–1001.
19. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J.* 2010; 31 (23): 2915–57.

ZNOTRAJŽILNI PRISTOP S PERISKOPSKO TEHNIKO PRI ZDRAVLJENJU ZAPLETA AORTNE DISEKCIJE TIPA B

Milenko Stanković, Tomaž Ključevšek

Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

POVZETEK

V prispevku je prikazan primer 58-letnega bolnika, kjer smo s periskopsko tehniko uspešno razrešili zaplet znotrajžilnega zdravljenja akutne disekcije tipa B, pri katerem je oblečena endoproteza med vstavljanjem migrirala in pokrila ustja visceralnih in obeh renalnih arterij.

Ključne besede: znotrajžilno zdravljenje, periskopska tehnika, oblečena žilna opornica (stent-graft)

PRIKAZ PRIMERA

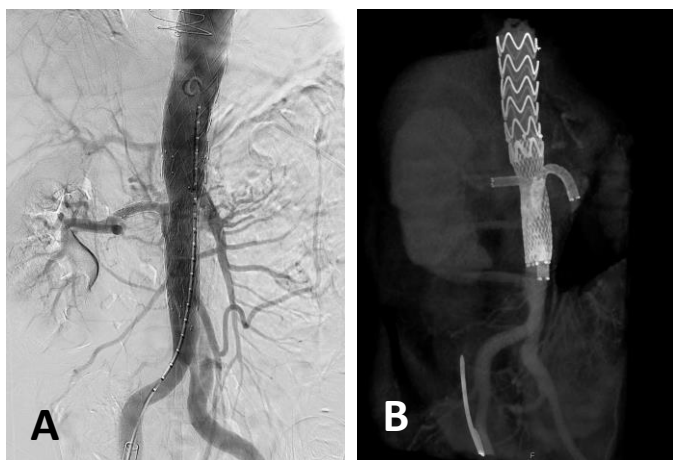
58-letni moški je bil sprejet v splošno bolnišnico zaradi bolečine v prsnem košu, ki se je širila v hrbet in desno spodnjo okončino. Ob kliničnem pregledu so ugotavljali ishemijo desnega spodnjega uda.

Opravljen je bila računalniška tomografska angiografija (CTA), kjer je bila vidna disekcija tipa B prsno-trebušne aorte s širjenjem v obe skupni medenični arteriji (AIC). Desna medenična arterija je bila v dolžini 5 cm zaprta. Iz pravega lumna aorte sta se polnili obe črevesni arteriji (AMS in AMI), celiakalni trunkus (TC) in desna ledvična arterija, leva ledvična arterija pa se je polnila iz nepravega lumna. V področju odcepišča visceralnih arterij je nepravi lumen skoraj popolnoma stiskal pravi lumen aorte. Bolnik je imel pred petimi leti opravljeno kirurško zdravljenje disekcije tipa a torakalne aorte. Za nadaljnjo obravnavo je bil gospod premeščen v UKC Ljubljana.

ZDRAVLJENJE

Najprej smo bolnika zdravili konservativno, vendar se je stanje slabšalo. Kontrolna CTA je pokazala ishemijo črevesja, ki je nastala zaradi prekritja izstopišč AMS in TC ob pritisku lažnega lumna na pravi lumen aorte. Odločili smo se za znotrajžilno zdravljenje z vstavitvijo oblečene žilne opornice. Med sproščanjem je ta migrirala in prekrila izstopišča TC, AMS in obeh ledvičnih arterij, dodatno pa je bila vidna še odsotnost kontrasta v trebušni aorti pod odcepiščem ledvičnih arterij in medeničnih arterijah. Tako smo v področje, kjer je nepravi lumen izvajal največji pritisk na pravi lumen aorte, dodatno vstavili samorastezno žilno opornico in ponovno vzpostavili pretok krvi po trebušni aorti, AMI in medeničnih arterijah. Ledvični arteriji, TC in

AMS se še vedno niso prikazale. Odločili smo se za retrogradni pristop skozi vstavljeno aortno opornico. S periskopsko tehniko smo našli izstopišči AMS in desne ledvične arterije, ki sta bili prekriti s SG, in v obe arteriji vstavili opornico z dobrim primarnim rezultatom (slika 1). Po 5 mesecih je imel bolnik ponovno bolečine v prsnem košu. CTA-preiskava je pokazala povečanje aortnega premera med levo podključnično arterijo in oblečeno žilno opornico, zato smo vstavili dodatno oblečeno žilno opornico. Kontrolna angiografija je pokazala dober rezultat posega.



Slika 1. Aortografija (A) in računalniška tomografska angiografija (B) abdominalne aorte.

RAZPRAVA

V času posega smo imeli na voljo primerno široko oblečeno žilno

opornico, ki je merila v dolžino 22 cm. Ob postavitvi za levo podključnično arterijo bi moral njen distalni del segati nad odcepišče TC. Med sproščanjem oblečene žilne opornice je prišlo do nenadnega in nepričakovanega povečanja sistoličnega tlaka, zato je opornica migrirala distalno in pokrila opisane arterije. Edina možnost za razrešitev zapleta je bila periskopska tehnika, ki je omogočila vzpostavitev pretoka v AMS in desno ledvično arterijo.

Za zdravljenje aortnih anevrizem, ki imajo neprimerno anatomijo vratu anevrizme, si pri postavitvi oblečene žilne opornice pomagamo z različnimi tehnikami ,kot je zgoraj omenjena periskopska tehnika, dimnik (chimney), snorkel in sendvič tehnika, fenestrirana in branched oblečena žilna opornica. Kot neprimerno anatomijo anevrizme razumemo kratek (odsoten) ali širok vrat anevrizme ter povečan kot med vratom anevrizme in anevrizmo. Pri dimnik tehniki sega proksimalni del opornice ali oblečene žilne opornice, s katerim vzpostavimo pretok z vejo aorte, nad proksimalni del aortnega oblečene žilne opornice; periskopska tehnika pa je v bistvu obratna tehnika, kjer distalni del opornice ali oblečene žilne opornice sega distalno od vstavljenе aortne oblečene žilne opornice (1).

ZAKLJUČEK

Tehnike in tehnologija znotrajžilnega zdravljenja anevrizem aorte se še naprej razvijajo, s čimer pa se večja število znotrajžilnih posegov tudi v primerih zahtevne anatomije in pri reševanju različnih zapletov. Periskopska tehnika je varna v rokah izkušenega interventnega radiologa.

LITERATURA

1. Kansagra K, Kang J, Taon MC, etal. Advanced endografting techniques: snorkels, chimneys, periscopes, fenestrations, and branched endografts. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018; 8 (Suppl 1): S175–S183.

AKUTNI AORTNI SINDROM – PREDLOG KLINIČNE POTI (IZMENJAVA MNENJ)

¹Marko Miklič, ²Tomaž Ključevšek, ³Matija Jelenc

¹*Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana*

²*Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana*

³*Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja, Univerzitetni klinični center Ljubljana*

POVZETEK

Z izrazom akutni aortni sindrom opišemo heterogeno skupino bolezni, ki imajo določene skupne anatomske in klinične značilnost. To so disekcija aorte, intramuralni hematomi in penetrantni ulkus aorte. Gre za bolezni, ki so redke, a življenjsko nevarne, zato sta potrebna hitra diagnostika in ustrezno zdravljenje. Najpogostejša je disekcija aorte, ki večinoma prizadene ascendentno aorto, lahko pa so prizadeti katerikoli segmenti aorte. Ločimo disekcijo aorte tipa A, kjer je primarna poka v ascendentni aorti, in disekcijo aorte tipa B, kjer je primarna poka drugje v aorti. Intramuralni hematomi in penetrantni ulkus aorte sta pogostejše lokalizirana v descendentni aorti. Na akutni aortni sindrom moramo pomisliti pri bolnikih z nenadno nastalo, hudo, trgajočo prsno bolečino, značilnimi kliničnimi znaki in dejavniki tveganja. Računalniška tomografska angiografija aorte in ehokardiografija sta preiskavi izbora

za potrditev diagnoze, sočasno pa je potrebno takojšnje zdravljenje z zdravili za znižanje krvnega tlaka in srčne frekvence, analgetiki ter ukrepi za hemodinamsko stabilizacijo bolnika. Disekcijo aorte tipa A zdravimo kirurško, odločilno je hitro ukrepanje, saj smrtnost raste z vsako uro od nastopa simptomov. Nezapleteno disekcijo aorte tipa B večinoma zdravimo z zdravili, pri zapleteni disekciji pa ima znotrajžilno zdravljenje prednost pred kirurškim. Intramuralni hematom in penetrantni ulkus prsne aorte zdravimo enako kot disekcijo. Po odpustu bolnika iz bolnišnice je smiselno nadaljnje antihipertenzivno zdravljenje in redno ambulantno spremljanje za zgodnjo prepoznavo poznih zapletov in ustrezno preventivno ukrepanje.

UVOD

Akutni aortni sindrom (AAS) je življenje ogrožajoče stanje, ki zajema disekcijo aorte, intramuralni hematom (IMH) in penetrantni ulkus aorte (PAU). Z izrazom AAS poudarimo pomen hitre in ustrezne diagnostike bolezni aorte pri bolnikih z bolečino v prsnem košu ter pospešimo terapevtsko obravnavo, s katero izboljšamo možnost preživetja. Za AAS je značilna okvara notranjega sloja aorte (medije), ki vodi v razslojitev degenerativno spremenjene žilne stene. Najpogostejša je disekcija aorte, ki predstavlja kar 62–88 % primerov AAS, sledi IMH in PAU (1). Disekcija aorte se običajno začne z razpoko intime, razslojitev žilne stene pa se nato širi v anterogradni ali retrogradni smeri

toka krvi. IMH je posledica razpoka vasa vasorum ali krvavitve v aterosklerotični plak, kar povzroči infarkt aortne stene. Tako prizadeti del aorte lahko razpoči ali pa se kot klasična disekcija širi vzdolž žilne stene. V nasprotju z disekcijo aorte pri IMH ni povezave s pravo svetlino aorte in v hematomu ni vidnega pretoka. PAU nastane zaradi razpoka aterosklerotičnega plaka skozi notranjo elastično lamino, kar lahko povzroči nastanek hematoma v mediji žilne stene in posledični razpok ali disekcijo aorte.

Disekcija aorte ima številne nevarne zaplete. Lahko povzroči krvavitev v osrčnik s tamponado srca, okvaro aortne zaklopke z akutno aortno regurgitacijo, krvavitev v telesno votlino ali zaradi zaprtja vej aorte tudi hipoperfuzijo udov, hrbtenjače in notranjih organov. Glede na čas nastanka simptomov delimo disekcijo na hiperakutno (< 24 ur), akutno (1–14 dni), subakutno (14–90 dni) in kronično (> 90 dni) (2). Umrljivost je največja v prvih urah bolezni. Izhod bolezni in terapevtski ukrepi so odvisni predvsem od klinične slike, časa nastanka simptomov ter mesta primarnega razpoka intime. Razpok intime v ascendentni aorti zahteva takojšnje ukrepanje. Večina klasifikacij (Stanford ali de Bakey) tako deli disekcije glede na to, ali je prizadeta ascendentna aorta ali ne. Klasifikacija po Stanfordu razdeli disekcijo aorte na tip A, kjer se disekcija začne v ascendentni aorti, in tip B, kjer se disekcija aorte začne pod iztopiščem leve arterije subklavije. Ob tem ostane nejasno, kako opredeliti disekcijo aorte, ki se začne v aortnem loku (3). Zadnja

priporočila tako delijo disekcijo aorte glede na mesto primarnega razpoka intime in obseg prizadetosti aorte. O disekciji aorte tipa A govorimo, kadar je razpok v ascendentni aorti, v nasprotnem primeru pa gre za disekcijo aorte tipa B. Tudi kadar se disekcija aorte tipa B širi retrogradno v aortni lok, je izhod zdravljenja bolnikov enak kot pri anterogradnem širjenju (4). Z dodatno številčno oznako opišemo obseg prizadetosti aorte od najbolj proksimalnega prizadetega segmenta do distalnega segmenta (2). Pri bolnikih, kjer ne najdemo mesta primarne razpoke in razslojitev žilne stene obsega tudi ascendentno aorto, lahko govorimo o disekciji aorte tipa I (angl. *indeterminate*), dokler intraoperativno ali z drugo diagnostično metodo ne dokažemo drugače. Disekcija aorte tipa B je nezapletena, ko ni znakov hipoperfuzije organov, velikega tveganja za razpok ali že prisotnega razpoka aorte. V nasprotnem primeru gre za zapleteno disekcijo aorte. Znaki velikega tveganja za razpok aorte so vztrajne bolečine ali neurejen krvni tlak kljub optimalnemu medikamentoznemu zdravljenju, premer aorte > 40 mm ali hitra rast premera aorte, hemoragičen plevralni izliv, prisotnost razpoke intime na notranji krivini aortnega loka, premer lažnega lumna > 22 mm, prisotnost radioloških znakov hipoperfuzije organov brez sočasne ustrezne klinične slike ali ponovni sprejem bolnika v bolnišnico zaradi zapletov bolezni aorte (2).

EPIDEMIOLOGIJA

Incidenca disekcije aorte je 2,9–4 osebe na 100.000 ljudi (5). Zdi se, da se incidenca veča, kar je verjetno posledica staranja populacije in vse bolj dostopne natančne slikovne diagnostike. V registru IRAD (International Registry of Acute Aortic Dissection) je bila povprečna starost bolnika 63 let, prevladovali so moški (65 %), ob tem pa je disekcija kar v 62,3 % izvirala iz ascendentne aorte (6). Pri simptomatskih bolnikih s sumom na AAS je prevalenca PAU 2,3–7,6 %, ob tem je razjeda v 90 % primerov lokalizirana v descendentni aorti. IMH je prisoten pri 5–20 % bolnikov z AAS in se prav tako pogosteje pojavi v descendentni aorti (60 %) (7).

Večina bolnikov (65–75 %) z AAS ima znano arterijsko hipertenzijo, ki je pogosto tudi slabo urejena. Drugi pomembni dejavniki tveganja za nastanek AAS so kajenje, anamneza poškodbe prsnega koša ob prometnih nesrečah, dvigovanje težkih bremen, že znana anevrizma prsne aorte, družinska anamneza bolezni aorte, anamneza operacije ali kateterizacije srca, uživanje kokaina in amfetaminov. Ob vse večji pojavnosti debelosti med ljudmi v deželah razvitega sveta pa je vse več podatkov, da tudi obstruktivna apneja v spanju poveča tveganje za pojav disekcije aorte (8). Pri mlajših bolnikih so glavni dejavniki tveganja prirojene motnje veziva (Marfanov sindrom, Loeys-Dietzov sindrom in Ehler-Danlosov sindrom). Letno tveganje za pojav disekcije aorte pri bolnikih z Marfanovim sindromom in premerom aorte < 50

mm je ocenjeno na $< 0,05$ %, z večanjem premera aorte pa narašča tudi tveganje za disekcijo (9). AAS je pogostejši tudi pri bolnikih z dvolistno aortno zaklopko, koarktacijo aorte ali turnerjevim sindromom ter pri bolnikih s Kommerelovim divertiklom aorte. Disekcija je lahko tudi posledica prizadetosti aorte v sklopu arteritisa velikih žil (gigantocelični arteritis, takayasujev arteritis) ali okužbe (sifilis), redko se lahko pojavi tudi v nosečnosti (1,5,6).

KLINIČNA SLIKA

Klinična slika AAS je raznovrstna, znaki in simptomi se lahko pogosto prekrivajo z drugimi bolezenskimi stanji. Najpogostejša težava bolnikov z AAS je bolečina v prsnem košu, ki je po opisu ostra, huda in trgajoča, predvsem pa nastopi nenadno. Bolečina je lahko lokalizirana za prsnico (80 %) ali v hrbtu med lopaticami, širi se lahko tudi v trebuh. To je pogostejše pri bolnikih z disekcijo aorte tipa B, bolečina, ki se širi v vrat ali čeljust, pa je bolj značilna za disekcijo tipa A. Do 20 % bolnikov navaja bolečino, ki se seli (10).

Pulzni deficit ima lahko do 30 % bolnikov z disekcijo tipa A in 15 % bolnikov z disekcijo tipa B, vendar pa je klinično očitna ishemija udov redka (< 10 %). Smrtnost je pri bolnikih z disekcijo tipa A dvakrat večja kot pri bolnikih z disekcijo tipa B (25 % in 12 %), najpogostejši vzrok za to pa so srčni zapleti. Akutna aortna regurgitacija se zgodi pri 40–75

% bolnikov z disekcijo aorte tipa A (10), kar je posledica razširitve aortnega obroča, natrganja obroča ali lističa aortne zaklopke, malpozicije lističev zaklopke in omejene gibljivosti lističev zaradi disekcijske membrane. Pogosto se akutna aortna regurgitacija kaže s simptomi srčnega popuščanja ali kardiogenega šoka in je tako takoj za razpokom aorte drugi najpogostejši vzrok smrti pri bolnikih z disekcijo aorte. Pri bolnikih z disekcijo tipa A lahko pride do perikardialnega izliva zaradi prehajanja tekočine iz lažnega lumna aorte v osrčnik. Izliv je večinoma hemodinamsko nepomemben, v manj kot 20 % pa lahko povzroči tamponado srca. Podobno lahko pri 15–20 % bolnikov z disekcijo aorte tipa A ali B najdemo manjši plevralni izliv, ki je verjetno posledica vnetja (10). Pri bolnikih, ki pridejo v bolnišnico z disekcijo aorte, namreč redko najdemo velik hemoragičen plevralni ali perikardialni izliv, saj je razpok aorte neposredno v osrčnik ali v plevralni prostor hitro usoden. Pri bolnikih z disekcijo aorte tipa A lahko pri 10–15 % bolnikov pride do ishemije miokarda oz. miokardnega infarkta, kar je posledica obstrukcije koronarnega ustja z disekcijsko membrano, dodatno pa ishemijo miokarda lahko poglobi hipotenzija ob akutni aortni regurgitaciji.

Sinkopa se pojavi pri 15 % bolnikov z disekcijo tipa A, redkejša je pri bolnikih z disekcijo aorte tipa B (5%) (10). Bolniki s sinkopo imajo večjo umrljivost, zato je pri njih treba aktivno iskati znake tamponade srca in hipoperfuzije možganov. Nevrološki simptomi so pogosti in

večinoma prehodni (15–40 % bolnikov). Vzrok je lahko ishemija zaradi obstrukcije izstopišč arterij aortnega loka, sistemske hipotenzije, distalne trombembolije ali pritiska na živce. V manj kot 10 % primerov gre za možgansko kap, še redkeje (v 1 %) pa pride do ishemije hrbtenjače s posledično akutno paraplegijo. Klinična slika akutnega nevrološkega zapleta je lahko tako izrazita, da zakrije znake disekcije aorte in tako zavede lečečega zdravnika.

Ker se disekcijska membrana širi navzdol po aorti, lahko pride tudi do hipoperfuzije notranjih organov. Akutna ledvična okvara se pojavi pri 10 % bolnikov z disekcijo aorte tipa B in do 20 % bolnikov z disekcijo aorte tipa A. Kaže se z oligourijo in porastom dušičnih retentov, redko bolniki navajajo ledvene bolečine v sklopu infarkta ledvičnega parenhima. Mezenterialna ishemija, ki je posledica obstrukcije visceralnih arterij, je redka (5 %) (10). Zaradi dinamične obstrukcije arterij z disekcijsko membrano imajo bolniki lahko intermitentne bolečinami v trebuhu, kar do 40 % bolnikov pa celo ne navaja bolečin v trebuhu. Pojavijo se lahko hemohezije. V primeru ishemije črevesja se hitro razvije nekroza črevesja, ki kar trikrat poveča smrtnost bolnikov z disekcijo aorte. Redko lahko pride tudi do masivne krvavitve iz prebavil ali pljuč zaradi razpoka aorte s komunikacijo v votli organ.

DIAGNOSTIKA

Zaradi raznolike klinične slike je postavitve diagnoze AAS pogosto težavna, zamuda pri odkritju AAS pa je lahko za bolnika tudi usodna. Natančna anamneza in klinični pregled sta nujna osnova, na podlagi katere lahko ocenimo predtestno verjetnost za AAS, ta pa nato skupaj z oceno prizadetosti bolnika vodi nadaljnji diagnostični algoritem (10,11).

Ob pojavu nenadne bolečine v prsih pri odraslih bolnikih sprva pomislimo na akutni koronarni sindrom, ki je tudi bistveno pogostejša bolezen kot AAS. V primeru miokardnega infarkta z elevacijo ST spojnice (STEMI) se tako ravnamo po smernicah za obravnavo bolnikov z akutnim koronarnim sindromom in bolnika napotimo na urgentno koronarografijo. Pri AAS namreč redko zabeležimo sočasni STEMI, čeprav je lahko ob tem prizadeta tudi koronarna arterija (največkrat desna). Nespecifične EKG-spremembe so sicer pri AAS pogoste (10 % bolnikov z disekcijo aorte tipa B), prav tako pa lahko pri do 25 % bolnikov z disekcijo aorte tipa A zabeležimo pozitivno vrednost serumskega troponina.

Če je bolnik hemodinamsko nestabilen, poteka diagnostika sočasno z ukrepi za hemodinamsko stabilizacijo bolnika. Ob postelji lahko opravimo transtorakalni ehokardiogram (TTE), s katerim lahko pregledamo ascendentno aorto, s suprasternalnim presekom pa ocenimo aortni lok in izstopišča velikih žil. Preglednost omejujejo odmevi s prsne stene in pljuč, kar niža občutljivost (77–80 %) in specifičnost

preiskave (93–96 %) za dokaz prizadetosti ascendentne aorte, pri odkrivanju disekcije descendentne aorte pa smo s TTE uspešni le pri 70 % bolnikov (10). Omenjene omejitve TTE obidemo s transezofagealno ehokardiografijo (TEE), ki je enako občutljiva (99 %) in specifična (98 %) metoda kot računalniška tomografska angiografija (CTA) in magnetna resonanca aorte (MRA). TEE lahko opravimo ob bolnikovi postelji, vendar je ob tem potrebna predhodna sedacija v izogib napenjanju bolnika.

Pri hemodinamsko stabilnih bolnikih pred nadaljnjo slikovno diagnostiko najprej ocenimo predtestno klinično verjetnost za AAS. To ocenimo glede na prisotnost stanj z velikim tveganjem za AAS (Marfanov sindrom, pozitivna družinska anamneza, znana bolezen aortne zaklopke, manipulacije na aorti, znana anevrizma aorte), prisotnost značilne bolečine (nenadna, huda, trgajoča v prsih, hrbtu ali trebuhu) in ključnih najdb ob kliničnem pregledu (pulzni deficit, razlike v meritvah krvnega tlaka med levo in desno stranjo, nevrološki izpadi, šum aortne regurgitacije, hipotenzija, šok). Vsak izmed treh naštetih kriterijev doprinese eno točko. Majhno tveganje imajo bolniki z 0–1 točko, veliko tveganje pa bolniki z 2–3 točkami (10).

Pri bolnikih z majhno predtestno verjetnostjo za AAS si lahko pomagamo z dodatnimi preiskavami, kot so določitev D-dimerja, rentgenogram prsnega koša in TTE. Določitev D-dimerja je enostavna laboratorijska metoda, ki ima podobno kot pri venski tromboemboliji

negativno napovedno vrednost (12). Običajno je vrednost D-dimerja pri bolnikih z akutno disekcijo aorte sicer močno povišana, vendar pa pri bolnikih z velikim tveganjem za AAS negativna vrednost D-dimerja ne more zanesljivo izključiti AAS. Dodatno se je treba zavedati, da imajo lahko bolniki z IMH ali PAU tudi negativno vrednost D-dimerja. Rentgenogram prsnega koša je za odkrivanje AAS premalo občutljiv, v primeru razširjenega mediastinuma ob sočasni bolečini v prsih pa lahko postavi sum na disekcijo aorte. S TTE lahko odkrijemo disekcijsko membrano v aorti, z barvno doplersko preiskavo lahko celo prikažemo pretok čez razpoko intime, spiralni tok krvi v descendentni aorti ali nepretočen lažen lumen ter aortno regurgitacijo in perikardialni ter plevralni izliv. Če zgoraj navedene preiskave dodatno postavijo sum na AAS, za dokončno izključitev bolezni aorte opravimo CTA, ki je hitro dostopna ter zelo občutljiva in specifična preiskava.

Pri bolnikih z veliko predtestno verjetnostjo za AAS ali tipično bolečino v prsnem košu najprej opravimo TTE. Če s to preiskavo odkrijemo definitivne znake disekcije aorte tipa A (disekcijska membrana, aortna regurgitacija in/ali perikardialni izliv), bolnika po dogovoru s kardiovaskularnim kirurgom napotimo na urgentno operacijo, kjer se v sklopu priprave bolnika opravi tudi TEE. Če je TTE nepovedna oziroma ne pokaže zanesljivih znakov disekcije aorte tipa A, takoj opravimo CTA aorte. Dodatne slikovne preiskave namreč le po nepotrebnem podaljšajo čas obravnave bolnika.

Tomografska slikovna diagnostika

Tomografski slikovni metodi (CT in MR) omogočata popoln in natančen prikaz aorte in njenih vej. Značilnost obeh metod je visoka prostorska in kontrastna ločljivost in široko okno preiskovanega področja, ki vključuje aorto in njene veje ter hkrati omogoča odkrivanje zapletov, povezanih z AAS, kot sta perikardialni in/ali plevralni izliv.

Metoda izbora pri bolniku s sumom na AAS je CTA, ki ima odlično občutljivost in specifičnost (blizu 100 %) (13). S CTA lahko dobro ocenimo obseg kalcifikacij v aortni steni. Uporabna je tudi v fazi spremljanja bolnikov po znotrajžilnem zdravljenju. Prepoznati pa moramo pulzacijske artefakte, ki imajo za posledico lažne linearne intraluminalne strukture na CT-slikah, zlasti če se ne uporablja EKG-sprožilec. Za CTA-preiskavo je potrebno jodno kontrastno sredstvo in s tem povezano tveganje za alergično reakcijo in ledvično insuficienco.

Pri dolgotrajnem spremljanju bolnikov s CTA se moramo zavedati tveganja kancerogenosti ionizirajočega sevanja, predvsem pri mlajših bolnikih in ženskah.

MRA je prav tako metoda z visoko občutljivostjo in specifičnostjo (98 %) pri bolnikih s sumom na AAS. Poleg odličnih anatomskih informacij o aortni steni z MRA dobimo tudi informacije o aortni insuficienci, ki je tipično povezana z aortno disekcijo tipa A (izbira dodatnih sekvenc, ki omogočajo kvantifikacijo pretoka). Problem je

dostopnost in dolžina trajanja preiskave, zaradi katerih je MRA manj primerna pri urgentnih in nestabilnih bolnikih. Pri MRA moramo upoštevati tudi kontraindikacije za preiskavo (npr. feromagnetni implantati, klavstofobija ter potencialni stranski učinki paramagnetnih kontrastnih sredstev). MRA je predvsem primerna za dolgotrajno spremljanje bolnikov, ki se zdravijo medikamentozno, po znotrajžilnem zdravljenju pa se moramo zavedati artefaktov zaradi vstavitve aortne znotrajžilne opornice.

Aortografija je bila pred uvedbo tomografskih slikovnih metod zlati diagnostični standard pri AAS. Njena občutljivost je do 90 %, specifičnost pa preko 95 %. Zaradi svoje invazivnosti in trajanja preiskave se danes izvaja le kot uvod v znotrajžilno zdravljenje.

ZDRAVLJENJE

Takojšnji ukrepi

Ob sumu na AAS je potrebno takojšnje zdravljenje in spremljanje bolnikovih vitalnih znakov, ki naj poteka sočasno z nadaljnjo diagnostiko. Z medikamentoznim zdravljenjem želimo doseči analgezijo in v akutni fazi bolezni zmanjšati strižne sile na prizadetem delu aorte, kar prepreči nadaljnje širjenje disekcije aorte in preprečuje razpok aorte. To dosežemo z znižanjem sistolnega krvnega tlaka na vrednosti med 100 in 120 mmHg ter zmanjšanjem srčne frekvence pod

60/min oziroma do vrednosti, ki še zagotavljajo zadostno perfuzijo organov 87). Pri bolnikih z akutno aortno regurgitacijo moramo biti previdni pri zmanjševanju srčne frekvence, saj lahko s tem povečamo regurgitacijski volumen krvi in poslabšamo srčno popuščanje. Zdravljenje začnemo z intravenskimi zaviralci beta adrenergičnih receptorjev, ki imajo kratko razpolovno dobo (npr. esmolol). V primeru nezadostno znižanega krvnega tlaka dodamo vazodilatatorje v intravenski obliki (nitroglicerina, nitroprusida, urapidila), vendar moramo pred tem zagotoviti zadostno upočasnjeno srčno frekvenco v izogib refleksni tahikardiji, ki lahko nastopi ob vazodilataciji. Pogosto bolnikom sočasno predpišemo benzodiazepine zaradi njihovega anksiolitičnega učinka. Za analgezijo ob hudih bolečinah uporabimo opiate, ki pa jih lahko kombiniramo tudi z drugimi analgetiki (paracetamol, metamizol). Krvni tlak želimo urediti v 12 urah po postavitvi diagnoze AAS, zaradi invazivnega intravenskega zdravljenja pa je običajno potrebno tudi invazivno kontinuirano intraarterijsko merjenje krvnega tlaka. Bolnike sprejmemo v enoto na intenzivno terapijo. Hemodinamsko nestabilne bolnike zdravimo s tekočinami in vazopresorji, v primeru kardiogenega šoka ali odpovedi dihanja pa bolnike intubiramo in umetno ventiliramo. Pri obstruktivnem šoku zaradi tamponade srca opravimo perikardiocentezo, vendar ob tem izpraznimo le toliko tekočine, da bolnika hemodinamsko stabiliziramo in ga napotimo na operacijo.

Pri bolnikih z disekcijo aorte tipa A je indicirano takojšnje kirurško zdravljenje, saj ima ta bolezen brez ustreznega zdravljenja visoko umrljivost, 1–2 % na uro prvih 24–48 ur, v prvem tednu pa umre kar 50 % bolnikov.

Bolnike z nezapleteno disekcijo aorte tipa B običajno zdravimo le medikamentozno. Za urejanje krvnega tlaka se poslužujemo kombinacije več vrst antihipertenzivnih zdravil. Prognostično najboljše izhode nudijo zaviralci beta adrenergičnih receptorjev in zaviralci kalcijevih kanalov (14). Zaviralci angiotenzinskih receptorjev so se izkazali kot prognostično ugodni predvsem pri bolnikih z anevrizmo aorte in Marfanovim sindromom. Glede na pogosto sočasno prisotno aterosklerozo je smiselna tudi stroga sekundarna preventivna s hipolipemičnim zdravljenjem s statini. Podatkov o varnosti protitrombotičnega zdravljenja pri bolnikih z disekcijo aorte je malo, v primeru jasne indikacije, kot je npr. sočasna koronarna bolezen, se zdi smiselno (15). Znotrajžilno zdravljenje nezapletene disekcija aorte tipa B je v primerjavi z medikamentoznim zdravljenjem povezano z večjim zgodnjim tveganjem za možgansko kap, ne pa tudi z zgodnjo umrljivostjo, pomembno pa zmanjša pozno tveganje za smrt zaradi bolezni aorte (16). Odločitev o izbiri vrste zdravljenja je tako odvisna od bolnikovega kliničnega stanja in pridruženih bolezni.

Zapletena disekcija aorte tipa B ima brez ustreznega zdravljenja slabo prognozo. Le 50 % bolnikov preživi hospitalizacijo. Zdravljenje izbora

je znotrajžilno z vstavitvijo pokrite žilne opornice, hipoperfuzija organov pa se razreši s fenestracijo disekcijske membrane ali dodatno vstavitvijo žilne opornice. Znotrajžilno zdravljenje nudi v primerjavi s kirurškim boljše zgodnje rezultate. Uspešno je pri 95–99 % bolnikov, smrtnost znaša med 2,6–9,8 %, nevrološki zapleti pa se pojavijo pri 0,6–3,1 % bolnikov (7).

Znotrajžilno zdravljenje

Pomen znotrajžilnega zdravljenja pri bolnikih z nezapleteno disekcijo tipa B v akutnem obdobju še ni dorečen. Po konziliarni obravnavi bolnika se odločamo individualno. Bolnike z nezapleteno disekcijo tipa B spremljamo s kontrolnim CTA v času hospitalizacije in nato v rednih časovnih intervalih v subakutnem in kroničnem obdobju. Pojav simptomov, razvoj anevrizme z maksimalnim premerom prsne aorte več kot 5,5 cm in rast prsne aorte za več kot 5 mm na leto v kroničnem obdobju zahtevajo zdravljenje, najpogosteje znotrajžilno z vstavitvijo žilne oblečene znotrajžilne opornice (stent-grafta), če to ni mogoče, pa kirurško zdravljenje. Če se pri akutni disekciji tipa B pojavijo zapleti, kot so motnja prekrvavitve notranjih organov ali udov, napredovanje disekcije ali povečanje anevrizme ter grozeč razpok aorte, je potrebno takojšnje zdravljenje. Klasično kirurško zdravljenje disekcije aorte tipa B ima veliko umrljivost in tveganje za okvare hrbtenjače. Znotrajžilno zdravljenje ima manjšo umrljivost od klasičnega kirurškega zdravljenja in ga zato priporočamo kot zdravljenje izbora, če je tehnično izvedljivo

(11). O zdravljenju IMH in PAU je malo podatkov, vendar je enako kot pri disekciji aorte. Za optimalno oskrbo bolnikov z AAS potrebujemo prospektivne randomizirane primerjalne študije znotrajžilnega zdravljenja s kirurškim in konservativnim zdravljenjem. V prihodnje lahko pričakujemo večje število znotrajžilno zdravljenih bolnikov z nezapleteno disekcijo tipa B s ciljem preprečiti pozne zaplete.

Kirurško zdravljenje

Disekcija, ki zajema ascendentno aorto, zahteva takojšnje kirurško zdravljenje. V večini primerov gre za disekcijo tipa A, kjer je tudi poka v ascendentni aorti, redkeje pa gre za poka v aortnem loku ali descendentni aorti z retrogradnim širjenjem v ascendentno aorto. Prizadetost ascendentne aorte, ki leži v osrčniku, ogroža bolnika zaradi nevarnosti tamponade. Bolniki z disekcijo tipa A imajo pogosto perikardialni izliv, kjer pa v večini primerov ne gre za razpok, temveč le za pronicanje tekočine skozi tanke zunanje plasti disecirane aorte. Dodatno lahko pri teh bolnikih pride do akutne hude aortne regurgitacije zaradi disekcije v predelu komisur aortne zaklopke, ki poruši geometrijo zaklopke, in pa do širjenja disekcije v koronarna ustja, kar se klinično kaže kot akutni koronarni sindrom. Cilj kirurškega zdravljenja disekcije ascendentne aorte je menjava ascendentne aorte z umetno žilno protezo, kar v večini primerov pomeni, da je tudi vstopno mesto disekcije odstranjeno. Če je prizadeta tudi aortna zaklopka in/ali je predhodno anevrizmatsko razširjen koren aorte, pa pride v poštev

bodisi operacija po Bentallu, kjer zamenjamo aortno zaklopko in ascendentno aorto, bodisi operacija po Davidu, kjer aortno zaklopko ohranimo in jo reimplantiramo znotraj žilne proteze, s katero zamenjamo koren aorte in ascendentno aorto. Problem nastopi takrat, ko pri operaciji ne najdemo poke v ascendentni aorti. Takrat bolnika na zunajtelesnem krvnem obtoku ohladimo in za kratek čas prekinemo cirkulacijo, da si ogledamo notranjost aortnega loka. Če najdemo poko v aornem loku, potem ga pri posegu zamenjamo, sicer pa se pri operaciji omejimo na ascendentno aorto, descendentno aorto pa pozneje po potrebi zdravimo znotrajžilno.

Pri večini bolnikov z disekcijo tipa A se disekcija širi še naprej v aortni lok, descendentno in abdominalno aorto. Pri velikem deležu bolnikov po menjavi ascendentne aorte preostala aorta ostaja disecirana s pretokom v lažnem lumnu in z leti postopoma raste in se anevrizmatsko razširi, zaradi česar so pozneje potrebni dodatni posegi na aornem loku in torakoabdominalni aorti. V izogib temu se v zadnjem času pojavljajo bolj agresivne oblike kirurškega zdravljenja predvsem pri mlajših bolnikih z boleznimi vezivnega tkiva. Prvi način je t.i. »Frozen elephant trunk« (FET) – gre za operacijo, pri kateri uporabimo hibridni vsadek (graft), ki je sestavljen iz kirurške žilne proteze, ki se nadaljuje v oblečeno znotrajžilno opornico. Pri FET v enem posegu zamenjamo ascendentno aorto in aortni lok, v descendentno aorto pa vstavimo oblečeno znotrajžilno opornico. Na ta način dosežemo veliko višji delež

obliteracije lažnega lumna, vendar na račun nekoliko višje operativne smrtnosti. Slabost FET je, da je treba imeti na zalogi več dimenzij vsadkov, česar pri nas trenutno nimamo, zato FET izvajamo le pri bolniki s kronično disekcijo ali anevrizmo aortnega loka. Druga možnost je delna menjava aortnega loka do odcepišča leve aretrijske subklavije (predel 2 aortnega loka) z reanastomozo trunkusa in leve arterije karotis preko žilnih protez na ascendentno aorto (»*debranching*«), kar omogoča kasnejše znotrajžilno zdravljenje preostalega dela aortnega loka in descendentne aorte.

Posebna skupina so bolniki z akutno disekcijo tipa A in pridruženo hipoperfuzijo visceralnih organov, ki v času, ko je postavljena pravilna diagnoza, lahko traja že več ur. V tem primeru je smiselno najprej razrešiti visceralno ishemijo z znotrajžilnim posegom ter odložiti operacijo na ascendentni aorti za dan ali dva, dokler ni jasno, da se je perfuzija visceralnih organov popravila. V tem času so potrebne redne ultrazvočne kontrole perikardialnega izliva in po potrebi perkutana drenaža perikarda.

Intramuralni hematomi v ascendentni aorti v različnih delih sveta obravnavajo na različne načine: bodisi kot ekvivalent akutne disekcije tipa A, ki potrebuje emergentno ali pa vsaj urgentno operacijo, bodisi kot posebno entiteto, ki se jo zdravi konservativno in po potrebi z odloženo operacijo. Intramuralni hematomi lahko napreduje v klasično disekcijo, vendar se to izjemno redko zgodi v prvih treh dneh po

nastanku hematoma. Večino primerov pri nas zdravimo operativno. Operacijo je smiselno opraviti v rednem delovnem času, če so bolniki stabilni, brez perikardialnega izliva, z urejenim krvnim tlakom, premerom aorte, manjšim od 50 mm, in debelino intramuralnega hematoma, manjšo od 11 mm. Histološki izvidi vzorcev, pobranih pri operaciji, kažejo, da je pri intramuralnem hematomu aortna stena razslojena v zunanjem delu medije ob adventiciji, zaradi česar so perikardialni izlivi pri intramuralnem hematomu pogostejši kot pri klasični disekciji tipa A. Kirurške tehnike pri intramuralnem hematomu so enake kot pri klasični disekciji.

Pri akuti aortni disekciji tipa B ima kirurško zdravljenje zelo visoko smrtnost in pride v poštev le zelo redko, če medikamentozno in znotrajžilno zdravljenje ni uspešno pri zdravljenju zapletov disekcije. V primeru akutne disekcije tipa B z retrogradnim širjenjem v aortni lok in sočasim razpokom, motnjami perfuzije ali naraščanjem premera aorte pride v poštev FET. Ob moteni perfuziji abdominalnih organov in neuspešnem znotrajžilnem zdravljenju je možna tudi kirurška fenestracija.

Pri kronični disekciji tipa B gre pogosto za anevrizmatsko spremenjeno torakoabdominalno aorto. Če so bolniki v relativno dobri fizični kondiciji in znotrajžilno zdravljenje ni mogoče zaradi dimenzij, vpletenosti visceralnih arterij ali drugih razlogov, je smiselno kirurško

zdravljenje, ki pa je povezano s podaljšano rehabilitacijo in tveganjem za paraplegijo.

SPREMLJANJE BOLNIKOV

Bolnike po AAS je treba po odpustu iz bolnišnice redno ambulantno spremljati. Svetujejo kontrole po 3, 6 in 12 mesecih ter nato enkrat letno. V primeru stabilne bolezni se nato po treh letih interval spremljanja lahko podaljša na 2–3 leti (7). S slikovnimi preiskavami (CTA ali MRA) spremljamo mere aorte, iščemo razvoj anevrizem in znake puščanja po vstavitvi žilne opornice. Skrbno spremljamo in zdravimo povišan krvni tlak in hiperlipidemijo. Poleg natančnega kliničnega pregleda lahko izvedemo tudi dodatne slikovne preiskave (TTE), v primeru suma na okužbo žilne opornice pa opravimo tudi dodatne laboratorijske, mikrobiološke preiskave in slikovne preiskave (PET-CT). Enak protokol ambulantnega spremljanja imamo pri bolnikih z disekcijo aorte, IMH ali PAU. Pogostejše kontrole imamo pri bolnikih z anevizmo aorte premera > 50 mm ali širjenju premera aorte za > 5mm na leto (7).

ZAKLJUČEK

AAS je redko, vendar življenje ogrožajoče stanje, ki zahteva hitro diagnostiko in takojšnje zdravljenje. Zgodnja prepoznavna bolezni,

takojšnje ukrepanje, premišljena izbira vrste zdravljenja in dobro sodelovanje angiologa, interventnega radiologa in kirurga omogočajo bolnikom z AAS boljši izhod zdravljenja. Skrbno zdravljenje arterijske hipertenzije in drugih dejavnikov tveganja preprečuje dolgoročne zaplete bolezni, ambulantno spremljanje z ustreznimi slikovnimi preiskavami pa omogoča zgodnjo zaznavo zapletov in pravočasno preventivno ukrepanje.

LITERATURA

1. Clough RE, Nienaber CA. Management of acute aortic syndrome. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12: 103–14.
2. Lombardi JV, Hughes GC, Appoo JJ, Bavaria JE, Beck AW, Cambria RP, et al. Society for Vascular Surgery (SVS) and Society of Thoracic Surgeons (STS) reporting standards for type B aortic dissections. *J Vasc Surg.* 2020; 71: 723–47.
3. Czerny M, Schmidli J, Adler S, van den Berg JC, Bertoglio L, Carrel T, et al. Current options and recommendations for the treatment of thoracic aortic pathologies involving the aortic arch: an expert consensus document of the European Association for Cardio-Thoracic surgery (EACTS) and the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019; 55: 133–62.
4. Nauta FJH, Tolenaar JL, Patel HJ, Appoo JJ, Tsai TT, Desai ND, et al. Impact of Retrograde Arch Extension in Acute Type B Aortic Dissection on Management and Outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2016; 102: 2036–43.

5. Mészáros I, Mórocz J, Szlávi J, Schmidt J, Tornóci L, Nagy L, et al. Epidemiology and Clinicopathology of Aortic Dissection. *Chest*. 2000; 117: 1271–8.
6. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA*. 2000; 283: 897–903.
7. Riambau V, Böckler D, Brunkwall J, Cao P, Chiesa R, Coppi G, et al. Editor's choice – Management of Descending Thoracic Aorta Diseases: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017; 53: 4–52.
8. Zhou X, Liu F, Zhang W, Wang G, Guo D, Fu W, et al. Obstructive sleep apnea and risk of aortic dissection: A meta-analysis of observational studies. *Vascular*. 2018; 26: 515–23.
9. Milleron O, Arnoult F, Delorme G, Detaint D, Pellenc Q, Raffoul R, et al. Pathogenic FBN1 Genetic Variation and Aortic Dissection in Patients With Marfan Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75: 843–53.
10. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014; 35: 2873–926.
11. Štalc M, Blinc A, Kozak M, Kuhelj D, Ključevšek T, Štajer D, et al. Smernice za odkrivanje in zdravljenje bolezni prsne aorte. *Zdravstveni vestnik*. 2016; 85: 590–601.

12. Asha SE, Miers JW. A Systematic Review and Meta-analysis of D-dimer as a Rule-out Test for Suspected Acute Aortic Dissection. *Ann Emerg Med.* 2015; 66: 368–78.
13. Bossone E, LaBounty TM, Eagle KA. Acute aortic syndromes: diagnosis and management, an update. *Eur Heart J.* 2018; 39 (9): 739–49.
14. Suzuki T, Isselbacher EM, Nienaber CA, Pyeritz RE, Eagle KA, Tsai TT, et al. Type-Selective Benefits of Medications in Treatment of Acute Aortic Dissection (from the International Registry of Acute Aortic Dissection [IRAD]). *Am J Cardiol.* 2012; 109: 122–7.
15. He RX, Zhang L, Zhou TN, Yuan WJ, Liu YJ, Fu WX, et al. Safety and Necessity of Antiplatelet Therapy on Patients Underwent Endovascular Aortic Repair with Both Stanford Type B Aortic Dissection and Coronary Heart Disease. *Chin Med J (Engl).* 2017; 130: 2321–5.
16. Hossack M, Patel S, Gambardella I, Neequaye S, Antoniou GA, Torrella F. Endovascular vs. Medical Management for Uncomplicated Acute and Sub-acute Type B Aortic Dissection: A Meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019 Dec 30. pii: S1078-5884(19)31423-6. doi: 10.1016/j.ejvs.2019.08.003. [Epub ahead of print].

(RE)KONSTRUKCIJA AV-FISTULE S CORMATRIXOM IN MOŽNA UPORABA V KARDIOVASKULARNI MEDICINI

Boštjan Leskovar, Veronika Grilj, Tjaša Furlan

Interni oddelek, Splošna bolnišnica Trbovlje

POVZETEK

CorMatrix je brezcelični zunajcelični matriks, ki deluje kot ogrodje, v katerega se vraščajo celice iz sosednjih tkiv ter oblikujejo novo tkivo. Ob tem CorMatrix sčasoma propade in ostane le novonastalo avtologno tkivo. Uporablja se predvsem v srčni kirurgiji, v zadnjih letih pa vstopa tudi na področje žilne kirurgije. Na osnovi naših izkušenj ugotavljamo, da je uporaba CorMatrixa za konstrukcijo in rekonstrukcijo arteriovenskih fistul varna metoda z majhnim deležem perioperativnih okužb, ki zagotavlja učinkovit žilni pristop že 8 tednov po konstrukciji, reševanje morebitnih zapletov na žilnem pristopu (zožitve, tromboze) pa je možno tako angioplastično kot kirurško. Pred širšo uporabo v žilni kirurgiji in kirurgiji žilnih pristopov za hemodializo bo treba poleg obstoječe oblike CorMatrix lističev zagotoviti tudi različne dimenzije tubularnih vsadkov (graftov).

Ključne besede: CorMatrix, arteriovenska fistula, neointimalna hiperplazija

UVOD

Osnova za zagotavljanje učinkovite hemodialize je dobro delujoč žilni pristop, ki je za bolnika na nadomestnem zdravljenju s hemodializo vez z življenjem (1). Med žilnimi pristopi je zlati standard nativna arteriovenska fistula (AVF) (1). Kadar konstrukcija avtologne AVF ni možna, se lahko za žilni pristop uporabijo arteriovenski vsadki (AVG). Kadar AVG uporabljamo kot površino za zbadanje, morajo biti ti primerni za ponavljajoče se zbadanje z dializnimi iglami. Trenutno je za konstrukcijo AVG najbolj razširjena uporaba žilne proteze iz politetrafluoroetilena (ePTFE) (2). Umetni material sčasoma degenerira, kar vodi v zožitve oz. psevdoanevrizme, obenem pa predstavlja tujek in s tem trajen možen vir okužbe, zato se v zadnjih letih vse bolj usmerjamo v uporabo avtoloških tkiv in bioloških materialov (2). Med potencialnimi biološkimi materiali za konstrukcijo in rekonstrukcijo je tudi CorMatrix (CorMatrix[®] Cardiovascular, Inc., Roswell, GA, USA). CorMatrix je brezcelični zunajcelični matriks, ki deluje kot biološko ogrodje za naselitev celic iz okolnih tkiv in tvorbo novega avtološkega tkiva. Sestavljen je iz decelulirane submukoze prašičjega tankega črevesja, ki predstavlja ogrodje, na katerega so nanešeni kolagen, glikoproteini, proteoglikani, mucin, elastična vlakna in rastni faktorji

(3). Omenjene sestavine spodbujajo celice okolnih tkiv, ki se vanj vraščajo in tvorijo novo tkivo, pa tudi migracijo in diferenciacijo matičnih celic. CorMatrix pospešuje tvorbo kolagena, kar vodi v tvorbo čvrste in trajne podpore novemu tkivu, spodbuja pa tudi nastanek novih kapilar ter endotelizacijo (4). Sočasno z nastankom novega avtolognega tkiva, vključno s tvorbo medceličnega skeleta, se CorMatrix razgrajuje; v prvem mesecu se ga razgradi 60 %, po treh mesecih pa je razgradnja skoraj popolna (3). Sčasoma se torej novonastalo tkivo histološko ne razlikuje od okolnega tkiva (5). CorMatrix sicer ni povsem imunološko nereaktiven; v proces njegove encimske razgradnje se namreč vključujejo provnetni (M1) in protivnetni (M2) monociti (3). Zdi se, da so zadnji – vključno z njihovimi glavnimi mediatorji (interlevkin 10, transformirajoči *rastni faktor* beta – TGFβ) – pomembnejši, saj omogočajo tako migracijo kot tudi diferenciacijo matičnih celic iz kostnega mozga, ne le brazgotinjenje, kot je običajno pri primarno provnetnih procesih (3). CorMatrix se uporablja predvsem v srčni kirurgiji za popravo srčnih zaklopk, popravo okvar medpreddvornega in medprekatnega pretina, rekonstrukcijo osrčnika, bulbusa aorte, desnega preddvora in zgornje votle vene (6, 7), uporaba v žilni kirurgiji pa še ni tako razširjena. Na področju kirurgije žilnih pristopov za hemodializo je opisanih le nekaj primerov uporabe CorMatrixa za rekonstrukcijo anevrizem AVF in zmanjšanje neointimalne hiperplazije odtočne vene (2,8). CorMatrix predstavlja še neizkoriščen potencial na področju žilne

kirurgije, zato smo v našem centru opravili pilotno raziskavo uporabe CorMatrixa za različne (re)konstruktivne posege na AVF.

METODE

Za oceno uporabnosti CorMatrixa pri različnih posegih na AVF smo v pilotno raziskavo vključili bolnike na nadomestnem zdravljenju s hemodializo, pri katerih smo ugotavljali trombozo žilnega pristopa, bolnike z visokopretočno AVF ter bolnike, pri katerih konstrukcija avtologne AVF ni bila možna in je bila predvidena konstrukcija z AVG. Vsi bolniki so bili kandidati za transplantacijo ledvice, saj je pri njih uporaba umetnega materiala še manj zaželena kot pri bolnikih na trajnem nadomestnem zdravljenju s hemodializo. Izključitveni kriteriji so bili starost pod 18 let, nosečnost in srčno popuščanje z iztisnim deležem levega prekata $\leq 35\%$ (kar je tudi sicer kontraindikacija za konstrukcijo AVF/AVG).

Operativna tehnika

Pri vseh bolnikih smo pred posegom opravili ultrazvočni pregled žilja rok. Pred operativnim posegom so prejeli standardno antibiotično zaščito. Vsi posegi so bili zaradi dolgotrajne priprave CorMatrixa opravljeni v splošni anesteziji ali regionalnem bloku. Natančno dimenzijo predvidenega vsadka CorMatrix smo namreč lahko določili šele po kirurški pripravi žilja. CorMatrix smo zašili v tubularni vsadek zahtevanih dimenzij s 7-0 polipropilenskim šivom šele med posegom,

saj smo tako lahko pripravili vsadek želenih dimenzij in zmanjšali možnost kolonizacije CorMatrixa. Pred šivanjem smo CorMatrix namočili v fiziološko raztopino, s čimer smo preprečili pomembno puščanje krvi ob šivih, ki ga po naših izkušnjah pogosto opažamo v primeru šivanja suhega materiala. Uporabili smo ga kot povezovalni vsadek na venskem segmentu AVF (t. i. »bridge graft«), kot arterijski dovod AVF (PAI – *proximalisation of arterial inflow* in RUDI – *revision using distal inflow*), kot redukcijski segment pri visokopretočni AVF in za popolno konstrukcijo AVF namesto klasičnega vsadka ePTFE. Arterijske anastomoze s CorMatrixom smo zašili konec s stranjo ali konec s koncem arterije, venske pa vedno klasično konec s koncem vene.

Spremljanje bolnikov

Delovanje AVF smo spremljali klinično in s celotnim morfološkim ultrazvočnim pregledom. Ultrazvočni pregled smo opravili pred odpustom, mesec dni po odpustu in nato vsaka dva meseca. Pri bolnikih z ugotovljeno zožitvijo žilnega pristopa smo opravili ultrazvočno vodeno perkutano transluminalno angioplastiko (PTA) z navadnim oz. z balonom, prevlečenim z zdravilom (*drug coated balloon* – DCB). Pri bolnikih s ponavljajočo se zožitvijo smo vstavili žilno opornico. Indikacija za elektivno PTA je bila hemodinamsko pomembna zožitev native vene ali CorMatrixa s trombozo žilnega pristopa ali brez nje. Zožitev smo definirali kot zožanje lumna žile za več kot 50 % ali

zožanje lumna na premer, ki je bil manjši od premera hranilne arterije ali premera arteriovenske anastomoze, če smo ob tem sočasno opazili 2,5-kratni porast največje sistolne hitrosti in/ali spremembo oblike signala pretoka na pulznem doplerju na mestu zožitve. Za angioplastiko zožitve smo se odločili, če je bil pretok v brahialni arteriji nezadosten za izvedbo učinkovite hemodialize in kadar smo ocenili, da gre za grozečo trombozo AVF zaradi hemodinamsko pomembne zožitve. Vse periferne angioplastike smo opravili pod ultrazvočno kontrolo (kot običajno v našem centru), angioplastike centralnih ven pa s pomočjo fluoroskopije. Pri bolnikih s trombozo AVF smo opravili perkutano ultrazvočno vodeno trombendarteriektomijo ali kirurško trombendarteriektomijo s Fogartyjevim katetrom.

REZULTATI

V pilotno raziskavo smo vključili šest bolnikov, med katerimi je bilo 67 % moških, povprečna starost bolnikov pa je bila $49,7 \pm 11,1$ leta.

Trenutno dostopna oblika CorMatrixa so lističi različnih dimenzij (šestslojni 2 x 10 cm in štirislojni 4 x 7 cm ter 7 x 10 cm), iz katerih smo s kontinuiranim šivom zašili tubularni vsadek različnih dimenzij. Po posegu nismo opazili otekanja okončine ali okužbe v operativnem področju. CorMatrix smo varno zbadli 8–10 tednov po konstrukciji, nato pa redno trikrat tedensko pri treh izmed šestih bolnikov. Dva bolnika sta po začetnem rednem zbadanju uspešno prestala presaditev

ledvice, pri enem bolniku pa zbadanje CorMatrixa ni bilo predvideno, saj je bil uporabljen kot redukcijski segment visokopretočne AVF. Vse AVF so delovale po srednjem opazovalnem času 12,5 meseca (razpon 6–26 mesecev) s srednjim pretokom na brahialni arteriji 1450 ml/min (razpon 700–1700 ml/min). Redukcija visokopretočne AVF je bila uspešna pri obeh bolnikih z zmanjšanjem pretoka na brahialni arteriji, in sicer z 2500–3000 ml/min na 1100–1400 ml/min. Primarna prehodnost AVF (delovanje AVF brez dodatnega posega) je bila mesec dni po operaciji 83%, čez štiri mesece 50% in čez sedem mesecev 17%. Sekundarna prehodnost (delovanje AVF ob dodatnem posegu) je bila 100% v celotnem opazovalnem obdobju. Ocenjena primarna prehodnost AVF (Kaplan-Meier) je bila $5,3 \pm 1,6$ meseca. Trombozo AVF smo ugotovili pri štirih bolnikih (67 %), pri enem je šlo za ponavljajoče se tromboze, ker smo uporabili (pre)ozek CorMatrix vsadek (primerljivih dimenzij z vsadkom ePTFE). Glavna razloga za trombozo sta bila relativna perianastomotična zožitev na venskem delu vsadka CorMatrix v povezavi z interdializno hipotenzijo in zožitev loka cefalične vene, v enem primeru pa trombembolizem brahialne arterije s posledično trombozo brahialne arterije in tudi AVF. Trombendarieriektomija je bila uspešna v 87,5 % primerov, neuspešna pa pri bolniku, pri katerem je do tromboze prišlo v prvem mesecu po rekonstrukciji s CorMatrixom, ko razgradnja CorMatrixa še ni bila popolna, zaradi česar je bila žilna stena zelo mehka in ranljiva. Zaradi neuspešne kirurške trombendarieriektomije smo opravili rekonstrukcijo z odstranitvijo

obstoječega vsadka CorMatrix in vstavitvijo novega krajšega vsadka CorMatrix. Pri bolniku s trombembolijo v brahialno arterijo smo posledično trombozo AVF uspešno zdravili z lokalno trombolizo. PTA smo opravili pri petih bolnikih, povprečno število angioplastičnih posegov na bolnika je bilo 2,2 v celotnem opazovalnem obdobju. Velik delež PTA pripisujemo dejstvu, da smo vsako trombendarteriektomijo zaključili z angioplastiko venske anastomoze za razrešitev vzroka tromboze. Večino angioplastik smo opravili pri bolniku s ponavljajočimi se trombozami zaradi ozkega vsadka CorMatrix. Pri omenjenem bolniku smo vstavili tudi dve venski žilni opornici, prvo zaradi refraktarne zožitve, drugo pa zaradi delne disekcije CorMatrixa ob agresivni angioplastiki rezistentne zožitve. Najpogostejši vzrok za PTA je bila perianastomotična zožitev fistulne odvodne vene (75 %), zožitev v žilni opornici (17 %) ter zožitev loka cefalične vene (8 %). PTA z navadnim balonom oz. PTA z DCB je bila uspešna in učinkovita v vseh primerih. Bolniki, pri katerih smo za konstrukcijo tubularnega vsadka uporabili CorMatrix lističe iz štirih plasti, so potrebovali manjše število PTA kot bolniki s tubularnim vsadkom iz šestplastnega vsadka CorMatrix, najbolj pa je na število PTA vplival premer tubularnega vsadka, saj je bila pojavnost tromboz manjša, kadar smo uporabili tubularni vsadek premera 8 mm in ne 6 mm.

RAZPRAVA

Kadar pri bolnikih na nadomestnem zdravljenju s hemodializo ni možna (re)konstrukcija nativne AVF zaradi slabih anatomskega razmer, je za izvedbo učinkovite hemodialize potreben dobro delujoč AVG. Najprimernejši material za AVG bi bilo avtologno, imunološko inertno tkivo z minimalno neointimalno hiperplazijo in možnostjo učinkovitega perkutanega in kirurškega zdravljenja zožitev ter tromboz. Materiala, ki bi brez zadržkov ustrezal vsem zahtevam, na tržišču še ni. Trenutno se za konstrukcijo AVG najpogosteje uporablja vsadek ePTFE kljub razmeroma velikemu deležu okužb vsadka in prisotnosti neointimalne hiperplazije, velikemu deležu nastanka seroma okrog vsadka in suboptimalnim rezultatom primarne prehodnosti AVG (9).

CorMatrix je brezcelični zunajcelični matriks, pridobljen iz submukoze prašičjega tankega črevesa, ki omogoča naselitev bolniku lastnih celic in oblikovanje novega avtolognega tkiva (5). Predklinične raziskave so pokazale obetavne rezultate z blagim do zmernim bragotinjenjem, nizkim deležem okužb in dobro remodelacijo vsadka CorMatrix (10), ki omogoča diferenciacijo celic.

Delež okužb vsadka je značilno manjši pri CorMatrixu v primerjavi z vsadkom ePTFE (3). Pri naših bolnikih v celotnem opazovalnem obdobju nismo beležili okužb CorMatrixa. Študija na prašičjih modelih (11), kjer so primerjali z bakterijami inokuliran CorMatrix in ePTFE vsadek v položaju skupne iliakalne arterije, je pokazala izrazito boljše

rezultate pri uporabi vsadka CorMatrix. Šest tednov po implantaciji so oba vsadka odstranili ter ju histološko in mikrobiološko analizirali. Pri CorMatrix so ugotavljali dobro preoblikovanje vsadka v avtologno tkivo ter negativna bakterijska gojišča, iz vzorca vsadka ePTFE pa so v vseh primerih porasle številne bakterijske kolonije. Dodatne raziskave so pokazale antibakterijsko aktivnost nizkomolekularnih peptidov v CorMatrixu, ki ščitijo pred razrastom bakterij (3, 10).

Otekanje operirane okončine in pojav seroma okrog vsadka sta pogosta zapleta uporabe vsadka ePTFE (3), podobnih zapletov pri naših bolnikih nismo opažali.

Primarna prehodnost AVG z vsadkom ePTFE je izrazito manjša kot primarna prehodnost native AVF. Opisujejo, da je primarna prehodnost vsadka ePTFE v prvih 12 mesecih 28 %, sekundarna pa 55–59 % (12). Slabša primarna prehodnost pri naših bolnikih (17 % v prvih 7 mesecih) je posledica pomanjkanja izkušenj z materialom in uporabe preozkega vsadka za konstrukcijo celotnega AVG, saj je bila izrazita zadebelitev žilne stene v smeri adventicije in lumna klinično pomembna, česar ne opažamo pri vstavitvi ePTFE žilnih protez. Sekundarna prehodnost CorMatrixa je bila v opazovanem obdobju 100%. Najpogostejši zaplet AVG z vsadkom ePTFE je perianastomotična zožitev odvodne fistulne vene zaradi neointimalne hiperplazije (8). Delež perianastomotičnih zožitev CorMatrixa v naši pilotni študiji je bil velik, vendar je bila PTA učinkovitejša kot pri vsadkih ePTFE z manjšim tveganjem za ponovno zožitev. Delež

perianastomotičnih zožitev je bil manjši, kadar smo za konstrukcijo uporabili širši, štirislojni (namesto šestslojnega) vsadek CorMatrix. Rezultati nedavnih kliničnih študij nakazujejo, da vnetna reakcija na vsadku CorMatrix sproži nastanek neointimalne hiperplazije in posledične zožitve vsadka (13–15). Za natančnejšo pojasnitev omenjenih procesov so potrebne nadaljnje klinične študije (in ne le analize primerov oz. pilotne raziskave).

Po naših izkušnjah lahko CorMatrix varno in učinkovito uporabimo pri vseh standardnih kirurških postopkih v kirurgiji žilnih pristopov za hemodializo, in sicer kot povezovalni vsadek, uporovni segment pri visokopretočnih AVF, kot dovodni segment arterijske krvi iz proksimalnih in distalnih segmentov ter tudi za popolno konstrukcijo AVG brez pomembnih periproceduralnih zapletov ali okužb. Velik delež zožitev in tromboz, ki je posledica pomanjkanja izkušenj z materialom in zmerne neointimalne hiperplazije, lahko zmanjšamo z uporabo širših tubularnih vsadkov. Zožitev na vsadku CorMatrix je zlahka rešljiva z angioplastičnim posegom z majhno stopnjo ponovne zožitve. Za rutinsko uporabo v kirurgiji žilnih pristopov so potrebne dodatne randomizirane študije z večjim številom vključenih bolnikov.

Uporaba CorMatrixa na drugih področjih kardiovaskularne medicine

CorMatrix že več let uspešno uporabljajo v srčni kirurgiji na področju rekonstrukcije srčnih zaklopk (11,16) in prirojenih srčnih boleznih (17).

Na področju žilne kirurgije poročajo predvsem o rezultatih majhnih pilotnih raziskav.

Dobrilovic in sodelavci (5) so CorMatrix uporabili kot arterijsko krpo pri plastikah stegenskih arterij bolnikov s periferno arterijsko boleznijo in kratko klavdikacijsko razdaljo. V raziskavo so vključili sedem bolnikov, pri dveh so ugotavljali rupturo krpe (11. in 19. pooperativni dan), pri enem pa psevdoanevrizmo. Ob reviziji so odstranili CorMatrix ter opravili histološko preiskavo, kjer so ugotovili nezadostno kolagenizacijo mladega tkiva. Bolnike so sledili 56 mesecev, poznih zapletov pa niso ugotavljali. Kot glavno pomanjkljivost so navedli počasen razvoj novega tkiva ter prehitro razgradnjo CorMatrixa.

Fallon in sodelavci (10) so na ovcah uporabili CorMatrix za rekonstrukcijo karotidne arterije. Po 30 dneh so ugotavljali blago zožitev na mestu anastomoze, psevdoanevrizem niso ugotavljali.

Ali in sodelavci (4) opisujejo uporabo CorMatrixa pri zdravljenju sindroma zgornje votle vene. CorMatrix so uporabili kot tubularni vsadek, za zmanjšanje perianastomotične neointimalne hiperplazije in posledične zožitve žile pa so v področje anastomoze vstavili samoekspanzivno žilno opornico. Opisani pristop so opravili pri petih bolnikih, pri katerih v času sledenja (16 mesecev) niso ugotavljali zožitve ali tromboze, prav tako bolniki niso potrebovali ponovnih intervencij.

ZAKLJUČEK

CorMatrix predstavlja biorazgradljivo ogrodje za razvoj novega avtolognega tkiva. Njegova prednost je izrazitejša imunološka inertnost v primerjavi z ePTFE. Trenutno na področju žilne kirurgije obstajajo le pilotne raziskave in opisi primerov z majhnim vzorcem bolnikov, vendar večinoma prikazujejo obetajoče rezultate z možnostjo dodatnih izboljšav.

CorMatrix v trenutno dostopni obliki (lističi različnih dimenzij) zaradi dolgotrajnega intraoperativnega šivanja tubularne oblike CorMatrixa, ki izdatno podaljša čas operacije in bistveno poveča možnost krvavitve iz šivne linije, še ni primeren za rutinsko uporabo namesto avtolognih tkiv ali sintetičnih vsadkov. Za rutinsko uporabo bi bili potrebni predpripravljeni tubularni vsadki različnih dimenzij, glede na rezultate naše pilotne študije predvidoma z 1–2 mm širšim premerom, kot ga uporabljamo pri vstavitvah vsadkov ePTFE za isti namen.

Kljub omejitvam smo z našo pilotno raziskavo dokazali uporabnost CorMatrixa za vse vrste klasičnih kirurških operativnih posegov na žilnih pristopih za hemodializo, ki ne kaže na inferiornost v primerjavi z ePTFE, tako glede na vrsto izbranega posega kot tudi glede pooperativnih zapletov in okužb oz. uporabnosti za hemodializno zdravljenje.

LITERATURA

1. National kidney foundation. KDOQI clinical practise guidelines and clinical practice recommendations for 2006 updates: hemodialysis adequacy, peritoneal dialysis adequacy and vascular access. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48 (1): 133-42.
2. Yang B, Kilari S, Brahmabhatt A, McCall DL, Torres EN, Leof EB, et al. CorMatrix Wrapped around the adventitia of the arteriovenous fistula outflow vein attenuates venous neointimal hyperplasia. *Scientific Reports.* 2017; 30 (7): 1-7.
3. Mosala Nezhad Z, Poncele A, de Kerchove L, Gianello P, Fervaille C, El Khoury G. Small intestinal submucosa extracellular matrix (CorMatrix) in cardiovascular surgery: a systematic review. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016; 22 (6): 839-50.
4. Ali JM, Dunning J. Stented CorMatrix conduit to bypass benign superior vena caval obstruction. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018; 53 (2): 472-4.
5. Dobrilovic N, Soukas P, Sadiq I, Goldstein L, Raman J. Early complications of biologic extracellular matrix patch after use for femoral artery repair. *J Vasc Surg.* 2017; 65 (3): 705-10.
6. Brinster DR, Patel JA. The use of CorMatrix extracellular matrix for aortic root enlargement, *J Cardiothorac Surg.* 2014; 9: 178.
7. Szezeklik M, Gupta P, Amersey R, Lall KS. Reconstruction of the right atrium and superior vena cava with extracellular matrix. *J Card Surg.* 2015; 30 (4): 351–4.
8. DuBose JJ, Fortuna GR, Charlton-Ouw KM, Saqub N, Miller CC, Estrera A, et al. Utility of a tubularized extracellular matrix as an alternative conduit for arteriovenous fistula aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2016; 63 (2): 446–52.

9. Berardinelli L. Grafts and graft materials as vascular substitutes for haemodialysis acces construction. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006; 32 (2): 203–11.
10. Fallon A, Goodchild T, Wang R, Matheny RG. Remodeling of extracellular matrix patch used for carotid artery repair. *J Surg Res.* 2012; 175 (1): 25–34.
11. Mosala Nezhad Z, Poncelet A, de Kerchove L, Fervaille C, Banse X, Bollen X, et al. CorMatrix valved conduit in a porcine model: long-term remodeling and biomechanical characterization. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017; 24 (1): 90–8.
12. Gibson KD, Gillen DL, Caps MT, Kohler TR, Sherrard DJ, Stehman-Breen CO. Vascular access survival and incidence of revisions: a comparison of prosthetic grafts, simple autogenous fistulas, and venous transposition fistulas from the United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Study. *J Vasc Surg.* 2001; 34 (4): 694–700.
13. Rosario-Quinones F, Magid MS, Yau J, Pawale A, Nguyen K. Tissue reaction to porcine intestinal submucosa (CorMatrix) implants in pediatric cardiac patients: a single-center experience. *Ann Thorac Surg.* 2015; 99 (4): 1373–7.
14. Woo JS, Fishbein MC, Reetsen B. Histologic examination of decellularized porcine intestinal submucosa extracellular matrix (CorMatrix) in pediatric congenital heart surgery. *Cardiovasc Pathol.* 2016; 25 (1): 12–7.
15. Chartrand CC, Saro-Servando EV, Vobecky JS. Long-term results of surgical valvuloplasty for congenital valvular aortic stenosis in children. *Ann Thorac Surg.* 1999; 68 (4): 1356–9.
16. Hibino N, McConnell P, Shinoka T, Malik M, Galantowicz M. Preliminary experience in the use of an extracellular matrix (CorMatrix) as a tube graft: word of caution. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2015; 27 (3): 288–95.

17. Quarti A, Nardone S, Colaneri M, Santoro G, Pozzi M. Preliminary experience in use of an extracellular matrix to repair congenital heart diseases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015; 13 (6): 569–72.

PERKUTANA TRANSLUMINALNA ANGIOPLASTIKA NATIVNIH HEMODIALIZNIH ARTERIOVENSKIH FISTUL Z BALONOM, PREKRITIM S PAKLITAKSELOM

Jernej Lučev

Oddelek za radiologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

POVZETEK

Namen naše raziskave je bil oceniti učinek perkutane transluminalne angioplastike hemodializnih arteriovenskih fistul z uporabo balonov, prekritih s paklitakselom (t.i. *drug-coated* baloni), in predhodno pripravo zožitve arteriovenske fistule z navadnim balonskim katetrom. V raziskovalni skupini smo z »*drug-coated*« baloni zdravili 31 bolnikov (16 moških, povprečna starost 62,8 +/- 17,2 leta) s hemodinamsko pomembno zožitvijo v predelu hemodializne arteriovenske fistule. Rezultate smo primerjali s kontrolno skupino (31 bolnikov, 15 moških, povprečna starost 67,0 +/- 8,44 leta), pri katerih je bil poseg opravljen samo z navadnim balonskim katetrom. Primarna prehodnost v raziskovalni skupini je bila bistveno daljša po 6 (90,3 % proti 61,3 %, $p = 0,016$), 12 (77,4 % proti 29 %, $p < 0,001$) in 24 mesecih (45,2 % proti 16,1 %, $p = 0,026$) opazovanja. Tudi Kaplan-Meierjeva krivulja

preživetja je pokazala pomembno razliko (534,2 proti 315,7 dni, $p < 0,001$). V sekundarni in primarni asistirani prehodnosti tarčne lezije nismo opazili statistično značilnih razlik. Perkutana transluminalna angioplastika z uporabo balonov, prekritih s paklitakselom, v prvih 24 mesecih podaljša primarno prehodnost tarčne lezije in zmanjša število posegov, potrebnih za ohranjanje sekundarne prehodnosti.

Ključne besede: priprava zožitve, hemodializna fistula, perkutana transluminalna angioplastika, z zdravilom prevlečen balon

UVOD

Kronična ledvična odpoved (KLO) pomembno vpliva na obolevnost in preživetje bolnikov (1). V Sloveniji je bilo leta 2013 65 % bolnikov na nadomestnem zdravljenju KLO s hemodializo, 2,5 % bolnikov na nadomestnem zdravljenju KLO s peritonealno dializo, 32,5 % bolnikov pa je imelo delujočo presajeno ledvico (2). Eden izmed najpogostejših vzrokov hospitalizacij hemodializnih bolnikov na nadomestnem hemodializnem zdravljenju je disfunkcija hemodializnega pristopa (3). Verjetnost, da bo prišlo do odpovedi žilnega pristopa v 3–7 letih, je kar 50 % (3,4). Vsaka hemodializa in druga žilna manipulacija povzroča poškodbo endotelnih in gladkomišičnih celic, kar vodi v neointimalno hiperplazijo (NIH), ta pa v zožitev hemodializnega pristopa (1). Zožitev nativnih hemodializnih arteriovenskih fistul (NDIAVF) vodi v

trombozo, ki predstavlja najpogostejši vzrok odpovedi žilnega dostopa (5).

V zadnjih 15. letih je uveljavljena metoda zdravljenja zožitev NDIAVF postala perkutana transluminalna angioplastika z navadnim balonskim katetrom (PB PTA) (1). Njena slabost so ponovne zožitve, ki zahtevajo ponovitve PTA (6). Glavni vzrok za slabo dolgotrajno prehodnost NDIAVF po posegu je NIH (7). Kot trenutno najbolj obetavna metoda za podaljšanje prehodnosti NDIAVF se je izkazala lokalna aplikacija zdravila (3), in sicer paklitaksela, ki se je izkazal kot uspešen zaviralec NIH. Prve objavljene raziskave so pokazale superiornost PTA z »*drug-coated*« baloni (DCB) na NDIAVF v primerjavi s PB PTA (8). V njih so DCB PTA opravljali brez priprave zožitve z navadnim balonskim katetrom do dosega angiografskega uspeha, vendar pa menimo, da je slednja smiselna. Pri pripravi zožitve (VP – *vessel preparation*) gre za preddilatacijo zožitve, pri kateri ciljno zožitev razširimo z balonskim katetrom brez nanešenega zdravila (PB), ki ima enak premer kot referenčna žila. Ko je dosežen hemodinamski uspeh, se DCB uporabi zgolj za nanos zdravila v žilno steno. Gre torej za VP DCB PTA (*»drug coated balloon angioplasty with plain balloon vessel preparation«*). Cilj naše raziskave je bila primerjava trajanja prehodnosti NDIAVF po PB PTA in VP DCB PTA. Za oceno časa prehodnosti smo spremljali PP in SP ter v primeru večkratnih intervencij PAP (1,9).

MATERIALI IN METODE

Izbor bolnikov

V raziskovalno skupino smo vključili 31 zaporednih bolnikov (16 moških; povprečna starost 62,8 +/- 17,2 leta) s KLO, ki so na nadomestnem zdravljenju s kronično hemodializo na Oddelku za dializo Klinike za interno medicino Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Maribor. Pri bolnikih smo na Oddelku za radiologijo UKC Maribor opravili VP DCB PTA hemodializne fistule zaradi hemodinamsko pomembne zožitve NDIAVF. Poseg smo opravili pri bolnikih, pri katerih so premajhni pretoki skozi NDIAVF ovirali hemodializo, in pri katerih sta predhodna ultrazvočna (UZ) preiskava ali fistulografija pokazali vsaj 50% zožitev premera NDIAVF glede na najbolj proksimalni del neanevrizmatsko razširjene fistulne vene. V primerjalno skupino smo vključili 31 zaporednih bolnikov, ki so imeli opravljeno PB PTA na Oddelku za radiologijo UKC Maribor med letoma 2006 in 2011 (15 moških; povprečna starost 67,03 +/- 8,44 leta). Določili smo 6-, 12- in 24-mesečni interval sledenja. Primerjali smo PP, PAP in SP tarčne lezije (TL) med obema skupinama. Raziskavo je odobrila Komisija za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravje (60/10/14).

Opis posega

DCB, uporabljeni v tej raziskavi, so bili IN.PACT balonski katetri (Medtronic, Minneapolis, ZDA), v katerih je dmerek paklitaksela 3,0

mg/mm² površine balona (1). Od standardnih PTA balonskih katetrov smo uporabili PB različnih proizvajalcev, ki dosegajo pritiske od 6 do 22 barov (Admiral Xtreme balonski kateter (Medtronic, Minneapolis, ZDA) in Reef HP balonski kateter (Medtronic, Minneapolis, ZDA)). Vsi posegi so bili opravljeni na zrelih NDIAVF (4). Pri vseh bolnikih smo punktirali fistulno veno s klasično Seldingerjevo tehniko z retrogradnim pristopom v lokalni anesteziji podkožja (2–3 ml 1 % lidokaina). Žilni pristop smo zavarovali z uvedbo 0,035-palčne trde vodilne žice (Terumo, Tokyo, Japonska) in s postavitvijo žilnega uvajala kalibra 6 Fr (french). Po opravljeni angiografiji smo aplicirali 2000–3000 IE nefrakcioniranega heparina (po žilnem uvajalu) in zožitev premostili z rutinsko uporabljenimi vodilnimi žicami in katetri. Premer visokotlačnega PB smo izbrali tako, da je bil enak premeru neanevrizmatsko razširjenega, najbolj proksimalnega dela fistulne vene. Dolžina PB je bila enaka dolžini zožitve. Vse zožitve smo najprej razširili z visokotlačnimi PB. Po dosegu angiografskega uspeha (definiranega kot < 30 % rezidualna zožitev) smo v PB PTA skupini poseg zaključili, v VP DEB PTA skupini pa smo uporabili še DCB za nanos paklitaksela v žilno steno. Premer DCB je bil za 1 mm večji od predhodno uporabljenega PB, kar je zagotovilo dober stik balona z žilno steno, DCB pa je bil tudi za 1 cm daljši kot predhodno uporabljeni PB, s čimer smo zmanjšali nevarnost, da bi zgrešili ciljno področje (10). V skladu s protokolom je bilo trajanje inflacije DCB vsaj 3 minute, balon smo napihnili do priporočenega nominalnega pritiska (11). Ko smo

poseg zaključili, smo opravili kontrolno fistulografijo za oceno uspešnosti posega in za izključitev morebitnih zapletov. Vsem bolnikom smo predpisali dnevno protitrombotično terapijo s klopidoogrelom (75 mg na dan, 3 mesece) in acetilsalicilno kislino (100 mg na dan, doživljenjsko).

Sledenje bolnikov

Pri vseh bolnikih smo dan po posegu opravili kontrolni doplaski UZ. Kasneje smo pri bolnikih klinično spremljali dinamični venski pritisk in hitrosti pretokov med rednimi hemodializami. Če smo ugotovili poslabšanje omenjenih parametrov, smo opravili kontrolni doplaski UZ. V kolikor smo med UZ-preiskavo postavili sum na hemodinamsko pomembno restenozo, smo opravili kontrolno angiografijo in reintervencijo.

Statistična analiza

Osnovne demografske in klinične parametre bolnikov smo predstavili tabelarno. Za opisne nominalne (oz. kategorične) spremenljivke smo predstavili frekvence in odstotke. Pri številskih (oz. numeričnih) spremenljivkah so v primeru normalne porazdelitve podatkov prikazani centralna tendenca in variabilnost, aritmetična sredina, standardna deviacija ter minimum in maksimum. V primeru nesimetrične porazdelitve podatkov so prikazani mediana, interkvartilni razmik (med 25. in 75. percentilom) ter minimum in maksimum. Za številске

spremenljivke na intervalnem nivoju, ki so normalno porazdeljene (npr. starost), smo uporabili t-test neodvisnih vzorcev. Za spremenljivke, ki niso normalno (v naši raziskavi npr. dolžina zožitve, starost fistule) porazdeljene, smo uporabili Wilcoxonov test z vsoto rangov oziroma t. i. Mann-Whitney U-test. Za nominalne spremenljivke (npr. kajenje, arterijska hipertenzija, diabetes, hiperlipidemija, tip fistule, prehodnosti po določenem časovnem obdobju) smo uporabili hi-kvadrat test oziroma Fisherjev natančni test za preizkus hipoteze neodvisnosti, ki nam pove, ali obstaja statistično pomembna soodvisnost med dvema spremenljivkama. Primerjava primarne in sekundarne prehodnosti je bila izvedena s preizkušanjem ničelne hipoteze, da so časi prehodnosti pri obeh posegih enaki. Analiza časa prehodnosti hemodializne fistule je bila narejena po Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja. Kaplan-Meierjeve krivulje smo primerjali z uporabo log-rank (Mantel-Cox) testa, ob tem smo navedli HR in 95% CI. Naše rezultate primerjamo z objavljeno literaturo. Prag statistične značilnosti smo določili pri $p > 0,05$. Statistično analizo smo naredili s paketom IBM SPSS Statistics Software (Version 24) in MedCalc Software bvba (Version 18.5).

REZULTATI

V raziskavo je bilo vključenih 62 bolnikov, in sicer po 31 v raziskovalni in kontrolni skupini. Vsi bolniki so dosegli 6-mesečno obdobje sledenja. Po 12 mesecih opazovanja je v skupini VP DCB PTA 1 bolnik

umrl zaradi srčnega zastoja. Po 24 mesecih opazovanja so v skupini VP DCB PTA umrli še 3 bolniki (dva zaradi srčnega zastoja, eden zaradi limfoma). Dodatno je po 24 mesecih v skupini VP DCB PTA imel en bolnik opravljeno presaditev ledvice, en bolnik pa kirurško konstrukcijo nove NDIADF (zaradi tromboze predhodne). V skupini PB PTA so vsi bolniki dosegli 12-mesečno obdobje sledenja. V opazovanem obdobju 24 mesecev sta v skupini PB PTA umrla dva bolnika (oba zaradi srčnega zastoja). Dodatno sta v skupini PB PTA po 24 mesecih imela dva bolnika opravljeno kirurško konstrukcijo nove NDIADF (oba zaradi tromboze predhodne fistule). V pojavnosti smrtnosti nismo opazili statistično značilne razlike med skupinama. Menimo tudi, da zgoraj omenjeni dogodki niso posledica našega posega.

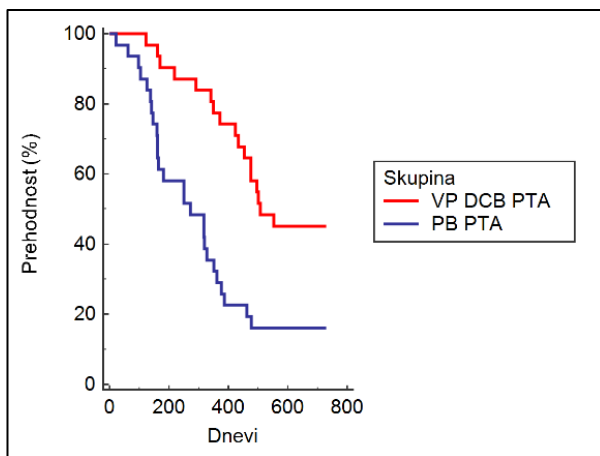
Pri demografskih podatkih nismo zaznali statistično značilnih razlik med skupinama PB PTA in VP DCB PTA. Opazili smo statistično značilno razliko v mediani starosti NDIADF. V skupini VP DCB PTA je bila mediana starosti fistule 255 (178–465) dni, v skupini PB PTA pa 609 (294–991) dni ($p = 0,01$). Pri preostalih lastnostih NDIADF nismo opazili statistično značilnih razlik med skupinama. V obeh je bil tehnični uspeh 100%.

Primerjali smo primarno prehodnost tarčne lezije v obeh skupinah in ugotovili, da je bila prehodnost v raziskovalni skupini glede na kontrolno skupino bistveno daljša po 6. (90,3 % proti 61,3 %, $p = 0,016$), 12 (77,4 % proti 29 %, $p < 0,001$) in 24 mesecih (45,2 % proti

16,1 %, $p = 0,026$) opazovanja. Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja je tudi pokazala pomembno razliko v primarni prehodnosti tarčne lezije med raziskovalno in kontrolno skupino (534,2 proti 315,7 dni, $p < 0,001$) (tabela 1, slika 1).

Tabela 1. PP TL v VP DCB PTA in PB PTA skupini po 6, 12 in 24 mesecih.

	VP DCB PTA (n=31)	PB PTA (n=31)	p
6 mesecev	28 (90,3 %)	19 (61,3 %)	0,016
12 mesecev	24 (77,4 %)	9 (29 %)	0,0004
24 mesecev	14 (45,2 %)	5 (16,1 %)	0,026



Slika 1. Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja primarne prehodnosti tarčne lezije (PP TL) za kontrolno (PB PTA) in raziskovalno (VP DCB PTA) skupino.

V sekundarni in primarni asistirani prehodnosti tarčne lezije nismo opazili statistično značilnih razlik (tabela 2 in tabela 3).

Tabela 2. SP TL v VP DCB PTA in PB PTA skupini po 6, 12 in 24 mesecih

	VP DCB PTA (n=31)	PB PTA (n=31)	p
6 mesecev	31 (100 %)	31 (100 %)	1
12 mesecev	30 (96,8 %)	31 (100 %)	1
24 mesecev	25 (80,6 %)	27 (87,1 %)	0,731

Tabela 3. Primerjava PAP TL po 6 in 12 mesecih

	VP DCB PTA (n=18)	PB PTA (n=40)	p
6 mesecev	11 (61 %)	26 (65 %)	0,771
12 mesecev	6 (33 %)	14 (35 %)	0,883

Tudi Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja ni pokazala statistično značilne razlike med skupinama (test log-rank, $p = 0,501$ pri SP in test log-rank, $p = 0,63$ pri PAP). Smo pa opazili, da je v času spremljanja je le 12 (38,7 %) bolnikov v skupini VP DCB PTA imelo opravljena dva ali več posega. V skupini PB PTA je bilo takšnih bolnikov 25 (80,6 %).

RAZPRAVA

Rezultati naše raziskave kažejo, da je VP DCB PTA obetavna oblika zdravljenja zožitev NDIADF, zlasti pri zmanjševanju števila potrebnih reintervencij. Rezultati skupine VP DCB PTA se ujemajo z rezultati, ki jih je objavil Patane s sod., kjer so prav tako uporabili pripravo zožitve (12). Priprava zožitve je nov pristop k znotrajžilnemu zdravljenju z DCB (13). Pri nekaterih DCB je bistvenega pomena čim krajši čas od uvedbe balona v telesno cirkulacijo do inflacije balona in čim manjša manipulacija balona pred inflacijo. Raziskave na živalskih modelih so pokazale, da se pri koronarnih intervencijah na poti do mesta

intervencije in nazaj izgubi 10 % zdravila (14). Scheller in sod. so prav tako na živalskih modelih dokazali, da se pri samem uvajanju balonskega katetra izgubi 6 % zdravila, slabih 80 % se ga izgubi ob napihovanju balona, le približno 16 % zdravila pa se prenese v žilno steno (15). Pri zožitvah NDIADF gre pogosto za trdovratne zožitve, ki jih je težko premostiti z balonskim katetrom. Mnenja smo, da dodatna manipulacija balonskega katetra in premostitev zožitve še dodatno zmanjšata koncentracijo zdravila na balonskem katetru, kar so pokazale tudi že predhodno objavljene raziskave (3,11,14,15). Hitrejši čas uvedbe in manjša manipulacija DCB zagotavljata večjo koncentracijo paklitaksela na balonu pred njegovo aplikacijo v žilno steno in posledično večjo koncentracijo v žilni steni po aplikaciji (14–16). Dodatno priprava zožitve povzroči razpoke v žilni steni in nastanek homogene površine, kar izboljša prenos paklitaksela v žilno steno (11,12). Ker naša raziskava ni vključevala kontrolne skupine, kjer bi se opravil DCB PTA brez priprave zožitve, smo naše rezultate primerjali z objavljeno literaturo. Prve raziskave vpliva paklitaksela na NIH pri NDIADF sta opravila Katsanos in Kitrou s sod. (1,8). V omenjenih raziskavah se je v primeru hemodinamskega neuspeha z DCB opravila še dodatna razširitev rezidualne zožitve s PB. PP TL po 1 letu je bila 35 % v skupini DCB PTA in 5 % v skupini PB PTA ($p = 0,001$). Mediana PP v skupini DCB PTA je bila po Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja 233,6 dneva, v skupini PB PTA pa 131,4 dneva ($p < 0,001$) (8). Podobno metodo in rezultate je predstavil tudi Lei s sod. (5). Katsanos

in Kitrou s sod. sta v svoji raziskavi uporabljala enake balonske katetre kot mi, Lei s sod. pa je v svoji raziskavi uporabljal DCB, ki so primerljivi z DCB, ki smo jih uporabljali tudi mi. Mnenja smo, da postdilatacija s PB, ki je potrebna, če pri DCB PTA ni dosežen hemodinamski uspeh, prav tako zmanjšuje koncentracijo paklitaksela na mestu aplikacije. Na ta način bi lahko morda razložili razliko med PP TL v naši raziskavi in rezultati, ki so jih objavili Katsanos in Kitrou s sod. ter Lei s sod.. Gre zgolj za domnevo, ker ni objavljenih raziskav, ki bi ugotovile vpliv manipulacije balonskega katetra na koncentracijo zdravila na njem, prav tako tudi ni objavljenih raziskav vpliva postdilatacije oz. kakršnekoli manipulacije žilne stene po aplikaciji zdravila z DCB na koncentracijo zdravila v žilni steni (16). Naši rezultati, ki se ujemajo z objavljenimi rezultati v literaturi, nakazujejo, da VP DCB PTA znatno podaljša PP TL v prvih 24. mesecih. Pri SP TL statistično značilnih razlik nismo opazili, kar lahko delno razložimo z relativno kratkim obdobjem sledenja. Prav tako med obema skupinama nismo opazili statistično značilne razlike v PAP TL.

OMEJITVE RAZISKAVE

Ena izmed glavnih omejitev naše raziskave je retrospektivno pridobivanje podatkov za skupino PB PTA, druga pa odsotnost DCB PTA kontrolne skupine. V času, ko smo začeli uporabljati DCB, smo skoraj takoj začeli izvajati VP DCB PTA. Zato smo rezultate lahko

primerjali le s PB PTA, ki smo jo v naši ustanovi izvajali v predhodnih letih. Smo pa lahko rezultate primerjali z objavljenimi podatki za DCB PTA. Pomembna omejitev naše raziskave je bila tudi statistično značilna razlika v mediani starosti NDIADF med skupinama. To bi lahko razložili z drugačno kirurško tehniko pri konstrukciji fistule, kar bi povzročilo razlike v hemodinamičnem stresu v območju anastomoze NDIADF. V obeh skupinah pa so bile NDIADF v skladu s trenutnimi smernicami zrele (4).

ZAKLJUČEK

VP DCB PTA je obetaven pristop h kliničnemu problemu disfunkcije NDIADF, zlasti pri podaljšanju PP TL. Zdi se, da priprava zožitve pomembno prispeva k temu učinku, saj zmanjša izgubo paklitaksela pri prehodu balona skozi lezijo in izboljša kontakt DCB z žilno steno, kar vodi k boljši absorpciji paklitaksela (9). Naši rezultati so skladni z objavljeno literaturo.

Komentar avtorja: Raziskava je opravljena v sklopu doktorske disertacije in je v celoti dostopna na naslovu:

<https://dk.um.si/IzpisGradiva.php?id=72802&lang=slv>.

Rezultati raziskave so bili objavljeni tudi v CVIR - Lucev J, Breznik S, Dinevski D, Ekart R, Ruprecht M. *Endovascular Treatment of*

Haemodialysis Arteriovenous Fistula with Drug-Coated Balloon Angioplasty: A Single-Centre Study. Cardiovascular and interventional radiology. 2018;41(6):882-9.

LITERATURA

1. Katsanos K, Karnabatidis D, Kitrou P, Spiliopoulos S, Christeas N, Siablis D. Paclitaxel-coated balloon angioplasty vs. plain balloon dilation for the treatment of failing dialysis access: 6-month interim results from a prospective randomized controlled trial. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists.* 2012; 19 (2): 263–72.
2. Buturovic-Ponikvar J, Gubensek J, Arnol M, Adamlje T, Ceglar Z, Damevska G, et al. Renal Replacement Therapy in Slovenia: Excerpts From 2013 Data. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy.* 2016; 20 (3): 223–8.
3. Roy-Chaudhury P, Sukhatme VP, Cheung AK. Hemodialysis vascular access dysfunction: a cellular and molecular viewpoint. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2006; 17 (4): 1112–27.
4. Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J, Mehrotra R, Rocco MV, Suri RS, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update. *American Journal of Kidney Diseases.* 66 (5): 884–930.
5. Schwab SJ, Harrington JT, Singh A, Roher R, Shohaib SA, Perrone RD, et al. Vascular access for hemodialysis. *Kidney international.* 1999; 55 (5): 2078–90.

6. Bittl JA. Catheter interventions for hemodialysis fistulas and grafts. *JACC Cardiovascular interventions*. 2010; 3 (1): 1–11.
7. Roy-Chaudhury P, Arend L, Zhang J, Krishnamoorthy M, Wang Y, Banerjee R, et al. Neointimal hyperplasia in early arteriovenous fistula failure. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2007; 50 (5): 782–90.
8. Kitrou PM, Katsanos K, Spiliopoulos S, Karnabatidis D, Siablis D. Drug-eluting versus plain balloon angioplasty for the treatment of failing dialysis access: final results and cost-effectiveness analysis from a prospective randomized controlled trial (NCT01174472). *European journal of radiology*. 2015; 84 (3): 418–23.
9. Bountouris I, Kristmundsson T, Dias N, Zdanowski Z, Malina M. Is Repeat PTA of a Failing Hemodialysis Fistula Durable? *International Journal of Vascular Medicine*. 2014; 2014: 6.
10. Tepe G, Laird J, Schneider P, Brodmann M, Krishnan P, Micari A, et al. Drug-coated balloon versus standard percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of superficial femoral and popliteal peripheral artery disease: 12-month results from the IN.PACT SFA randomized trial. *Circulation*. 2015; 131 (5): 495–502.
11. Kleber FX, Mathey DG, Rittger H, Scheller B. How to use the drug-eluting balloon: recommendations by the German consensus group. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2011; 7 Suppl K: K125–8.
12. Patane D, Giuffrida S, Morale W, L'Anfusa G, Puliatti D, Bisceglie P, et al. Drug-eluting balloon for the treatment of failing hemodialytic radiocephalic arteriovenous fistulas: our experience in the treatment of juxta-anastomotic stenoses. *J Vasc Access*. 2014; 15 (5): 338–43.

13. Herten M, Torsello GB, Schönefeld E, Stahlhoff S. Critical appraisal of paclitaxel balloon angioplasty for femoral–popliteal arterial disease. *Vascular Health and Risk Management*. 2016; 12: 341–56.
14. Speck U, Scheller B, Hamm B. Drug-coated balloons for restenosis prophylaxis. *RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2014; 186 (4): 348–58.
15. Scheller B, Speck U, Abramjuk C, Bernhardt U, Bohm M, Nickenig G. Paclitaxel balloon coating, a novel method for prevention and therapy of restenosis. *Circulation*. 2004; 110 (7): 810–4.
16. Cortese B, Bertoletti A. Paclitaxel coated balloons for coronary artery interventions: a comprehensive review of preclinical and clinical data. *International journal of cardiology*. 2012; 161 (1): 4–12.

VASKULARNE POŠKODBE SPODNJIH OKONČIN

**Radenko Koprivica, Dražen Popović, Luka Vodišek
Slemenjak**

*Odsek vaskularne kirurgije, Kirurški oddelek, Splošna bolnišnica
Murska Sobota*

Uvod

Poškodbe perifernih žil predstavljajo približno 80 % vseh žilnih poškodb. 10 % penetrantnih poškodb okončin vključuje tudi poškodbo arterij, za razliko od topih poškodb, pri katerih so arterije prizadete v 1–2 % primerov. V raziskavi smo analizirali poškodbe žil spodnjih okončin v dveh regijah, in sicer v slovenskem Prekmurju in srbskem Zlatiborskem okrožju, v katerih živi približno 450.000 prebivalcev.

Materiali in metode

Retrospektivno smo analizirali poškodbe 58 bolnikov v obdobju od 1. januarja 2008 do 31. decembra 2015, ki so utrpeli skupno 62 žilnih poškodb. Najpogostejši vzroki žilnih poškodb so bile prometne nezgode (32 %), strelno orožje (26 %) ter poškodbe, povzročene z nožem ali sekiro; redkeje je šlo za posledico tope poškodbe (10 %) ali iatrogeno povzročeno poškodbo (4 %).

Rezultati

Med poškodovanci je bilo 71 % moških in 29 % žensk. Povprečna starost poškodovancev je bila 49,6 leta (15–74). Najpogosteje so utrpeli poškodbo povrhnje stegenske arterije (39,4 %) in podkolenske arterije (31,6 %), redkeje pa ene od golenskih arterij (12 %), skupne stegenske arterije (9,2 %) in globoke stegenske arterije (6,5 %). 4,9 % preiskovancev je utrpelo poškodbe obeh nog. V 70 % primerov je šlo za izolirano poškodbo arterij, v 30 % pa je poškodba vključevala tako arterije kot tudi vene. Od spremljajočih poškodb so bile najpogostejše poškodbe kosti (39,2 %) in obsežne poškodbe mehkih tkiv (20 %), redkeje pa poškodbe živcev (7,9 %). Poškodbo glave, prsnega koša ali trebuha je sočasno utrpelo 6 % bolnikov.

Operiranih je bilo 97 % v analizo vključenih poškodovancev, pri katerih so kirurgi uporabili naslednje kirurške tehnike: lateralno šivanje arterije v 30 %, šivanje vene v 49 %, direktna terminoterminalna (TT) anastomoza arterije v 13,4 %, direktna TT anastomoza vene v 12,6 %. Rekonstrukcija arterije z uporabo žilnega vsadka je bila narejena pri 56,6 %; pri 72 % primerov so za presadek uporabili veno safeno magno, pri 28 % pa PTFE žilni vsadek. Pri rekonstrukciji ven so v 25 % primerov uporabili PTFE žilni vsadek, pri 13,4 % pa so se odločili za prešitje vene. Pri 5 bolnikih z obsežnimi poškodbami tkiva so najprej stabilizirali kostne poškodbe, nato pa opravili rekonstrukcijo žilja z intraluminalnim spojem. Umrli so 3 bolniki (5,2 %). Pri 4 bolnikih (6,9

%) je bila narejena primarna amputacija prizadete okončine, dodatno je kljub operaciji amputacijo potrebovalo še 5 bolnikov (8,6 %). Najpogostejše (v kar 83 % primerov) je v amputacijo vodila poškodba podkolenskega žilnega segmenta. Fasciotomija je bila narejena pri 74 % poškodovancev. Dejavniki tveganja za amputacijo so bili: pooperativna zapora vsadka, obsežne poškodbe okolnega tkiva , okužba tkiva in utesnitveni sindrom.

Zaključek

Pri bolnikih z žilno poškodbo je tveganje za amputacijo kljub rekonstrukcijskim posegom še vedno veliko. Vzrok obsežnejših tkivnih okvar in posledičnih amputacij okončin so bile v naši analizi predvsem poškodbe s strelnim orožjem, posebej tiste, povezane s poškodbo podkolenske arterije. Najpomembnejši dejavnik tveganja za izgubo okončine pa je bila neuspešna revaskularizacija zaradi zapore žilnega vsadka.

VZORČENJE NADLEDVIČNIH VEN PRI PRIMARNEM ALDOSTERONIZMU – 15 LET IZKUŠENJ V UKC LJUBLJANA

¹Milenko Stanković, ^{2,3}Tomaž Kocjan

¹*Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana*

²*Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni,
Univerzitetni klinični center Ljubljana*

³*Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

POVZETEK

Izhodišča: Vzorčenje nadledvičnih ven (VNV) je ključen del diagnostične obravnave primarnega aldosteronizma, ki omogoča ločevanje med enostransko in obojestransko boleznijo ter določa izbiro zdravljenja. Želeli smo pregledati uspešnost prvih 15 let VNV pri primarnem aldosteronizmu v naši ustanovi. Začetno obdobje smo primerjali z obdobjem po uvedbi usmerjenega radiologa v letu 2012.

Bolniki in metode: Retrospektivna presečna raziskava v slovenskem nacionalnem endokrinološkem referenčnem centru je vključila vse bolnike s primarnim aldosteronizmom, ki so imeli VNV od njegove uvedbe leta 2004 do konca 2018. VNV je bilo opravljeno sekvenčno med neprekinjenim spodbujanjem s Synacthenom. Ko je bilo razmerje

koncentracije kortizola med nadledvično veno in spodnjo votlo veno vsaj 5, smo VNV šteli za uspešno.

Rezultati: Pregledali smo podatke 235 bolnikov (168 moških in 67 žensk; starost 32–73, mediana 56 let; ITM 18–48, mediana 30,4 kg/m²). Povprečno število letno opravljenih postopkov VNV se je povečalo s 7 v obdobju med 2004–2011 na 29 v obdobju med 2012–2018 ($p < 0,001$). VNV je bilo treba ponoviti v 10 % primerov; uspešnih je bilo 77 % vseh postopkov in pri 86 % bolnikov. Delež bolnikov z uspešnim VNV (92 % med 2012–2018 proti 66 % med 2004–2011, $p < 0,001$) in uspešnih postopkov VNV (82 % proti 61 %, $p < 0,001$) je bil v zadnjem obdobju statistično značilno večji.

Zaključki: Število postopkov VNV v naši ustanovi in njihova uspešnost se je v zadnjem obdobju povečalo. Uvedba usmerjenega radiologa je razširila in izboljšala izvedbo VNV.

Ključne besede: angiografija, endokrine motnje, nadledvična žleza, sekundarna hipertenzija

UVOD

Primarni aldosteronizem (PA) je najpogostejša oblika sekundarne arterijske hipertenzije, ki jo ima približno 6 % bolnikov s hipertenzijo v ambulantah družinske medicine (1). Zaradi avtonomnega in prekomernega izločanja aldosterona iz ene ali obeh nadledvičnih žlez

imajo bolniki s PA nekajkrat večje srčnožilno tveganje kot bolniki s primerljivo esencialno hipertenzijo (2). Terapija izbora je enostranska laparoskopska adrenalektomija, ki normalizira ali zniža zvišan krvni tlak pri večini bolnikov z dokazano enostransko boleznijo (3,4). Dolgotrajno zdravljenje z antagonist mineralokortikoidnih receptorjev ni samo dražje in manj udobno, ampak ima tudi sicer morda slabši izid (3,5).

Ključni del diagnostične obravnave PA je torej, da zanesljivo ugotovimo, kateri bolniki imajo enostransko bolezen in so kandidati za kirurško zdravljenje. Prva diagnostična preiskava v ta namen je CT (ali MR) nadledvičnic (3). Zaradi naraščanja prevalence hormonsko neaktivnih incidentalomov nadledvičnic s staranjem CT pri večini bolnikov ne more zanesljivo ločiti med enostranskim in obojestranskim PA, zato lahko vodi do neustreznega zdravljenja (6). Edina izjema so redki bolniki, mlajši od 35 let, z zelo izraženim PA in jasnim adenomom v eni nadledvičnici (3,6,7).

Pri vseh ostalih bolnikih s PA je treba pred operacijo opraviti vzorčenje nadledvičnih ven (VNV), da jih ne bi napotili na nepotrebno ali celo neustrezno adrenalektomijo. Ta preiskava še vedno predstavlja zlati standard za dokaz enostranske bolezni, čeprav gre za invazivno, drago in tehnično zahtevno metodo, kjer kateterizacija obeh nadledvičnih ven uspe le v okrog 75 % primerov (3,8). Glavna ovira za uspeh je majhna in kratka desna nadledvična vena, ki se izteka direktno v spodnjo votlo

veno, medtem ko je vzorčenje iz leve nadledvične vene relativno enostavno. Če VNV izvede izkušen radiolog, je zapletov malo, in sicer med 0,2 in 0,9 %. Preiskavo rutinsko izvajajo le omejeno število referenčnih centrov (8,9).

Želeli smo pregledati uspešnost VNV pri PA v UKC Ljubljana v obdobju od leta 2004 do konca leta 2018. Začetno obdobje med 2004 in 2011 smo primerjali s kasnejšim obdobjem, ko je v letu 2012 preiskavo prevzel en sam, usmerjen interventni radiolog.

BOLNIKI IN METODE

Retrospektivna presečna raziskava v slovenskem nacionalnem endokrinološkem referenčnem centru v UKC Ljubljana je zajela vse bolnike s PA, ki so imeli VNV po njegovi uvedbi v letu 2004 do konca 2018. Diagnostika PA je bila opravljena v skladu z veljavnimi smernicami (3,10), kot smo opisali v eni od predhodnih objav (11).

Pred VNV so vsi bolniki razen enega imeli CT nadledvičnic. Slike si je ogledal tudi interventni radiolog zaradi ocene anatomije nadledvičnih ven, še zlasti na desni strani. VNV je bilo opravljeno zjutraj med neprekinjenim spodbujanjem s sintetičnim adrenokortikotropnim hormonom (ACTH; Synacthen).

Med lokalno anestezijo je bilo žilno uvajalo premera 5 Fr (Radiofocus Introducer II, Terumo, Japonska) vstavljeno v desno femoralno veno.

VNV je bilo izvedeno sekvenčno, tako da je bila desna nadledvična vena vedno kateterizirana in vzorčena prva z uporabo Mickelsonovega katetra premera 4 Fr (Cook Medical Inc., ZDA). Sledila je kateterizacija leve nadledvične vene z istim katetrom in vodilom za Progreatorov mikrokater premera 2.7 Fr (koaksialni tip s katetrom in vodilno žico; Terumo Interventional Systems, ZDA), ki je vstopil v skupno deblo spodnje frenične vene in leve nadledvične vene. Vzorec krvi je bil odvzet na stičišču teh dveh ven ali pa selektivno iz leve nadledvične vene nad stičiščem. Kasneje je bil mikrokater odstranjen, Mickelsonov kateter pa rahlo izvlečen za odvzem vzorca iz spodnje votle vene. V vseh primerih je bila uporabljena standardna vodilna žica premera 0.035 palca (J Tef Guidewire, Kimal, Velika Britanija). Vzorci krvi so bili odvzeti v epruvete volumna 5 ml in poslani v laboratorij za merjenje koncentracij aldosterona in kortizola. Hemostaza na vbodnem mestu je bila zagotovljena z ročno kompresijo.

V začetnem obdobju med 2004 in 2011 sta VNV izvajala dva interventna radiologa, od leta 2012 dalje pa je vse preiskave opravil en sam, usmerjen interventni radiolog. Sprva je bila za fluoroskopsko kontrolo med VNV uporabljena digitalna subtrakcijska angiografija (INTEGRIS V5000; Philips, Nizozemska), kasneje pa digitalna subtrakcijska angiografija z eno ploskvijo (Allura Xper FD; Philips, Nizozemska). V večini primerov je bilo treba za boljši prikaz desne nadledvične vene injicirati majhno količino kontrastnega sredstva.

Za zanesljiv in natančen prikaz konice katetra z namenom ločiti med desno nadledvično veno in jetrnimi akcesornimi venami ali paravertebralno veno je bil sprva občasno, od leta 2012 dalje pa vedno, ko je bilo potrebno, uporabljen *cone beam* CT visoke ločljivosti (Phillips Allura XperCT, Nizozemska).

Ko je bilo razmerje koncentracije kortizola med nadledvično veno in spodnjo votlo veno (angl. Selectivity Index, SI) vsaj 5, smo VNV obravnavali za uspešno (12).

Izračunali smo opisne statistike. Značilnosti bolnikov in rezultate smo primerjali med obdobjema ali skupinama s *t*-testom, testom Mann-Whitney in Fisherjevim natančnim testom. Statistične analize so bile opravljene s programom IBM SPSS Statistics 20 (IBM Corp., Armonk, ZDA, 2011).

REZULTATI

Pregledali smo podatke 235 bolnikov s PA. Njihove klinične značilnosti in laboratorijski podatki so predstavljeni v tabeli 1.

Tabela 1. *Klinične značilnosti in laboratorijski podatki bolnikov.*

Značilnost	Opisne statistike
N	235

Bolniki moškega spola	168 (71 %)
Starost (leta)	56 (32–73)
Indeks telesne mase (kg/m ²)	30,4 (18,3–48,4)
Sistolični krvni tlak (mm Hg)	155 (145–170)
Diastolični krvni tlak mm Hg)	90 (80–95)
Število antihipertenzivov	3 (2–4)
Hipokaliemija	172 (73 %)
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	88 (71–102)
Bazalni aldosteron (nmol/L)	0,7 (0,3–8,8)
Bazalna plazemska reninska aktivnost (PRA) (ng/mL/h)	0,2 (0,2–0,9)
Bazalno razmerje aldosterona in PRA	4,2 (1,1–43,8)
CT* normalen/obojestranska sprememba/enostranska sprememba	66 (28 %) / 24 (10 %) / 144 (62 %)
Velikost tumorja na CT (mm)	13 (8–19)

Opisne statistike so poročane kot mediana (interkvartilni razmik) za številčne spremenljivke in število (odstotek) za nominalne spremenljivke; *en bolnik ni imel opravljenega CT.

Povprečno število letno opravljenih VNV se je pomembno povečalo s 7 v obdobju med letoma 2004 in 2011 na 29 v obdobju med letoma 2012 in 2018 ($p < 0,001$). VNV je bilo treba ponoviti v 10 % primerov. VNV je bilo uspešno ($SI \geq 5$ v obeh nadledvičnih venah) pri 86 % bolnikov in v 77 % postopkov. Skupna uspešnost kateterizacije leve nadledvične vene je bila pomembno večja kot pa uspešnost kateterizacije desne nadledvične vene ($p = 0,001$). Medtem ko je bila uspešnost na levi strani ves čas opazovanja nespremenjena (94 % proti 97 %; $p = 0,434$), se je uspešnost na desni strani po uvedbi enega samega, usmerjenega interventnega radiologa v letu 2012 statistično značilno izboljšala (66 % proti 94 %; $p < 0,001$). Posledično je bil tudi delež bolnikov z uspešnim VNV (66 % proti 92 %, $p < 0,001$) in delež uspešnih postopkov VNV (61 % proti 82 %, $p < 0,001$) v zadnjem obdobju značilno večji.

Do krvavitve v nadledvičnico zaradi raztrganja vene je prišlo med dvema postopkoma (skupno 0,8 %), do prve v začetnem obdobju (med enim od 57 postopkov; 1,8 %) in do druge v zadnjem obdobju (med enim od 203 postopkov; 0,5 %), obe sta se razrešili konservativno. PA je vztrajal v obeh primerih in je bil zdravljen z zdravili. Drugih resnih neželenih dogodkov v povezavi z VNV med raziskavo ni bilo.

RAZPRAVA

Raziskava ponuja pomemben vpogled v proces uvedbe in nadaljnji razvoj VNV v UKC Ljubljana v obdobju petnajstih let. Skupna uspešnost postopkov VNV v tem času je bila 77%, kar je podobno kot v nedavni veliki multicentrični raziskavi o registru VNV, ki je vključeval 1625 bolnikov, kjer je bila uspešnost 80% (13). Zanimivo je, da podatki iz nemškega Connovega registra razkrivajo le 31% uspešnost njihovih začetnih VNV s kasnejšim porastom na 61% (14). Uspešnost postopkov VNV v naši ustanovi se je zvišala z 61 % v obdobju od 2004–2011 na 82 % v obdobju od 2012–2018. Skupno je bilo 10 % postopkov ponovljenih, tako da se je delež naših bolnikov z uspešnim VNV istočasno povečal s 66 % na 92 %, kar je blizu uspešnosti v tujih centrih odličnosti (12,15,16). Izboljšanje lahko delno razložimo z našo odločitvijo v letu 2012, da bomo sledili priporočilu za centre z malo postopki VNV in omejili izvedbo na enega samega, usmerjenega interventnega radiologa (9,17). Ta odločitev ni le izboljšala, pač pa tudi razširila izvedbo VNV v našem centru.

Skupna uspešnost se je povečala zaradi bolj uspešne kateterizacije desne nadledvične vene v zadnjem obdobju (94 % proti 66 %), medtem ko je ostala uspešnost VNV na levi strani ves čas enaka, okrog 95 %. Poleg večje izkušenosti radiologa zaradi večjega števila VNV, ki jih je opravil od leta 2012 dalje, je k temu zagotovo prispevalo tudi bolj redno pregledovanje CT-slik pred preiskavo, predvsem pa uporaba *cone beam*

CT visoke ločljivosti med preiskavo za boljši prikaz anatomije nadledvičnih ven, predvsem na desni strani. Enak pristop so nedavno z uspehom uporabili v drugem centru (18). Hitro merjenje kortizola v nadledvičnih venah verjetno še dodatno olajša izvedbo VNV, ker omogoči radiologu, da po potrebi spremeni položaj katetra med samim postopkom (19), vendar med raziskavo pri nas ni bilo na voljo.

Vseh 15 let opazovanja smo izvajali VNV med kontinuirano infuzijo Synacthena po protokolu klinike Mayo (12). Spodbujanje z ACTH med VNV poveča gradient kortizola med nadledvičnima venama in spodnjo votlo veno, zato je višji tudi SI. To pomeni večji delež uspešnih postopkov VNV, kar je razlog, da je tak pristop še posebej primeren za manj izkušene centre z manjšim številom primerov (20). Nekateri avtorji ocenjujejo, da je uporaba spodbujanja z ACTH sporna, ker morda lahko prikrije, da je prekomerno izločanje aldosterona enostransko in s tem nekatere bolnike z enostranskim PA prikrajša za operacijo (8). Dosedanji podatki sicer kažejo, da so rezultati operativnega zdravljenja podobni, ne glede na to, če je bil VNV opravljen z ACTH ali brez njega (4,21).

Spodbujanje z ACTH zmanjša s stresom povzročena nihanja v izločanju aldosterona med sekvenčnim vzorčenjem (12,20,22), kar lahko ustvari lažne gradiente med stranema in zmanjša diagnostično natančnost preiskave (23). Poleg tega je, v skladu z našim protokolom, vedno najprej kateterizirana desna nadledvična vena, s čimer skrajšamo čas

med odvzemoma obeh vzorcev (17). Sledi hitra kateterizacija leve nadledvične vene z mikrokatetrom, tako da je zamuda med sekvenčnim vzorčenjem večinoma pod še dopustnimi petimi minutami (24).

Očitno je, da VNV, ki ni obojestransko uspešno, ne smemo uporabiti v diagnostične namene (20). Izbira pravega SI je torej ključna za stopnjo uspešnosti kateterizacij, diagnostično zanesljivost metode in za klinični izid (21,25). Glede na ekspertno priporočilo naj bi bil prag za SI, če uporabimo spodbujanje z ACTH, vsaj 3 (20), vendar pri nas uporabljamo še strožji kriterij ($SI \geq 5$), da bi kar najbolj zmanjšali možnost napačne diagnoze enostranskega ali obojestranskega PA (12,22). Zdi se logično, da se stopnja uspešnosti VNV z višanjem prazne vrednosti SI znižuje, vendar je nedavna multicentrična raziskava pokazala, da je to z izvedbo preiskave ob spodbujanju z ACTH manj izrazito. Dodatno podatki iz iste raziskave kažejo, da za VNV, ki jih izvedemo na ta način, ravno prag za $SI \geq 5$ lahko jasno loči med biokemično uspešnimi in neuspešnimi preiskavami (21).

Skupna stopnja zapletov med raziskavo je bilo nizka (0,8 %). Kljub skoraj štirikratnem porastu števila postopkov VNV v zadnjem obdobju je prišlo do ene krvavitve zaradi raztrganja vene v nadledvičnico v vsakem od obdobj (1,8 % proti 0,5 %), kar potrjuje ugotovitev, da je glavni dejavnik, ki vpliva na incidenco zapletov, število postopkov VNV, ki jih opravi vsak radiolog (9).

ZAKLJUČEK

Na podlagi naše raziskave lahko zaključimo, da se je število postopkov VNV v naši ustanovi in njihova uspešnost s časom povečalo. Uvedba usmerjenega radiologa je razširila in izboljšala izvedbo VNV.

LITERATURA

1. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, Bertello C, Viola A, Buffolo F, et al. Prevalence and clinical manifestations of primary aldosteronism encountered in primary care practice. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 11; 69 (14): 1811–20.
2. Savard S, Amar L, Plouin P-F, Steichen O. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2013; 62 (2): 331–6.
3. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101 (5): 1889–916.
4. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C, et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5 (9): 689–99.
5. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6 (1): 51–9.

6. Kempers MJ, Lenders JW, van Outheusden L, van der Wilt GJ, Kool LJS, Hermus AR, et al. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med.* 2009; 151 (5): 329–337.
7. Lim V, Guo Q, Grant CS, Thompson GB, Richards ML, Farley DR, et al. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in predicting surgical cure of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99 (8): 2712–9.
8. Wolley M, Thuzar M, Stowasser M. Controversies and advances in adrenal venous sampling in the diagnostic workup of primary aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020; 101400.
9. Rossi GP, Barisa M, Allolio B, Auchus RJ, Amar L, Cohen D, et al. The Adrenal Vein Sampling International Study (AVIS) for identifying the major subtypes of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97 (5): 1606–14.
10. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93 (9): 3266–81.
11. Kocjan T, Janez A, Stankovic M, Vidmar G, Jensterle M. A new clinical prediction criterion accurately determines a subset of patients with bilateral primary aldosteronism before adrenal venous sampling. *Endocr Pract.* 2016; 22 (5): 587–94.
12. Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, van Heerden JA. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery.* 2004; 136 (6): 1227–35.
13. Rossi GP, Rossitto G, Amar L, Azizi M, Riester A, Reincke M, et al. Clinical outcomes of 1625 patients with primary aldosteronism

- subtyped with adrenal vein sampling. *Hypertension*. 2019; 74 (4): 800–8.
14. Vonend O, Ockenfels N, Gao X, Allolio B, Lang K, Mai K, et al. Adrenal venous sampling: evaluation of the German Conn's registry. *Hypertension*. 2011; 57 (5): 990–5.
 15. Doppman JL, Gill JR. Hyperaldosteronism: sampling the adrenal veins. *Radiology*. 1996; 198 (2): 309–12.
 16. Daunt N. Adrenal vein sampling: how to make it quick, easy, and successful. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2005; 25 Suppl 1:S143-158.
 17. Young WF, Stanson AW. What are the keys to successful adrenal venous sampling (AVS) in patients with primary aldosteronism? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; 70 (1): 14–7.
 18. Busser WMH, Arntz MJ, Jenniskens SFM, Deinum J, Hoogeveen YL, de Lange F, et al. Image Registration of Cone-Beam Computer Tomography and Preprocedural Computer Tomography Aids in Localization of Adrenal Veins and Decreasing Radiation Dose in Adrenal Vein Sampling. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015; 38 (4): 993–7.
 19. Yoneda T, Karashima S, Kometani M, Usukura M, Demura M, Sanada J, et al. Impact of new quick gold nanoparticle-based cortisol assay during adrenal vein sampling for primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101 (6): 2554–61.
 20. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, Lenders JWM, Naruse M, Plouin PF, et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension*. 2014; 63 (1): 151–60.
 21. Rossitto G, Amar L, Azizi M, Riester A, Reincke M, Degenhart C, et al. Subtyping of primary aldosteronism in the avis-2 study: assessment of selectivity and lateralization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019.

- 22.Monticone S, Viola A, Rossato D, Veglio F, Reincke M, Gomez-Sanchez C, et al. Adrenal vein sampling in primary aldosteronism: towards a standardised protocol. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3 (4): 296–303.
- 23.Rossitto G, Battistel M, Barbiero G, Bisogni V, Maiolino G, Diego M, et al. The subtyping of primary aldosteronism by adrenal vein sampling: sequential blood sampling causes factitious lateralization. *J Hypertens.* 2018; 36 (2): 335–43.
- 24.Almarzooqi M-K, Chagnon M, Soulez G, Giroux M-F, Gilbert P, Oliva VL, et al. Adrenal vein sampling in primary aldosteronism: concordance of simultaneous vs sequential sampling. *Eur J Endocrinol.* 2017; 176 (2): 159–67.
- 25.Mulatero P, Bertello C, Sukor N, Gordon R, Rossato D, Daunt N, et al. Impact of different diagnostic criteria during adrenal vein sampling on reproducibility of subtype diagnosis in patients with primary aldosteronism. *Hypertension.* 2010; 55 (3): 667–73.

USTANOVITEV IN ZAČETEK DELOVANJA CENTRA ZA KRONIČNE RANE UKC LJUBLJANA

Matjaž Vrtovec

*Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana
Dermatovenerološka klinika, Klinika za žilne bolezni, Univerzitetni
klinični center Ljubljana*

Center za multidisciplinarno obravnavo kroničnih ran v UKC Ljubljana (v nadaljevanju »Center«) je novoustanovljeni center v okviru UKC Ljubljana, ki ga je s podpisom in soglasjem njihovih predstojnikov v začetku leta 2020 ustanovilo pet klinik oz. kliničnih oddelkov UKC Ljubljana: Kirurška klinika s KO za kirurške okužbe (zanju strokovni direktor prof. dr. Matjaž Veselko, dr. med., spec., višji svetnik, in predstojnik doc. dr. Igor Frangež, dr. med., dr. dent. med., spec.), Interna klinika (zanjo strokovni direktor prof.dr. Zlatko Fras, dr.med., spec., višji svetnik) s KO za žilne bolezni (zanj predstojnik prof. dr. Aleš Blinc, dr. med., spec.) ter KO za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni (zanj predstojnik prof. dr. Andrej Janež, dr. med., spec.), Infekcijska klinika (zanjo predstojnica doc. dr. Tatjana Lejko Zupanc, dr. med., spec.) ter Dermatovenerološka klinika (zanjo predstojnica prim. dr. Tanja Planinšek Ručigaj, dr.med., spec., višja svetnica). Nosilca ustanovitve Centra sta Dermatovenerološka klinika in

KO za kirurške okužbe, ki sta tudi vodila pripravljalne aktivnosti. V razvoju ideje in temeljne strukture so tesno sodelovali predvsem mag. Jana Wahl, dr.med.,spec., prim. dr. Tanja Planinšek-Ručigaj, doc.dr. Igor Frangež ter asist.dr. Matjaž Vrtovec. Za vodjo Centra so predstojniki petih klinik ustanoviteljic imenovali asist. dr. Matjaža Vrtovca, dr.med., spec., EBIR.

UTEMELJITEV USTANOVITVE, NAMEN IN OSNOVNI OKVIR DELOVANJA CENTRA

Poznamo več definicij kronične rane, v klinični praksi pa najpogosteje uporabljamo opredelitev, ki jo primarno uporabljamo za venske razjede – okvaro kože, ki se ne zaceli več kot 6 tednov oziroma pri kateri kljub optimalnemu zdravljenju po štirih tednih ne pride do vsaj 20–40% zmanjšanja (1). Kronične rane predstavljajo pomemben zdravstveni problem, ki je izziv tako za bolnike kot tudi za zdravstvene delavce (2). Z vidika lečečega zdravnika in zdravstvene nege so kronične rane kompleksen terapevtski problem, z vidika bolnika pa vzbuja nezadovoljstvo predvsem počasen napredek pri zdravljenju in negativen vpliv kronične rane na kakovost življenja (3). Natančne ekonomske učinke tega zdravstvenega problema je zaradi razvejanosti spremljajočih kliničnih problemov in posledično razpršene obravnave bolnikov s kroničnimi ranami težko opredeliti, so pa na nivoju vsakega zdravstvenega sistema stroški veliki in običajno podcenjeni – po

nekaterih študijah predstavljajo ti stroški 2–3 % celotnega zdravstvenega proračuna (4,5). Britanski podatki govorijo o letnem strošku zdravljenja kroničnih ran v višini več kot 3,5 milijarde evrov, obenem pa napovedujejo naglo povečevanje njihove pojavnosti. Izračunali so, da se mora uspešnost zdravljenja vseh vrst kroničnih ran v zdravstvenem sistemu povečevati vsaj za 1 % letno, da bi se rast prevalence upočasnila (6,7).

Kronične rane so z etiološkega vidika izjemno heterogene. V njihovem nastanku se prepletajo številni dejavniki, najpogostejše pa so razjede, pogojene z obolenji žil (venske, arterijske, mešane), in diabetične rane. Pravilna diagnoza je vsekakor osnova za določitev primarnega in najpomembnejšega etiološkega vzroka za nastanek rane ter posledično za optimalen, učinkovit pristop k zdravljenju (8).

Zdravljenje vsake rane poteka v več stopnjah: hemostaza, vnetje, proliferacija, kontrakcija in epitelizacija/remodeliranje. Trajanje posameznih faz zdravljenja je v primeru kronične rane izrazito podaljšano. Vse skupine kroničnih ran si delijo pomembne skupne značilnosti:

- podaljšan, pretiran vnetni odgovor; povišane vrednosti proinflammatoryh citokinov in metaloproteinaz;
- vztrajanje okužbe;
- spremenjen, na antibiotike odporen biofilm v rani;
- nesposobnost/zmanjšana sposobnost tkiv za odgovor na reparatorne stimuluse.

Med vsemi kroničnimi ranami so najpogostejše venske golenje razjede, ki pa se večinoma zdravijo simptomatsko (kompresijska terapija), ne pa etiološko (to je odprava refluksa v venskem sistemu) (9). Zaradi tega tudi rezultati zdravljenja niso dolgoročni, temveč so pri bolnikih pogosti recidivi razjed (v povprečju se 75 % razjed ponovi v prvih 5. letih). Bolnik s kronično golenjo razjedo je običajno nesposoben za delo, odsotnost z dela in tudi aktivnega sobivanja v svoji okolici pa je dolgotrajna, kar ima tudi druge dolgoročne posledice na bolnikovo zdravje (predvsem duševno) in delazmožnost.

Diabetična razjeda kot ena od vrst kroničnih ran je najpogostejši razlog sprejema bolnika s sladkorno boleznijo v bolnišnico. Podatki iz ZDA dokazujejo, da je ukinitve financiranja preventivne ambulantne oskrbe diabetičnega stopala znatno povečala število hospitalizacij, ležalno dobo, stroške zdravljenja v bolnišnici in tudi verjetnost za slab izid zdravljenja (verjetnost sepse, amputacije, smrti – kumulativno 50% povečanje) pri bolnikih s kroničnimi ranami (10). Diabetična rana je pomemben (v 70 %) vzrok amputacij spodnjih okončin (11,12). Nadaljnja optimizacija oskrbe kroničnih diabetičnih ran ima torej pomembne zdravstvene in ekonomske prednosti, saj so stroški zdravljenja diabetične razjede višji od stroškov zdravljenja nekaterih najpogostejših oblik raka, obenem pa je tudi preživetje bolnikov z diabetično razjedo slabše kot pri bolnikih z nekaterimi vrstami raka (npr. karcinom pljuč, rak dojke) (13).

Ustanovitev Centra je torej logičen odgovor na potrebo po usklajeni multidisciplinarni obravnavi bolnikov s kroničnimi ranami, ki dokazano poveča preživetje okončine in tudi siceršnje preživetje, saj znatno zmanjša pogostost vnetnih in ishemičnih zapletov ter omogoči premik od konservativnejših načinov oskrbe ran ter ablativnih načinov kirurškega zdravljenja k proaktivnemu, rekonstruktivnemu kirurškemu pristopu, optimalni revaskularizaciji in aktivnemu zdravljenju venskega popuščanja, ko je to potrebno. Tovrsten centraliziran, multidisciplinaren in proaktivno usmerjen pristop k oskrbi in zdravljenju kroničnih ran ima pričakovane pozitivne učinke na treh ravneh:

- z usklajenim multidisciplinarnim in agresivnim zdravljenjem skrajšamo čas do vrnitve bolnika v aktivno dnevno rutino (kar obenem pomeni zmanjšano obremenitev zdravstvenega sistema z dolgotrajnimi metodami zdravljenja, ki so precej običajna praksa v obstoječem sistemu, kjer je obravnava takih bolnikov razpršena in unidisciplinarna; pa tudi manjšo obremenitev bolniške blagajne z dolgotrajnimi bolniškimi staleži);
- zmanjšanje stvarnih stroškov zdravljenja (v smislu porabljenega materiala, zdravil ipd.);
- izboljšana kakovost življenja posameznika s kronično rano, njegova delazmožnost in razpoložljivost za aktivnejšo vlogo v domačem okolju in družbi.

Center v zamišljeni obliki predstavlja način usklajene in multidisciplinarne, na bolnika osredotočene oskrbe kroničnih ran in

predstavlja odgovor na izraženo potrebo vseh sodelujočih oz. zdravstvenega sistema po:

1. standardizaciji postopkov oskrbe rane (smernice za kirurško/nekirurško oskrbo kroničnih ran);
2. optimalni koordinaciji vključenih specialnosti pri diagnostiki in zdravljenju;
3. celoviti podpori vključenih dejavnosti, vključno z ustreznimi urejenimi financiranjem;
4. usklajenih, potrjenih protokolih za celovito oskrbo vseh vrst kroničnih ran;
5. usposabljanju in izobraževanju na vseh ravneh.

Center odpravlja praktične ovire za uveljavitev optimalnih kliničnih poti pri oskrbi kroničnih ran v kompleksnem kliničnem okolju, kot je UKC Ljubljana, kar v sedanjem stanju pomeni odpravo naslednjih pomanjkljivosti:

- bolniki na različnih točkah vstopajo v sistem, kar povzroča zamude in druge odklone pri diagnostiki in zdravljenju;
- razpršena obremenjenost človeških virov s posledično preutrujenostjo;
- podvajanje preiskav in posledično večja (pre)zasedenost diagnostike, *ad hoc* koordinacija;

- odsotnost primerne prostora, kjer bi se ob bolniku s kronično rano zbrali ključni specialisti, ki bi pripravili učinkovit in usklajen ter časovno in stroškovno optimalen načrt zdravljenja.

Ker gre za sodelovanje petih klinik oziroma strok deluje Center pod nadzorom predstojnikov klinik ustanoviteljic.

Vodjo centra izbere vseh pet predstojnikov klinik ustanoviteljic soglasno, in sicer na predlog primarnih nosilk dejavnosti oskrbe kroničnih ran, Dermatovenerološke klinike in KO za kirurške okužbe. Mesto vodje centra ima določen časovni mandat, vodjo imenuje strokovni direktor UKCL na predlog predstojnikov vseh klinik ustanoviteljic.

PREDVIDENE NALOGE IN DELOVANJE CENTRA

1. Multidisciplinarna, interklinična obravnava bolnikov, vključno z načrtom zdravljenja, diagnostiko, kirurškimi, minimalno invazivnimi endovaskularnimi in vsemi drugimi vrstami zdravljenja ter spremljanjem bolnikov.
2. Delovanje Centra predvideva obravnavo vsaj 50 bolnikov v prvem letu (s pričakovanim sprotnim povečevanjem števila, skladno strokovno, tehnično in kadrovske konsolidacije Centra); na način, da bolnik ostane bolnik matične klinike oz. ustanove, ki ga je sprejela v obravnavo oz. hospitalizirala, v centru pa se individualno za vsakega

bolnika z multidisciplinarno obravnavo pripravi načrt zdravljenja ter izvedejo potrebni diagnostični in terapevtski postopki.

3. Svetovalna, konziliarna služba in izobraževalne aktivnosti za sekundarno in primarno raven. V prihodnosti bi Center ob ustrezni organizaciji podporo lahko izvajal tudi na način e–medicine in telemedicine, kar bi izboljšalo izkoriščenost kadrovskih in finančnih zmogljivosti, zmanjšalo obremenitev ambulant in prispevalo k poenoteni obravnavi bolnikov s kroničnimi ranami v celotnem zdravstvenem sistemu.

4. Posvetovalno delovanje na področju zagotavljanja enakomernega, transparentnega dostopa do sodobnih oblog in drugih postopkov za oskrbo ran (racionalizacija in optimiziranje uporabe), skladno s smernicami, ne glede na to, na kateri ravni je bolnik obravnavan (možnost predpisa kot MTP – medicinsko-tehnični pripomoček).

5. Priprava in nenehno izboljševanje kliničnih poti obravnave bolnikov, usklajenih med zdravstvenimi delavci različnih subspecialnosti, opredeljevanje vključitvenih meril glede na čas celjenja in prisotne pridružene bolezni ter ugotavljanje in opredeljevanje dejavnikov, ki napovedujejo slabše celjenje.

6. Center po uspešnem zagonu dejavnosti preuči in zagotovi enostaven in učinkovit način za elektronsko registracijo in spremljanje ran, sledenje porabe materialov in obdelavo podatkov o učinkih različnih pristopov zdravljenja.

7. Center skrbi za obveščanje, ozaveščanje in izobraževanje javnosti.

Glede na trenutno stanje in obseg dosedanjih aktivnosti ocenjujemo, da je za celostno sistemsko rešitev oskrbe kroničnih ran ključno takoj zagotoviti usklajeno in konstruktivno delovanje sodelujočih na vseh nivojih zdravljenja, od primarnega do terciarnega. Center za kronične rane lahko odločilno pripomore k doseganju teh ciljev, kar podpira tudi ministrstvo za zdravje. Program Centra se bo oblikoval in potrjeval v štiriletnih ciklih.

Za oblikovanje kadrovske zasedbe je pristojen vodja centra, kadrovsko zasedbo pa potrjujejo klinike ustanoviteljice in vodstvo UKC Ljubljana. V Centru bodo delovali sodelavci vseh vključenih strok, z možnostjo širitve nabora različnih sodelujočih profilov, skladno z razvojem zahtev stroke in uvajanjem novih metod (poleg zdravnikov specialistov še diplomirane medicinske sestre, enterostomalne terapevte (oz. medicinske sestre s specializacijo) in administratorke. Vodja Centra je pristojen in odgovoren za vodenje čakalnega seznama in organizacijo konzilijev.

TRENTNA ORGANIZACIJSKA IN OPERATIVNA SHEMA CENTRA

- Izvedeni so uskladitveni sestanki z vodstvom UKC Ljubljana in pridobljeno soglasje ter odpora za delovanje in razvoj Centra.

- Usklajen je termin multidisciplinarnih konzilijev (sodeluje zdravnik specialist vsake od klinik ustanoviteljic, torej: kirurg, diabetolog, infektolog, dermatolog, (interventni) angiolog, interventni radiolog) vsako sredo dopoldne v prostorih Centra. Multidisciplinarni konzilij določi načrt zdravljenja za vsakega obravnavanega bolnika. S konziliarnimi sestanki bomo predvidoma začeli julija 2020, v polni zasedbi pa septembra 2020.
- Obravnavanim bolnikom se v prostorih Centra izvedejo diagnostični/terapevtski posegi po načrtovanem terminskem načrtu, bolniki pa ostanejo hospitalizirani na matičnem oddelku.
- Odprta je koda za administrativno vodenje bolnikov v obravnavi Centra v Hipokratu.
- Kirurška oskrba obravnavanih bolnikov je zagotovljena v okviru operativnih zmogljivosti kliničnega oddelka za kirurške okužbe.
- Endovenški posegi v obstoječih tehničnih in prostorskih pogojih Centra dvakrat tedensko (dejavnost že teče).
- Tesno usklajevanje sprotne obravnave bolnikov z rano vaskularne (arterijske) etiologije s sliniko za žilne bolezni oz. katetrskim laboratorijem KOŽB, kjer se po potrebi izvede perkutana revaskularizacija oziroma PTA (že teče).
- Za delovanje Centra je v začetni fazi predvideno ustrezno kadrovsko pokritje s kadrom zdravstvene nege, administracijo in usposobljenimi zdravniki v takojšnji sestavi – z ustreznim morebitnim povečanjem kadra glede na potrebe.

PROSTORSKE RAZMERE, TRENUTNA IN NAČRTOVANA TEHNIČNA OPREMLJENOST IN NABOR TERAPEVTSKIH DEJAVNOSTI CENTRA

Dejavnost Centra začenja z izvajanjem v deloma že opremljenih prostorih in se izvaja trikrat tedensko v traktu dnevnega hospotala Dermatovenerološke klinike, kjer ima na voljo tri večje prostore, primerne za izvajanje kirurške dejavnosti in ki omogočajo postavitev zaželenih dodatnih – diagnostičnih, terapevtskih in operativnih – opreme (načrtovana pa je tudi skorajšnja ureditev kirurškega filtra), prostor za pripravo zdravil (nedavno je bila nameščena nova komora za pripravo terapije), previjalnico, štiri bolniške sobe z dvema posteljama, prostor za administracijo, večjo oddelčno ambulanto, oddelčno kopalnico in WC za bolnike, nečisti prostor, čisti prostor, čajno kuhinjo, sestrski prostor in čakalnico.

Trenutno je Center opremljen z osnovnimi aparati, potrebnimi za začetek delovanja: ima dva UZ-aparata, CW-doplerske aparate, aparat MESI za merjenje gleženjskega indeksa, fotopletizmograf, komoro za aplikacijo lokalnega O₂ pod povišanim tlakom (do 1,2 atm), aparat za izvajanje negativnega pritiska, na voljo pa ima tudi fototerapijo (Bioptron, nizkofrekventni laser) in elektrostimulacijo (oboje za pospeševanje celjenja), Cellutom (vakumski odvzem mikroskopskih koščkov kože in transplantacija v rano), PRP-»platelet rich plasma treatment« – zdravljenje z avtolognim trombocitnim gelom, kompresijsko

terapijo s kratkoelastičnimi povoji vseh vrst, laser Nd-Yag in radiofrekvenčni aparat VNUS Closure-Fast za endovensko ablacijo. Za endovensko ablacijo v Centru uporabljamo tudi sisteme mehanokemične ablacije (Clari-Vein) in endovenskega lepljenja s cianoakrilatnim gelom (Vena-Seal), predvsem pri bolnikih, pri katerih je kontraindicirana pooperativna kompresijska terapija. Junija 2020 smo v Centru začeli uporabljati tudi metodo endovenske ablacije z mikrovalovi (ECO Microwave), v bližnji prihodnosti pa načrtujemo tudi metodo endovenske ablacije z vodno paro (uporabna je predvsem za tarčno zapiranje insuficientnih perforatorjev pri bolnikih s kronično vensko razjedo). V kratkem je načrtovana nabava naprave za UZ nekrektomijo ran ter uvedba nekrektomijske metode z larvami.

V kasnejši fazi (srednjeročno obdobje) bomo nabor opreme še dopolnili z drugo diagnostično in terapevtsko opremo, predvsem pa z dokončno ureditvijo operativne dvorane za kirurško oskrbo ran in eventuelno izvedbo kirurških revaskularizacijskih posegov (pod vodstvom kliničnega oddelka za kirurške okužbe), po predhodnem skupnem dogovoru klinik ustanoviteljic ter v skladu z razvojem stroke in potrebami.

Trenutno je že teku pridobivanje identov in šifer za izvajanje novih modalnosti zdravljenja in uvajanje novih materialov za oskrbo ran.

Pripravljen je predlog za spremenjeno financiranje v okviru sprememb splošnega dogovora za leto 2020.

Z ustanovitvijo in predvsem kontinuiranim delovanjem Centra lahko pričakujemo, da bodo zdravstvene storitve pri oskrbi pacientov s kroničnimi ranami opravljene po enotnih standardih, kakovostno in z obvladljivimi stroški, da bo zagotovljeno spremljanje novih metod dela in razvoja ter izboljšanje kazalnikov na področju oskrbe kroničnih ran (npr. vrsta in število amputacij, recidivi, natančnejša etiološka opredelitev in spremljanje kroničnih ran...).

Ustanovitev prvega tovrstnega centra v državi, bi po našem prepričanju lahko pripomogla tudi k prepoznavnosti UKC Ljubljana ter ob uspešnem delovanju predstavljala tudi model za morebiten dodaten center za SV Slovenijo.

Ustanovitev Centra ne posega v Statut in organigram UKC Ljubljana, pač pa le v Šifrant stroškovnih mest in organizacijskih enot; Center je v skladu z zgoraj navedenim umeščen v organizacijsko shemo Dermatovenerološke klinike. Glede na to, da taka organizacijska oblika Centra pomeni organizacijsko spremembo v temeljni zdravstveni dejavnosti na nivoju UKC, je predlagana odločitev na strokovnem svetu UKC Ljubljana ter potrditev generalnega direktorja UKC Ljubljana. Tak postopek je predviden v 264. členu Pravilnika o organizaciji, pooblastilih, pristojnostih in odgovornostih v UKC Ljubljana.

ZAKLJUČEK

Treba je poudariti, da ustanovitev in delovanje Centra za kronične rane UKC Ljubljana nikakor in v nobenem primeru ni namenjeno poseganju v dejavnost ali na strokovno področje ustaljenih, dobro organiziranih in delujočih dejavnosti oskrbe kroničnih ran (npr. kirurške oskrbe v okviru KOKO ali ambulate za diabetično nogo in drugih), pač pa je njegov namen koordinacija, centralizirano zagotavljanje dodatne oskrbe in multidisciplinarna nadgradnja, ki bo po pričakovanjih olajšala, dopolnila, izboljšala in tudi skrajšala ter nenazadnje pocenila obravnavo bolnikov s kronično rano, hospitaliziranih v različnih organizacijskih enotah UKC Ljubljana.

LITERATURA

1. Leaper DJ, Durani P: Topical antimicrobial therapy of chronic wounds healing by secondary intention using iodine products. *Int Wound J.* 2008; 5: 361–8.
2. Dowsett C, Bielby A, Searle R: Reconciling increasing wound care demands with available resources. *J Wound Care.* 2014; 23 (11) 552–68.
3. Murray H: Chronic wounds and their effect on patient quality of life. *J General Practice Nurs.* 2019; 5 (1): 26–32.
4. Richmond NA, Maderal AD, Vivas AC. Evidence-based management of common chronic lower extremity ulcers. *Dermatol Ther.* 2013; 26: 187–96.
5. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: Optimal Care of Chronic, Non-Healing, Lower Extremity Wounds: A

Review of Clinical Evidence and Guidelines. Ottawa, ON, Canada, 2013.

6. Guest JF, Vowden K, Vowden P: The health economic burden that acute and chronic wounds impose on an average clinical commissioning group/health board in the UK. *J Wound Care*. 2017; 26 (6): 292-303. doi:10.12968/jowc.2017.26.6.292
7. Guest JF, Ayoub N, McIlwraith T, et al: Health economic burden that wounds impose on the National Health Service in the UK, *BMJ Open* 2015;5:e009283. doi:10.1136/bmjopen-2015-009283
8. Frykberg RG, Banks J: Challenges in the treatment of chronic wounds, *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015; 4 (9): 560–82. doi: 10.1089/wound.2015.0635
9. O'Donnell TF, Jr., Passman MA, Marston WA et al: Management of venous leg ulcers: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery (R) and the American Venous Forum. *J Vasc Surg*. 2014; 60: 3S–59S.
10. Jupiter DC, Thorud JC, Buckley CJ, Shibuya N: The impact of foot ulceration and amputation on mortality in diabetic patients. I: from ulceration to death, a systematic review. *Int Wound J*. 2016; 13 (5): 892–903. doi: 10.1111/iwj.12404.
11. Reiber GE, Boyko EJ, Smith DG: Lower extremity foot ulcers and amputations in diabetes. *Diabetes in America*. 1995; 2: 409–27.
12. Diabetes in North America: millions of feet at risk of amputations. 65th Annual Sessions of the American Diabetes Association, International Diabetes Federation. San Diego, 11 June 2005.
13. Armstrong, D.G., Swerdlow, M.A., Armstrong, A.A. et al: Five year mortality and direct costs of care for people with diabetic foot complications are comparable to cancer. *J Foot Ankle Res*. 2020; 13: 16.

PRISTOP ANGIOLOGA K BOLNIKU S KRONIČNO RANO

Jovana Nikolajević Starčević

Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana

POVZETEK

Kronična rana je pogost zdravstveni problem v splošni populaciji, povezan z velikimi stroški in okrnjeno kakovostjo življenja prizadetih bolnikov. Kronične rane so etiološko različne, način njihovega zdravljenja pa je odvisen od etiologije in mehanizma nastanka, zato je pomembno poznati vzrok pojava rane in dejavnike, ki pomembno prispevajo k slabemu celjenju. Vloga angiologa v obravnavi bolnika s kronično rano temelji na presoji pomena motene arterijske prekrvavitve za pojav ali neučinkovito celjenje rane. Ocena temelji na kliničnem pregledu, meritvah perfuzijskih tlakov, tlakov palca in oksimetrije. Pri ugotovljeni periferni arterijski bolezni nadaljujemo diagnostični postopek z uporabo slikovnih diagnostičnih metod. Če pri bolniku ugotovimo prizadetost arterijske prekrvavitve na nivoju makrocirkulacije, je ustrezen način zdravljenja revaskularizacija (perkutana ali kirurška). Ob zadržkih za revaskularizacijsko zdravljenje, njegovi neučinkovitosti ali odsotnosti možnosti zanj preostane t.i. konservativno zdravljenje. V zadnjem času v sklopu konservativnega

zdravljenja uporabljamo zdravila (prostanoidi) in zdravljenje v hiperbarični komori, vendar se ti načini zdravljenja za zdaj niso izkazali kot učinkoviti. Edukacija bolnikov, izvajanje preventivnih ukrepov in multidisciplinarni pristop ostajajo zlati standard konservativnega zdravljenja bolnikov s kronično rano, ne glede na njeno etiologijo.

Ključne besede: kronična rana, venska razjeda, nevropatska razjeda, kritična ishemija, gleženjski indeks, prostanoide, hiperbarična oksigenacija

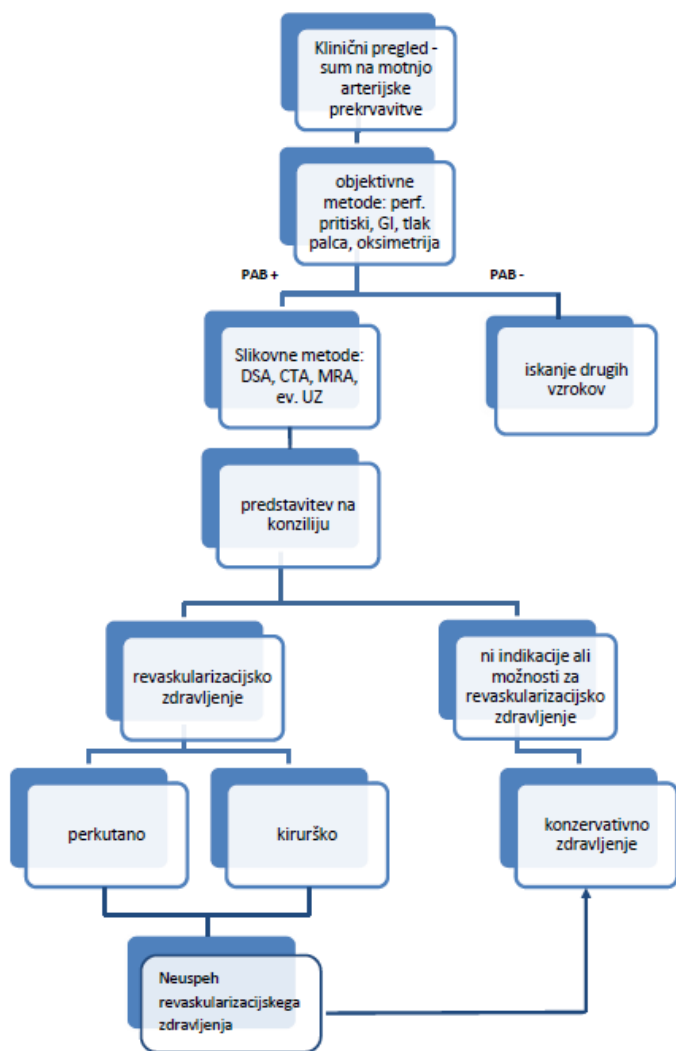
UVOD

Kronična rana je definirana kot rana, ki ne kaže znakov celjenja po 3 mesecih ustreznega zdravljenja, oziroma rana, pri kateri je končni rezultat procesa celjenja anatomsko in/ali funkcionalno nezadovoljiv (1). Prevalenca kroničnih ran narašča s starostjo in se precej razlikuje v različnih delih sveta. Ocenjena prevalenca kroničnih ran znaša 0,6–3 % pri starejših od 60 let in več kot 5 % pri starejših od 80 let (2). Kronična rana pomembno vpliva na kakovost življenja bolnika, zahteva multidisciplinarno obravnavo, povezana je s pogostimi zapleti, predvsem okužbami, nemalokrat pa vodi tudi v amputacijo uda, kar predstavlja veliko organizacijsko in finančno breme za zdravstveni sistem. Stroški zdravljenja kronične rane so ocenjeni na več kot 9500 evrov letno (3).

Kronične rane so etiološko zelo raznolike. Glede na rezultate nemške raziskave, v katero so vključili 31619 bolnikov, največji delež kroničnih ran predstavljajo venske razjede (47,6 %), sledijo ishemične razjede (14,5 %), nevropatske razjede pri bolnikih s sladkorno boleznijo in razjede zaradi pritiska. Redki vzroki kroničnih ran so: vaskulitisi (5,1 %), vnetja (pyoderma gangrenosum, 3,0 %), okužbe (1,4 %), razjede zaradi malignih bolezni (1,1 %), kalcifikacija (1,1 %), zdravila (nekroze ob jemanju varfarina, 1,1 %), krioglobulinemija itn. (4). Pri določenem deležu bolnikov (17,6 %) je sočasno prisotnih več dejavnikov tveganja za pojav razjede, ki se slabo celi. Največkrat gre za rane pri bolniku s kroničnim venskim popuščanjem in sočasno periferno arterijsko boleznijo (PAB). V tem primeru k slabemu celjenju venske razjede pomembno prispeva motena arterijska prekrvavitev spodnjih okončin. V zadnjem času se za to vrsto ran uporablja naziv mešana oz. arterijsko-venska razjeda.

Način zdravljenja kronične rane je odvisen od njene etiologije in mehanizma nastanka, zato je pomembno poznati vzrok pojava rane in dejavnike, ki pomembno prispevajo k neučinkovitemu celjenju. Vloga angiologa pri obravnavi bolnika s kronično rano je ocena arterijske prekrvavitve spodnjih okončin na nivoju makro- in mikrocirkulacije ter odločitev o nadaljnjih diagnostičnih in terapevtskih postopkih v primeru ugotovljene prizadetosti arterijske prekrvavitve okončin oziroma diagnostični in terapevtski postopki za opredelitev etiologije kroničnih ran, ki nastanejo kot posledica drugih bolezenskih stanj.

Algoritem angiološke obravnave bolnika s kronično rano je prikazan na sliki 1.



Slika 1: Algoritem angioloških ukrepov pri obravnavi bolnika s kronično rano. GI – gleženjski indeks

OCENA ARTERIJSKE PREKRVAJITVE SPODNJIH OKONČIN

Klinični pregled

Bolniki s kronično rano so napoteni k angiologu z namenom opredelitve ali in v kolikšni meri je okrnjena arterijska prekrvavitev vzrok pojava in/ali neučinkovitega celjenja rane. Obravnava se začne z natančno anamnezo, pri kateri smo osredotočeni na vzrok pojava rane (spontano nastala rana, otiščanec, rana po poškodbi ali kirurški intervenciji). Bolnika vedno povprašamo o prisotnosti simptomov in znakov PAB (klavdikacijska bolečina, bolečina v mirovanju), o morebitnem pojavljanju ran v preteklosti in njihovem celjenju. Povprašamo tudi o pridruženih boleznih, predvsem srčno-žilnih, ter tudi o kroničnem venskem popuščanju, uporabi kompresijske terapije ali invazivnem zdravljenju v preteklosti.

Pri kliničnem pregledu bolnika s kronično rano smo pozorni na lego in videz rane, ki sta pri določenih boleznih značilna. Nekroze, ki so posledica PAB, se pojavljajo na konicah prstov, v medprstnih prostorih, na peti ali zunanjem robu stopala. Arterijske razjede so običajno okrogle ali ovalne oblike, globoke in ostrih robov, pogosto z vidnimi nekrozami. Izločka je običajno malo (5). Venske razjede se po navadi nahajajo v spodnji tretjini goleni, običajno medialno v okolici maleola. Njihovi robovi so nepravilni, dno je prekrito s fibrinskimi oblogami, po navadi je prisoten obilen izloček. Okolna koža je topla, prisotni so tudi znaki kroničnega venskega popuščanja: oteklina, rdečina,

hiperpigmentacije, varikozno spremenjene povrhnje vene (5). Nevropatske razjede se po navadi pojavljajo na mestu največjega pritiska. Pri ranah zaradi vaskulitisa so kožne spremembe v obliki purpure, vezikulobulozne ali pa so prisotne razjede pravih robov. Za kalcifilaksijo je značilen nenaden pojav nepravilnih izjemno bolečih razjed, večinoma na koži spodnjih okončin, neredko tudi na delih, bogatih z maščevjem (trebuh, ritnice, boki). Pri nekrozah zaradi jemanja varfarina so prisotne petehije ali ekhimoze, ki napredujejo do globokih razjed, ki zajemajo vse plasti kože. Običajno se pojavijo 3–10 dni po začetku jemanja varfarina.

Pri pregledu smo pozorni na toploto in barvo kože, hitrost kapilarnega povratka, poraščenost in stanje kože in nohtov. Poleg tega iščemo znake okužbe: vnetje okolice rane, gnojno iztekanje, neprijeten, pogosto značilen vonj. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je pri sumu na nevropatsko razjedo treba preveriti izgubo zaščitne občutljivosti (test z mikrofilamentom). Pregled zaključimo s tipanjem pulzov na okončinah, poslušanjem šumov nad femoralnimi in karotidnimi arterijami, palpacijo in avskultacijo nad trebušno aorto.

Laboratorijske preiskave

Laboratorijske preiskave pri bolniku s kronično rano uporabljamo za oceno vnetja, ishemije mišic ter opredelitev prisotnosti oziroma urejenosti dejavnikov tveganja za srčno-žilne (SŽ) bolezni. Pri vsakem bolniku s kronično rano je smiselno določiti raven kazalcev mišičnega

razkroja (kreatin-kinaza (CK) in mioglobin) in vnetnih kazalcev ter oceniti ledvično delovanje, urejenost sladkorne bolezni, proteinurijo, glukozurijo ter določiti vrednosti krvnih maščob.

Meritve perfuzijskih tlakov in gleženjskega indeksa, tlaka palca in delnega tlaka kisika v podkožju

Objektivna ocena arterijske prekrvavitve okončin temelji na meritvah perfuzijskih tlakov in izračunu gleženjskega indeksa (GI), razmerja med vrednostjo krvnega tlaka na gležnju in nadlahti ter merjenju tlaka palca in delnega tlaka kisika v podkožju. Smernice Evropskega kardiološkega združenja priporočajo meritve perfuzijskih tlakov in določitev gleženjskega indeksa pri vsakem bolniku s kronično rano (6).

Meritev perfuzijskih tlakov in izračun GI je najosnovnejša in najbolj razširjena preiskava za oceno arterijske prekrvavitve. Normalne vrednosti GI so 0,9–1,4. GI pod 0,9 zadostuje za postavitve diagnoze PAB. Pri kritični ishemiji so vrednosti perfuzijskih tlakov na gležnju ≤ 50 mmHg oz. $GI < 0,4$ (7). V primeru $GI > 1,4$ govorimo o mediokalcinozi, ki je značilna za starejše ter za bolnike s sladkorno ali napredovalo ledvično boleznijo. V tem primeru za objektivno oceno arterijske prekrvavitve potrebujemo dodatne preiskave. Meritev perfuzijskih tlakov in izračun GI ni več omejen na angiološko ambulantno; izvaja se v referenčnih ambulantah, ambulantah izbranih zdravnikov ter številnih diabetoloških ambulantah, ne le z namenom ocene arterijske prekrvavitve, temveč tudi z namenom ocene SŽ-

ogroženosti. Znižan GI je namreč povezan s povečano SŽ-boleznostjo in umrljivostjo. Osebe z $GI \leq 0,9$ so več kot dvakrat bolj ogrožene za akutni koronarni dogodek, SŽ-umrljivost in celokupno umrljivost (8). Mediokalcinoza je kljub zvišanemu GI prav tako povezana z večjim tveganjem za SŽ-dogodke in SŽ-umrljivost (8).

Pri bolnikih s kroničnim venskim popuščanjem nam vrednosti GI pomagajo pri odločitvi o načinu zdravljenja. Osnova zdravljenja kroničnega venskega popuščanja je kompresijsko zdravljenje, ki je kontraindicirano pri napredovalih motnjah arterijske prekrvavitve spodnjih okončin. Kompresijska terapija je absolutno kontraindicirana pri $GI < 0,5$. Pri vrednostih GI 0,5–0,85 je možna uporaba rahlo nameščenih dolgoelastičnih povojev, kratkoelastičnih kompresijskih sistemov ali kompresijskih nogavic s stopnjo kompresije I. Pri $GI > 0,85$ je možna uporaba dolgoelastičnih povojev, kratkoelastičnih kompresijskih sistemov ali kompresijskih nogavic s stopnjo kompresije II in III (9).

V primeru mediokalcinoze si pomagamo z meritvijo perfuzijskega tlaka na palcu, saj mediokalcinoza ne prizadene majhnih arterij prstov na spodnjih okončinah. Vrednost tlaka na palcu < 30 mmHg pomeni kritično ishemijo (7). Preiskave ne opravljamo pri bolnikih z nekrozo oz. rano na palcu.

Skozikožno merjenje delnega tlaka kisika v podkožju (oksimetrija) omogoča vpogled v stanje mikrocirkulacije na okončinah. Meritve so nezanesljive pri mrzlih okončinah, pri anemiji, pri kožnih spremembah,

ki onemogočajo primeren kontakt s senzorjem, pri izrazitejšem vnetju ali oteklini. Vrednost oksimetrije < 30 mmHg kaže na kritično ishemijo in je neodvisen napovedni dejavnik neučinkovitega celjenja rane. Prevalenca amputacij pri osebah z vrednostmi oksimetrije ≤ 10 mmHg znaša do 70 % (10). Oksimetrija je uporabna za opredelitev okvare mikrocirkulacije (pri sumu na nevropatsko razjedo), za oceno višine amputacije ter tudi za napoved celjenja ran po katerikoli kirurški intervenciji.

Slikovne diagnostične metode pri bolniku s kronično rano

Diagnostični postopek pri bolniku s kronično rano nadaljujemo z uporabo nadrejenih slikovnih metod, ki omogočajo prikaz anatomije arterij. Njihova uporaba je smiselna pri bolnikih s potrjeno kritično ishemijo uda oz. tistih, pri katerih sumimo, da motnja arterijske prekrvavitve pomembno prispeva k slabemu celjenju rane druge etiologije. Če s kliničnim pregledom in meritvami ocenimo, da motnje arterijske prekrvavitve ne prispevajo pomembno k pojavu ali neučinkovitemu celjenju rane, se za nadaljnjo slikovno diagnostiko praviloma ne odločimo.

Na voljo imamo več slikovnih metod, katerih dostopnost se v različnih delih Slovenije precej razlikuje. Zlati standard slikovne diagnostike pri sumu na kritično ishemijo uda je digitalna substrakcijska angiografija (DSA), t.i. femoralna angiografija, ki je najboljša metoda za prikaz golenskih arterij in arterij na stopalu. Slabost te metode je, da je

invazivna, zato jo danes vse bolj nadomeščata CT- ali MR-angiografija. MR-angiografijo uporabljamo predvsem pri mlajših bolnikih (v izogib sevanju) in pri tistih z zadržki za CT-angiografijo (napredovala ledvična okvara, alergija na kontrast). Pri osebah z alergijo na jodni kontrast, ki ga uporabljamo pri večini kontrastnih preiskav (CTA, DSA), se v določenih centrih izvaja femoralna angiografija z ogljikovim dioksidom.

Ultrazvočna doplerska preiskava je redko prva metoda izbora pri bolniku s kronično rano. Prednost te metode je v tem, da je neinvazivna, lahko dostopna, ne zahteva uporabe kontrasta in rentgenskega sevanja ter je posledično cenejša. Poleg morfološkega prikaza arterij nam omogoča tudi vpogled v lastnosti krvnega pretoka v določenih arterijskih segmentih. Njena občutljivost in specifičnost pri odkrivanju hemodinamsko pomembnih zožitev na arterijah spodnjih okončin je visoka, vendar po svoji diagnostični vrednosti ne dosega CT- ali MR-angiografije. Preiskava je zamudna, rezultati pa v veliki meri odvisni od porazdelitve prizadetosti arterij in izkušenj preiskovalca (11). Zato jo uporabljamo, ko so rezultati drugih preiskav nekonkluzivni ali v primeru jasnih zadržkov za izvedbo CT- ali MR-angiografije. Pri bolniku s kronično rano in sumom na vensko razjedo opravimo tudi UZ-pregled za oceno prisotnosti obratnega toka krvi v povrhnjem, globokem venskem sistemu in v perforantnih venah.

ZDRAVLJENJE BOLNIKA S KRONIČNO RANO

Angiologi zdravimo večinoma tiste bolnike s kronično rano, pri katerih je vzrok kritična ishemija uda, in tiste, pri katerih motena arterijska prekrvavitev onemogoča normalno celjenje rane druge etiologije. Usmerjeno zdravljenje ran druge etiologije (venskih razjed, nevropatskih razjed, ran zaradi vaskulitisov ali malignih bolezni) izvajajo zdravniki drugih specialnosti. Motnje arterijske prekrvavitve lahko zdravimo na več načinov: konservativno in invazivno (revaskularizacijsko), ki je glede na način izvedbe lahko perkutano ali kirurško, včasih tudi hibridno (izvajanje obeh načinov revaskularizacije istočasno).

Na KO za žilne bolezni se glede načina revaskularizacije vsakega posameznega bolnika odločamo individualno na multidisciplinarnih konzilijih, katerih člani so specialist angiolog, interventni radiolog ter kardiovaskularni kirurg. Endovaskularno zdravljenje zajema perkutano transluminalno angioplastiko (t.i. balonsko dilatacijo) in v določenih primerih vstavitve žilne opornice (stenta) ali prevlečene žilne opornice (stent-grafta) v prizadeto arterijo. Če bolnik ni kandidat za poskus perkutanega revaskularizacijskega zdravljenja, ocenimo možnost kirurškega zdravljenja (konstrukcija obvoda ali trombendarterektomija).

Konservativno zdravljenje

Pri določenem deležu bolnikov z moteno arterijsko prekrvavitvijo revaskularizacijski posegi ne pridejo v poštev, bodisi zato, ker na nivoju

makrocirkulacije ne ugotovimo hemodinamsko pomembnih zožitev, ki bi jih lahko na ta način zdravili, ali pa tovrstno zdravljenje glede na ugotovljene spremembe na arterijah ni možno. Pri določenem deležu bolnikov gre za izolirano prizadetost na nivoju mikrocirkulacije, zato pri njih ni indikacije za revaskularizacijsko zdravljenje. Vse te bolnike zdravimo konservativno.

Konservativno zdravljenje temelji na dobri edukaciji in opolnomočenju bolnika za izvajanje preprečevalnih ukrepov, kontrolo dejavnikov tveganja, prepoznavo in pravočasno ukrepanje v primeru poslabšanja. Bolnikom svetujemo zdrav življenjski slog: mediteransko prehrano, zmanjšan vnos alkohola, opustitev kajenja, zmanjšanje telesne teže, telesno dejavnost. Poleg tega se trudimo obvladovati vse znane dejavnike tveganja za pojav in napredovanje osnovne bolezni. Če gre pri bolniku za vensko razjedo, svetujemo tudi ustrezno kompresijsko zdravljenje, če zanj ni zadržkov. Poleg kompresijskega zdravljenja svetujemo redno prevezovanje ran ter uporabo ustreznih oblog in povojev. V primeru nevropatske razjede svetujemo nošenje mehke in udobne, včasih tudi razbremenilne obutve. Bolnike s sladkorno boleznijo in bolnike s kritično ishemijo opozorimo, da se je treba izogibati poškodbam stopal, nastanku otiščancev, ran pri izvajanju pedikure ipd. Bolniki s sladkorno boleznijo in nevropatsko razjedo morajo biti obravnavani tudi v ambulantni za diabetično nogo. Bolniki s kritično ishemijo in rano po navadi potrebujejo tudi optimizacijo

analgetične terapije, uvedbo antibiotika ter neredko poseg s strani kirurga za kirurške okužbe (nekrektomijo ali amputacijo).

Zdravljenje s prostanoidi

Pri določenem deležu bolnikov s prizadetostjo makrocirkulacije kot tudi pri bolnikih s prizadetostjo mikrocirkulacije revaskularizacijsko zdravljenje ni možno ali pa ni učinkovito. Z namenom izboljšanja prekrvavitve okončin, celjenja rane in preprečevanja izgube uda so pri bolnikih s kritično ishemijo preizkusili uporabo določenih zdravil. Ena izmed prvih preizkušenih skupin so bili prostanoidi – skupina lipidnih snovi, v katero spadajo prostaglandini (D2, E2, F2), prostaciklin (PGI2) in tromboksan A2 (TXA2).

Danes je v uporabi večinoma prostaciklin (PGI2) oz. njegov sintetični analog iloprost, ki je veliko bolj stabilen in posledično primernejši za uporabo. Prostaciklin nastaja v endotelijskih celicah in ima številne biološke učinke. Dokazali so, da povzroča relaksacijo gladkih mišičnih celic in deluje kot lokalni vazodilatator (12). Poleg tega zavira proliferacijo, diferenciacijo in migracijo gladkomišičnih celic in neointimalno proliferacijo, zavira agregacijo trombocitov ter spodbuja neovaskularizacijo v hipoksičnih tkivih (13). Zavira tudi aktivacijo limfocitov ter njihovo migracijo in adhezijo na endotelij, s čimer zmanjšuje vnetje v žilni steni (14).

Začetki uporabe prostanoidov pri zdravljenju bolnikov s PAB segajo v sedemdeseta leta prejšnjega stoletja. Zdravilo se aplicira v obliki

intravenske infuzije v trajanju od 7 do 28 dni. Prve raziskave njihove učinkovitosti so potrdile učinkovitost pri zmanjšanju bolečine, boljšemu celjenju ran in zmanjšani potrebi po amputaciji. Rezultati poznejših raziskav pa so bili precej neenotni. Cochranova analiza 20 raziskav je pokazala, da uporaba zdravila zmanjša bolečino in izboljša celjenje rane, vendar ne vpliva na preživetje uda (15). V drugi raziskavi so pokazali, da uporaba zdravila ne vpliva na celjenje rane, vendar pa nekoliko zmanjša potrebo po velikih amputacijah. Raziskava, v kateri so analizirali učinke dolgotrajne uporabe iloprost, pri kateri so zdravilo aplicirali vsakodnevno v intervalu 2–4 tednov in aplikacijo ponavljali na 6–12 mesecev, je pokazala ugoden učinek na preživetje uda in zmanjšanje števila amputacij. Pri več kot 70 % preiskovancev so ugotovili zmanjšanje bolečine, izboljšanje celjenja rane, boljše preživetje uda ali izboljšanje kakovosti življenja (16). Izkazalo se je, da je uspešnost zdravljenja z iloprostom večja pri bolnikih, pri katerih je izmerjena vrednost delnega tlaka kisika v podkožju > 23 mmHg (17).

V zadnjem času so raziskovali učinkovitost dodatnega zdravljenja z iloprostom pri bolnikih po perkutanem revaskularizacijskem posegu. Izkazalo se je, da je aplikacija iloprost dva dni po endovaskularnem posegu na femoralni arteriji zmanjšala število restenoz in potrebe po kirurškem zdravljenju v enem letu po posegu (18). Manjša raziskava je pokazala, da uporaba iloprost po infrapoplitealnem perkutanem revaskularizacijskem posegu z uporabo z zdravilom prevlečenega balona izboljša celjenje rane, vendar podaljša čas hospitalizacije (19).

Zdravljenje s prostanoidi ima tudi neželene učinke. Zdravilo lahko zniža krvni tlak, povzroči glavobol ali rdečico, slabost in bruhanje. Vsi stranski učinki so posledica vazodilatacije. Zaradi vpliva na vnetne procese je aplikacija zdravila kontraindicirana v času aktivne okužbe.

Zdravljenje s hiperbarično oksigenacijo

Hiperbarična oksigenacija je zdravljenje s kisikom pod tlakom, ki je višji od atmosferskega. Zdravljenje se izvaja v t.i. hiperbaričnih komorah, ki lahko sprejmejo od ene do več deset oseb. Bolniki v komori vdihavajo čisti kisik, katerega tlak je za 1,5 bar višji od atmosferskega, kar ustreza potopitvi 15 m pod vodo. Potopi se izvajajo enkrat dnevno in se lahko večkrat ponavljajo. Tovrstno zdravljenje so sprva uporabljali za zdravljenje kesonske bolezni in zastrupitve z ogljikovim monoksidom. V zadnjem času se hiperbarična oksigenacija uporablja tudi pri zdravljenju okužb z anaerobnimi bakterijami, kroničnem osteomielitisu, poškodbah po obsevanju in pri kroničnih ranah, ki se nezadostno celijo, predvsem pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Hiperbarična oksigenacija se ne uporablja kot samostojna oblika zdravljenja, pač pa le kot dodatek standardnim načinom zdravljenja kroničnih ran.

Mehanizem zdravljenja temelji na dejstvu, da se količina kisika, raztopljenega v krvi, poveča s povečanjem tlaka. Posledično več kisika prispe do perifernih tkiv. Poleg tega povečana koncentracija kisika v optimalno perfundiranih tkivih povzroča vazokonstrikcijo, medtem ko v

ishemičnih tkivih povzroča vazodilatacijo. Z uporabo hiperbarične oksigenacije preusmerimo kri v ishemična tkiva. Eritrociti pod vplivom kisika postanejo bolj prožni, zmanjša se tudi adhezija in agregacija trombocitov, kar izboljša reološke lastnosti krvi in pretok po mikrocirkulaciji. Poleg tega hiperbarična oksigenacija zmanjša oteklino, vpliva na proizvodnjo dušikovega-oksida (NO), citokinov in rastnih faktorjev, spodbuja sintezo komponent veziva ter s tem dodatno izboljša celjenje rane (20). Dober napovedni dejavnik ugodnega učinka hiperbaričnega zdravljenja so vrednosti delnega tlaka kisika v podkožju, ki znašajo < 40 mmHg na sobnem zraku in narastejo na > 100 mmHg pri izvajanju hiperbarične oksigenacije (21).

Število randomiziranih kliničnih raziskav o učinkovitosti zdravljenja kroničnih ran s hiperbarično oksigenacijo je majhno. Vse dostopne raziskave so vključevale zelo majhno število bolnikov. Največ podatkov o učinkovitosti imamo pri bolnikih s sladkorno boleznijo. V metaanalizi desetih raziskavah, v katerih je bilo skupno vključenih 531 bolnikov, so dokazali, da uporaba hiperbarične oksigenacije kot dodatek standardnemu načinu zdravljenja v 6 tednih izboljša celjenje ran pri bolnikih s sladkorno boleznijo, vendar ne vpliva pogostost amputacij (22). Edina raziskava, v katero so vključili 16 bolnikov z venskimi razjedami, je pokazala, da uporaba hiperbarične oksigenacije izboljša celjenje rane (23). Učinkovitost hiperbarične oksigenacije so preizkusili tudi pri ranah, ki nastanejo kot posledica pritiska. Edina dostopna raziskava je vključila 18 bolnikov z 39 ranami zaradi pritiska v

preiskovalno skupino ter 3 bolnike s 6 ranami druge etiologije v kontrolno skupino. V skupini, zdravljeni s hiperbarično oksigenacijo, so dosegli popolno celjenje pri 58 % vseh ran, medtem ko se je pri 13 % ran površina zmanjšala za > 50 % (24).

Zdravljenje s hiperbarično oksigenacijo pa ima lahko tudi neželene učinke. Največkrat gre za barotravmo – poškodbo srednjega ali notranjega ušesa zaradi pritiska, poškodbe pljuč ali osrednjega živčevja, poslabšanje miopije ali pojav sive mreže (25). Zato je pri vsakem bolniku treba oceniti razmerje med tveganjem in pričakovano koristjo tovrstnega zdravljenja.

ZAKLJUČEK

Zdravljenje kroničnih ran je dolgotrajno, multidisciplinarno, povezano z visokimi stroški zdravljenja in pogosto neučinkovito, kar ima za posledico zmanjšano kvaliteto življenja bolnika ali celo amputacijo prizadetega uda. Poleg učinkovite primarne preventive je potrebno agresivno ter pravočasno zdravljenje dejavnikov tveganja za pojav in neučinkovito celjenje ran. Pri vsakem bolniku s kronično rano, posebej pri starejših in pri osebah s številnimi dejavniki tveganja za SŽ-boleznimi, je treba pomisliti na možnost motnje arterijske prekrvavitve, ki prispeva k pojavu ali neučinkovitemu celjenju rane. Vloga angiologa pri obravnavi bolnika s kronično rano je opredelitev stopnje prizadetosti arterijske prekrvavitve ter ustrezna diagnostika in poskus

revaskularizacijskega zdravljenja. V primeru odsotnosti indikacije ali neučinkovitosti revaskularizacijskega zdravljenja pride v poštev zdravljenje s prostanoidi ali hiperbarično oksigenacijo, katerih učinkovitost pa je glede na dostopne podatke dokaj omejena.

LITERATURA

1. Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, Percoraro RE, Rodeheaver G, Robson MC. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Wound Repair Regen.* 1994; 2: 165–70.
2. Rayner R, Carville K, Keaton J, Prentice J, Santamaria XN. Leg ulcers: atypical presentations and associated comorbidities. *Wound Practice and Research* 2009; 17 (4): 168–85.
3. Augustin M, Brocatti LK, Rustenbach SJ, Schäfer I, Herberger K. Cost-of-illness of leg ulcers in the community. *Int Wound J.* 2014; 11 (3): 283–92.
4. Körber A, Klode J, Al-Benna S, Wax C, Schadendorf D, Steinstraesser L, et al. Etiology of chronic leg ulcers in 31,619 patients in Germany analyzed by an expert survey. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology.* 2011; 9 (2), 116–21.
5. Grey JE, Harding KG, Enoch S. Venous and arterial leg ulcers. *BMJ.* 2006; 332 (7537): 347–50.
6. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by:

- the European Stroke Organization (ESO), The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal*. 2018; 39: 763–821.
7. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Intersociety consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007; 45 (suppl S): S5–S67.
 8. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, et al. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 1506–12.
 9. Planinšek Ručigaj T. Kompresjsko zdravljenje pri arterijsko-venski razjedi. V: Kritična ishemija. Ljubljana, Slovensko zdravniško društvo, Združenje za žilne bolezni 2010, 81–4.
 10. Spronk S, den Hoed PT, de Jonge LC, van Dijk LC, Pattynama PM. Value of the duplex waveform at the common femoral artery for diagnosing obstructive aortoiliac disease. *J Vasc Surg*. 2005; 42 (2): 236–42.
 11. Collins R, Burch J, Cranny G, Aguiar-Ibáñez R, Craig D, Wright K et al. Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review. *BMJ*. 2007; 334 (7606): 1257.
 12. Fitzgerald GA, Catella F, Oates JA. Eicosanoid biosynthesis in human cardiovascular disease. *Hum Pathol* 1987; 18 (3): 248–52.
 13. Kawabe J, Ushikubi F, Hasebe N. Prostacyclin in vascular diseases. Recent insights and future perspectives. *Circ J*. 2010; 74: 836–43.
 14. Lindemann S, Gierer C, Darius H. Prostacyclin inhibits adhesion of polymorphonuclear leukocytes to human vascular endothelial cells

due to adhesion molecule independent regulatory mechanisms. *Basic Res Cardiol* 2003;98:8-15.

15. Ruffolo AJ, Romano M, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 1 CD006544.
16. Melillo E, Lucaccini E, Berchiolli R. Long-term survival of patients with critical limb ishemiatreated with iloprost: response rate and predictive criteria. A retrospective analysis of 102 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016; 20 (24): 5233–41.
17. Melillo E, Ferrari M, Balbarini A. Transcutaneous oxygen and carbon dioxide leves with iloprost administration in diabetic critical limb ischemia. *Vasc Endovascular Surg*. 2006; 40 (4): 303–11.
18. Horrocks M, Horrocks EH, Murphy P. The effects of platelet inhibitors on platelet uptake and restenosis after femoral angioplasty. *Int Angiol*. 1997; 16: 101–6.
19. Ay NK, Inan B. Iloprost treatment on top of infrapopliteal angioplasty accelerates wound healing in critical leg ischemia. *Vascular*. 2020; 28 (1): 74–80.
20. Eggleton P, Bishop AJ, Smerdon GR. Safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy in chronic wound management: current evidence. *Chronic Wound Care Management and Research*. 2015; 2: 81–93.
21. Fife CE, Buyukcakil C, Otto GH, Sheffield PJ, Warriner RA, Love TL, et al. The predictive value of transcutaneous oxygen tension measurement in diabetic lower extremity ulcers treated with hyperbaric oxygen therapy: a retrospective analysis of 1,144 patients. *Wound Repair Regen*. 2002; 10 (4): 198–207.
22. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 4: CD004123.

23. Hammarlund C, Sundberg T. Hyperbaric oxygen reduced size of chronic leg ulcers: a randomized double-blind study. *Plast Reconstr Surg.* 1994; 93 (4): 829–33.
24. Rosenthal AM, Schurman A. Hyperbaric treatment of pressure sores. *Arch Phys Med Rehabil.* 1971; 52 (9): 413–15.
25. Plafki C, Peters P, Aimeling M, Weslau W, Busch R. Complication and side effects of hyperbaric oxygen therapy. *Aviat Space Environ Med.* 2000; 71 (2): 119–24.

OBRAVNAVA OSEBE S SLADKORNO BOLEZNIJO IN KRONIČNO RAZJEDO

Miodrag Janić

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana

POVZETEK

Kronična diabetična razjeda predstavlja zapleteno patološko entiteto, ki lahko vodi v amputacijo. Tri ključne komponente, ki so med seboj neodvisne in lahko aditivno prispevajo k ogroženosti, so: ishemija, nevropatija in okužba. Pričujoči prispevek opisuje nastanek kroničnih diabetičnih razjed pri ljudeh s sladkorno boleznijo skozi vzroke za okrnjeno celjenje, nato pa se poglobi v načine njihove diagnostike in zdravljenja. Posebno podpoglavje je namenjeno preprečevanju kroničnih razjed, saj je to najboljši možni način preventive amputacij.

Ključne besede: kronična diabetična razjeda, periferna arterijska bolezen, diabetična nevropatija, razbremenitev, preprečevanje

UVOD

Porast pojavnosti sladkorne bolezni je povezano s porastom z njo povezanih zapletov. Pri ljudeh s sladkorno boleznijo znaša življenjsko tveganje za razvoj razjede na nogi med 15 in 25 %. Tveganje za ponoven nastanek razjede je v 5 letih po zacelitvi med 50 in 70 %. Kronično nevropatsko razjedo na nogi utрпи približno 15 % bolnikov s sladkorno boleznijo, ki imajo tudi od 15 do 31-krat večje tveganje za amputacijo spodnje okončine kot osebe brez sladkorne bolezni. Razjeda, ki se ne celi, je prisotna pred amputacijo v 85 % primerov. Petletna smrtnost po veliki amputaciji spodnje okončine je 50 %, ravno tolikšno je tudi tveganje za kontralateralno amputacijo. Razjeda na nogi je tudi najpogostejši razlog za hospitalizacijo bolnikov s sladkorno boleznijo (1–3).

OKRNJENO CELJENJE RAZJED PRI SLADKORNI BOLEZNI

Celjenje razjed je dinamičen proces, namenjen povrnitvi anatomske integritete prizadetega področja z enako funkcijo, in je pri bolnikih s sladkorno boleznijo pomembno spremenjeno. Razjede glede na njihov potencial celjenja delimo na akutne in kronične. Akutne razjede se običajno zacelijo relativno hitro, kronične razjede pa se običajno celijo dolgotrajno, po navadi več kot 12 tednov. Kronična hiperglikemija vpliva na vse stopnje procesa celjenja razjed (2,4). Spremeni se

izražanje rastnih faktorjev, kemokinov, citokinov in njihovih receptorjev, ki so ključni v različnih fazah celjenja. Aktivirane so matriksne metaloproteinaze, ki v kroničnih ranah razgrajujejo zunajcelični matriks. Zmanjšana je učinkovitost makrofagov, da odstranjujejo mrtve celice in tkivo, kar vzdržuje vnetni odgovor v rani in omogoča kroničnost vnetja. Poleg opisanega je zaradi povečanega izražanja faktorja tumorske nekroze α (TNF- α) spremenjeno tudi delovanje fibroblastov. To povzroča zavoro angiogeneze, proliferacije, diferenciacije in migracije celic ter spodbuja njihovo apoptozo. Hiperglikemija tudi pospešuje prečno povezovanje in neencimsko glikacijo kolagena ter nastajanje napredovalih končnih produktov neencimske glikacije. Povečana je aktivnost kolagenaze. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo se je izkazalo, da zavora receptorjev za napredovale končne produkte neencimske glikacije izboljša celjenje razjed. Zgoraj opisane spremembe pri bolnikih s sladkorno boleznijo vplivajo tudi na strukturo kože, ki je mehansko manj odporna in bolj dovzetna za poškodbe kot pri ljudeh brez sladkorne bolezni (2).

KRONIČNA DIABETIČNA RAZJEDA

Najpomembnejša dejavnika pri nastanku diabetične razjede sta diabetična periferna nevropatija in periferna arterijska bolezen. Delujeta posamezno, skupaj ali v kombinaciji z drugimi stanji, kot so

mikrovaskularne okvare, mehanske spremembe, omejena gibljivost sklepov in povečana nagnjenost k okužbi (2).

Diabetična nevropatija je pogosta in pomeni progresivno izgubo živčnih vlaken. Trajanje in stopnja hiperglikemije močno vplivata na stopnjo nevropatije, ki povzroča nastanek neobčutljive in deformirane noge ter nenormalnega načina hoje. Pri osebah z nevropatijo že manjša poškodba (neustrezna obutev, bosa hoja ali termična poškodba) lahko povzroči razjedo na nogi. Ne glede na osnovni vzrok nadaljnja hoja s prizadeto nogo vodi v kroničnost razjede, saj je ob ponavljajoči se obremenitvi poleg molekularnih in ishemičnih sprememb pri sladkorni bolezni ustrezno celjenje onemogočeno tudi zaradi mehanskih obremenitev (2,5,6).

Periferna arterijska bolezen je prisotna pri 50 % bolnikov s sladkorno boleznijo in diabetično razjedo ter predstavlja pomemben dejavnik tveganja tako za nastanek razjede kot tudi amputacijo spodnje okončine (5). Porast HbA1c za 1 % povečuje verjetnost nastanka periferne arterijske bolezni za 26 %(2). Manjši delež razjed na diabetični nogi je izključno ishemičnih, večina je nevropatičnih ali nevroishemičnih. Kombinacija ishemije in nevropatije lahko privede do zabrisanja klinične slike ishemije zaradi odsotnosti simptomov ob nevropatiji, kar povečuje nevarnost amputacije. Raziskave tudi kažejo, da izključno bolezen malih žil nog, to je mikroangiopatija, ni osnovni vzrok za nastanek razjed ali njihovo slabo celjenje (5,7).

PRISTOP K OSEBI S SLADKORNO BOLEZNIJO IN KRONIČNO DIABETIČNO RAZJEDO

Diagnostika

Pri osebi s sladkorno boleznijo in razjedo na nogi je treba sprva določiti tip razjede, ki jih s pomočjo anamneze in kliničnega pregleda razvrstimo na nevropatične, nevroishemične ali ishemične (5).

Periferno arterijsko bolezen ugotovimo s pomočjo usmerjene anamneze in tipanja perifernih pulzov. Za natančnejšo opredelitev uporabimo objektivne metode, kot sta določanje doplerske oblike arterijskega signala na stopalnih arterijah in določitev gleženjskega indeksa. Glede na to, da so periferne arterije pri bolnikih s sladkorno boleznijo lahko podvržene mediokalcinozi in posledično nestisljive, je možno določiti tudi tlak na palcu (palčni indeks) ter skozikožno oksimetrijo. Ishemične in nevrosihemične razjede se po navadi nahajajo na konicah prstov ali na robovih stopala. Periferna arterijska bolezen ni izključena, a je malo verjetna, če so vrednosti gleženjskega indeksa med 0,9–1,3, palčnega indeksa $\geq 0,75$ oz. če z doplerjem na stopalnih arterijah zaznamo trifazen signal (5–7).

Po drugi strani se nevropatične razjede po navadi nahajajo na podplatu ali nad kostnimi prominencami. Diagnozo postavimo z izključitvijo periferne arterijske bolezni, dodatno pa opravimo teste za ugotovitev

zaščitne občutljivosti (prisotnost/odsotnost občutka za dotik z 10 g Semmes-Weinsteinovim monofilamentom in občutka za vibracije s 128 Hz glasbenimi vilicami). Ob odsotnosti zaščitne občutljivosti sklepamo, da gre za nevropatijo, ki pa jo je treba še dodatno opredeliti, saj je tudi pri bolnikih s sladkorno boleznijo lahko vzrokov zanjo več, npr. metabolne bolezni, alkoholizem, dedne nevropatije idr (5,6).

Dodatno opredelimo globino razjede in ugotovimo, ali so prisotni znaki okužbe, ki je pri bolniku s sladkorno boleznijo lahko še posebno nevarna, saj ogroža celotno okončino. Splošno sprejeta klinična definicija okužbe diabetične noge zajema prisotnost vsaj dveh znakov ali simptomov vnetja (rdečina, toplina, občutljivost, bolečina, induracija oz. oteklina) ali prisotnost gnojnega izcedka (2). Pomembno je vedeti, da so pri blagih do zmernih okužbah lokalni znaki vnetja lahko odsotni zaradi nevropatije ali ishemije. Nepravilno ali nepravočasno zdravljenja okužba se lahko širi na globlje ležeča tkiva, predvsem kost, in povzroča osteomielitis. Osteomielitis pri bolnikih s sladkorno boleznijo aktivno iščemo, predvsem ob dalj časa prisotnih globokih razjedah, ki se nahajajo nad kostnimi prominencami. V diagnostičnem postopku opravimo biopsijo kosti, sondiranje razjede, serijsko rentgensko slikanje, magnetnoresonančno ali računalniškotomografsko slikanje oz. diagnostiko z označenimi delci. Pri okuženih razjedah in osteomielitisu je treba pridobiti vzorec tkiva za mikrobiološke preiskave in razmaz po Gramu. Pri kroničnih razjedah oz. pri osebah, ki so bile nedavno

zdravljene z antibiotiki, običajno zasledimo polimikrobno floro, večinoma aerobne po Gramu negativne bacile in po Gramu pozitivne anaerobe (2,5,6).

Nenazadnje je pri vsaki osebi s kronično diabetično razjedo potreben natančen pregled obutve. Upoštevati je treba tudi pridružene bolezni, ki vplivajo na neustrezno oz. okrnjeno celjenje: končna ledvična odpoved, otekline, podhranjenost, slaba presnovna urejenost in psihosocialne težave (5,6).⁶

Zdravljenje

Večino bolnikov s sladkorno boleznijo in razjedo na nogi je možno zdraviti ambulantno, hospitalno pa je treba zdraviti bolnike z globokimi razjedami, ki segajo dlje od podkožnega tkiva, bolnike s sistemskimi znaki vnetja oz. sepsa in bolnike s pomembnimi pridruženimi boleznimi (5,6).

Pri zdravljenju razjed, ki nastanejo zaradi mehanske obremenitve, je ključna razbremenitev. Pred razbremenitvijo je potrebna opredelitev tipa razjede. Razbremenitev nevropatskih razjed je običajna, medtem ko je v primeru sočasno prisotnih ishemijske in/ali okužbe potrebna previdnost, saj v teh primerih lahko razbremenitev tudi poslabša stanje. Možnosti razbremenitve zajemajo omejitev hoje, nošenje posebne obutve ali oboje. Nevropatične razjede na podplatu se običajno razbremenijo z nesnemnim mavčnim škornjem ali vakuumsko ali zračno

nesnemno dokolensko opornico. Pokazalo se je, da omenjeni načini razbremenitve lahko bistveno pripomorejo k hitrejšemu celjenju več let nezaceljenih razjed, v povprečju omogočajo zacelitev v 6 tednih. Prav tako je obvezno odsvetovati, da bi posameznik ponovno obul čevlje, ki so povzročili razjedo (2,5,6).

Pri vseh bolnikih z dokazano periferno arterijsko boleznijo in razjedo na diabetični nogi opravimo slikovno žilno diagnostiko in po možnosti nadaljujemo s terapevtskim posegom. Pri tem veljajo smernice za obravnavo periferne arterijske bolezni. Posebna pozornost je potrebna pri bolnikih, pri katerih ocenimo, da ne gre za ishemično razjedo, se pa ta ne zaceli v 6 tednih. Pri tej skupini ne glede na izid presejalnih preiskav za periferno arterijsko bolezen pristopimo z znotrajžilno diagnostiko in eventualno terapijo. Poskušamo zagotoviti pretok v vsaj eno od stopalnih arterij, ki neposredno prehranjuje predel noge, na katerem je razjeda. Način revaskularizacije naj bo odvisen od lokalnih izkušenj, možna sta tako skozikožni znotrajžilni poseg ali kirurška revaskularizacija. Farmakološko zdravljenje z namenom izboljšanja prekrvitve pa se ni izkazalo kot učinkovito in se odsvetuje (5,6).

Pri zdravljenju okužb je priporočeno lokalno čiščenje razjede, nekrektomija ter odstranitev robnih hiperkeratoz. Opisani mehanični postopki so namenjeni obnovitvi celičnih in molekularnih nepravilnosti v dnu rane. S tem se odstrani tudi bakterijski biofilm, ki je prisoten v kar 60 % kroničnih diabetičnih razjed. Opisani postopki so možni tudi s

pomočjo encimske, biološke ali avtolitične razgradnje. Antibiotično zdravljenje je namenjeno zdravljenju okužbe in ne celjenju razjede. Peroralno antibiotično zdravljenje po navadi zadošča pri površinskih razjedah; usmerjeno naj bo proti najpogostejšemu povzročitelju v določenem okolju, v Evropi je to večinoma *S. aureus*. Pri zdravljenju globokih in obsežnih razjed pa je pogosto potrebno bolj obsežno kirurško zdravljenje z odstranitvijo odmrlega in okuženega tkiva. V tem primeru je ob prisotnosti periferne arterijske bolezni potrebna takojšnja revaskularizacija in parenteralno zdravljenje s širokospektralnim antibiotikom. Spekter zožimo naknadno glede na izoliranega povzročitelja. Zdravljenje osteomielitisa je najbolj učinkovito s kirurško resekcijo prizadete kostnine oz. nekrotičnega tkiva, kar omogoča krajše antibiotično zdravljenje in posledično zmanjša verjetnost razvoja odpornih bakterijskih sevov. Možen zaplet omenjenega posega je sprememba strukture stopala. Pri osebah, ki niso zdravljenje operativno, je indicirano je 4–6-tedensko zdravljenje z antibiotiki, ki dobro prehajajo v kostnino, npr. fluorokinoloni (2,5,6).

Po zaključenem lokalnem ali kirurškem zdravljenju je običajno potrebno rano oz. razjedo pokriti z ustrezno oblogo, katere namen je, da vzdržuje mokro okolje, primerno za celjenje. Pooperativne rane lahko zdravimo z negativnim tlakom. Na rane, ki niso okužene in se po 4–6 tednih ne zacelijo, pa lahko apliciramo različne obloge, kot npr. Obloge, impregnirane s saharoza-oktasulfatom, avtolognimi levkociti,

trombociti in fibrinom, ali pripravki iz amnijskih membran. Zdravljenje s hiperbaričnim kisikom je priporočeno ishemičnih razjedah, ki se kljub revaskularizaciji ne celijo (2,5,6).

Poleg zgoraj opisanega je nujno potrebno tudi optimalno zdravljenje hiperglikemije, po potrebi z insulinom, ter ustrezno zdravljenje vseh pridruženih bolezenskih stanj. Dokazano je, da je pri bolnikih s sočasno periferno arterijsko boleznijo tudi nujno potrebno predpisati vsa zdravila v sekundarni preventivi ateroskleroze (5,6).

Preprečevanje

Primarno preprečevanje nastanka razjed na diabetični nogi temelji na petih ključnih elementih, in sicer na prepoznavanju ogrožene noge, rednem pregledovanju ogroženih nog, edukaciji posameznikov, svojcev in zdravstvenih delavcev o diabetični nogi, zagotavljanju nošenja primerne obutve ter zdravljenju dejavnikov tveganja za nastanek razjede. Prav tako je nujno potrebno preprečevanje ponovitve že zaceljene razjede, ki predstavlja poseben izziv. Sveže zaceljena razjeda je namreč prekrita z občutljivim kožnim pokrovom, ki se po popolni zacelitvi zabrazgotini. To povzroči spremenjeno anatomijo, kar omogoča nov pritisk in nastanek novih razjed. Največ ponovnih razjed nastane na mestu predhodne razjede. Zato je v sekundarni preventivi poleg razbremenitve in zagotavljanja ustrezne prekrvitve ključnega pomena tudi redno odstranjevanje kalusa, ki zmanjša največji pritisk na

prizadetem področju do 26 %. Dolgoročno je bolnike s sladkorno boleznijo in/ali njihove svojce treba tudi izobraziti o samooskrbi razjede ter prepoznavanju simptomov in znakov okužbe oz. poslabšanju stanja stare okužbe ter kako preprečevati ponovni nastanek razjede (2,5,6).

ZAKLJUČEK

Obravnava bolnikov s sladkorno boleznijo in kronično razjedo je zapleten proces, saj trenutno ni enotnega zdravljenja, ki bi zajelo obravnavo vseh treh najpomembnejših komponent, to so ishemija, okužba in nevropatija/razbremenitev. Tako obravnava bolnikov z diabetično nogo predstavlja svojevrsten izziv. Čeprav vseh razjed ni mogoče preprečiti, pa je z opisanimi metodami možno pomembno zmanjšati njihovo pojavnost ter pospešiti njihovo celjenje in možne zaplete. Obravnava zahteva multidisciplinarni pristop, s končnim ciljem preprečiti čim več amputacij.

LITERATURA

1. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis (dagger). *Ann Med.* 2017; 49: 106–16.

2. Andrews KL, Houdek MT, Kiemele LJ. Wound management of chronic diabetic foot ulcers: from the basics to regenerative medicine. *Prosthet Orthot Int* 2015; 39: 29–39.
3. Vas PRJ, Edmonds M, Kavarthapu V, Rashid H, Ahluwalia R, Pankhurst C, et al. The Diabetic Foot Attack: "Tis Too Late to Retreat!". *Int J Low Extrem Wounds*. 2018; 17: 7–13.
4. Patel S, Srivastava S, Singh MR, Singh D. Mechanistic insight into diabetic wounds: Pathogenesis, molecular targets and treatment strategies to pace wound healing. *Biomed Pharmacother*. 2019; 112: 108615.
5. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA, IWGDF praktične smernice za preprečevanje in zdravljenje diabetične noge, in IWGDF smernice za preprečevanje in zdravljenje diabetične noge, Urbančič Rovan V, Editor. 2019, Združenje endokrinologov Slovenije in društvo Edmed: Ljubljana. p. 4–25.
6. Lavery LA, Davis KE, Berriman SJ, Braun L, Nichols A, Kim PJ, et al. WHS guidelines update: Diabetic foot ulcer treatment guidelines. *Wound Repair Regen*. 2016; 24: 112–26.
7. Janić M, Lunder M. Sodobna obravnava periferne arterijske bolezni pri bolnikih s sladkorno boleznijo. *Med Razgl*. 2018; 57: 557–67.

ANTIBIOTIČNO ZDRAVLJENJE KRONIČNIH RAN

Kristina Nadrah

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana

POVZETEK

Antibiotično zdravljenje kroničnih ran predstavlja izziv predvsem zato, ker gre za preplet vnetnega dogajanja, lokalne okužbe in pridružene bolezni, ki je privedla do nastanka kronične rane. Z antibiotiki rane zdravimo le, kadar je prisotna okužba, ne zdravimo pa zgolj kolonizacije na nevnetih ranah. Pri izbiri antibiotika moramo upoštevati klinično sliko, število že zdravljenih tovrstnih okužb v preteklosti in lokalno protimikrobno občutljivost.

Ključne besede: okužbe kroničnih ran, antibiotično zdravljenje, protimikrobna odpornost

UVOD

Kronične rane so zaplet mnogih kroničnih obolenj, kot so sladkorna bolezen, periferna arterijska okluzivna bolezen ipd. Zaradi okvare kožne bariere lahko vodijo v okužbe okolnih in globljih tkiv.

Antibiotično zdravljenje tovrstnih okužb predstavlja precejšen izziv v sodobni medicini, saj je poleg antibiotičnega zdravljenja okužbe, ki se širi v okolico, pomembno tudi zdravljenje osnovne bolezni, ki je do kronične razjede privedla. Pogosta in nepravilna raba antibiotikov lahko privede do povečanja protimikrobne odpornosti in s tem tudi do močno okrnjene izbire še učinkovitih antibiotikov.

KRONIČNA RANA KOT BIOFILM

Kronične rane prištevamo k stanjem, pri katerih je udeležen biofilm, s katerim se bakterije zaščitijo pred sovražnim zunanjim okoljem. Sestavljajo ga agregati bakterij ali gliv, ki v svojo okolico izločajo polimerni matriks. Za biofilm so značilni gradienti hranil in kisika, pa tudi morebitnih antibiotikov. Zaradi posebne strukture imajo bakterije v biofilmu drugačne lastnosti kot bakterije, ki rastejo planktonično (torej ne v agregatih biofilma) (1). Večinoma so kronične rane le kolonizirane s številnimi bakterijami, ki pa v nekaterih primerih lahko vdrejo v okolno tkivo ali v globlje strukture ter povzročijo razvoj celulitisa, osteomielitsa ali v najhujšem primeru nekrozantnega fasciitisa (2). Kljub ustrezni antibiotični terapiji lahko bakterije vztrajajo v biofilmu, v njegovi okolici pa se razvije kronično vnetje tkiva z infiltracijo vnetnih celic. Kronično vnetje v rani zavre njeno celjenje (1).

Učinkovitost antibiotikov proti biofilmu je slabša kot v primeru planktoničnih bakterij. Poleg tega so pomembni tudi dodatni faktorji, ki vplivajo na farmakokinetiko antibiotika, npr. slaba prekrvavitev zaradi okvar makro- in mikrocirkulacije, pa tudi zaradi značilnosti prizadetega tkiva (npr. kosti) in/ali prisotnosti mrtvine oz. ognjnikov (1,2)

OSNOVNA NAČELA ANTIBIOTIČNEGA ZDRAVLJENJA

V primeru zdravljenja kroničnih ran so načela antibiotičnega zdravljenja enaka kot pri drugih okužbah. Antibiotik predpišemo le v primeru okužbe in v najkrajšem trajanju, ki je še učinkovito. Empirično zdravljenje uvedemo na podlagi klinične slike, lokalne občutljivosti, lokalnih smernic (če obstajajo) in predhodne bolnikove uporabe antibiotikov. Če imamo na voljo rezultate ustreznih mikrobioloških preiskav, predpišemo najbolj ozkospektralen še učinkovit antibiotik. Pri blagih do zmernih okužbah lahko zdravimo s peroralnim antibiotikom.

Intravensko zdravljenje izberemo, kadar je bolnik resno bolan, nato pa po 48 urah preverimo laboratorijske kazalce vnetja in mikrobiološke izvide, na podlagi katerih antibiotično zdravljenje zožimo v najožji še učinkovit spekter ter preverimo, ali bolniku lahko uvedemo peroralno zdravljenje. Zavedati se moramo, da antibiotično zdravljenje pomembno spremeni bolnikovo mikrobioto, ima lahko neželene učinke

ter lahko povzroči pojav dodatnih okužb, kot je driska, povzročena s *Clostridioides difficile*.

PROTIMIKROBNA ODPORNOST V SLOVENIJI

Leta 2017 (tabela 1) je bila odpornost *S. aureus* na oksacilin okoli 7,7%, medtem ko je bilo le 0,5 % sevov odpornih na trimetoprim/sulfametoksazol (TMP/SMX). Precej slabša je občutljivost za fluorokinolone (na ciprofloksacin 9 % odpornih izolatov) in makrolide (na eritromicin 11,2 % odpornih izolatov). Občutljivost za fluorokinolone je bila slabša tudi v primeru enterobakterij (20,9 % v primeru *Escherichia coli*) in *P. aeruginosa* (16,4 % odpornih sevov) (3).

Tabela 1. Odpornost nekaterih bakterij na antibiotike v Sloveniji leta 2017 (3).

po Gramu pozitivne bakterije	
<i>S. aureus</i>	% odpornih sevov
oksacilin	7,7
tetraciklin	2,8
eritromicin	11,2
klindamicin	10,2
ciprofloksacin	9
gentamicin	4,3

TMP/SMX	0,5
po Gramu negativne bakterije	
<i>E. coli</i>	
amoksisilin/klavulanska kislina	20,1
piperacilin/tazobaktam	2,1
cefotaksim	8,5
gentamicin	7,9
ciprofloksacin	20,9
TMP/SMX	29,4
ertapenem	99,9
imipenem	100
<i>P. aeruginosa</i>	
piperacilin/tazobaktam	9,2
ceftazidim	8,2
cefepim	4,6
gentamicin	7,3
imipenem	9
meropenem	6,8
ciprofloksacin	16,4

TMP/SMX trimetoprim/sulfametoksazol

KDAJ SE ODLOČIMO ZA ZDRAVLJENJE?

Nevnetih kroničnih ran ne zdravimo s sistemskimi antibiotiki (2,4,5). Zdravimo le okužene kronične rane, kjer morata biti prisotna najmanj dva znaka oziroma simptoma: rdečina, toplota, induracija, bolečina ali

gnojna sekrecija. Pri bolnikih so lahko lokalni in sistemski znaki okužbe odsotni ali bolj blagi, kot bi pričakovali. Lahko je prisotna levkocitoza in povišan C-reaktivni protein, v primeru hujše okužbe pa tudi zvišan prokalcitonin (2). Pri diagnostiki okužb kroničnih ran je treba pomisliti tudi na osteomielitis. Pri tem nam je v pomoč sedimentacija, ki je ob osteomielitisu pogosto močno povišana (npr. nad 70 mm/h), s pomočjo sedimentacije pa tudi spremljamo učinkovitost zdravljenja, saj drugi parametri vnetja pogosto upadejo zelo hitro po začetku zdravljenja (2,4).

ODVZEM VZORCEV ZA MIKROBIOLOŠKE PREISKAVE

Enotnih priporočil glede odvzema vzorcev za mikrobiološke preiskave ni. Vsem je skupno priporočilo, da vzorcev pri nevnetih kroničnih ranah rutinsko ne jemljemo.

Če gre za širjenje vnetja v okolna mehka tkiva, se priporoča odvzem tkiva pred uvedbo antibiotičnega zdravljenja. Odvzem povrhnjih brisov ni smiseln, saj osamljene bakterije predstavljajo površinsko kolonizacijo rane. Odvzem materiala za mikrobiološke preiskave (kost, vzorec tkiva rane) je še toliko bolj pomemben v primeru osteomielitisa, kjer je zdravljenje dolgotrajno. Ob dolgotrajnem zdravljenju z antibiotiki lahko namreč pričakujemo več in resnejše neželene učinke,

zato je razmerje koristi napram škodi ugodno za bolnika le, kadar je zdravljenje ustrezno glede na povzročitelja (1,2,4).

IZBIRA EMPIRIČNEGA ANTIBIOTIKA

Najpogostejša patogena, ki povzročata invazivne okužbe kroničnih ran, sta *Staphylococcus aureus* in *Streptococcus pyogenes*, ki jima sledijo po Gramu negativne bakterije, kot so enterobakterije in *Pseudomonas aeruginosa* (2,4). Ob blažji okužbi izberemo antibiotike, ki krijejo predvsem stafilokoke in streptokoke, kot je flukloksacilin. Če gre za bolnika, ki je bil že pogosto zdravljen z antibiotiki, krijemo tudi po Gramu negativne povzročitelje ter anaerobe. TMP/SMX je primeren za zdravljenje okužb kože in mehkih tkiv, povzročenih s po Gramu pozitivnimi bakterijami, medtem ko je odpornost enterobakterij že previsoka za empirično rabo. Protipsevdomonasno zdravljenje predpišemo predvsem ob visokem sumu, da je v rani prisoten tudi *P. aeruginosa*, ali na podlagi mikrobiološkega izvida (2,4). Nekatere terapevtske možnosti so predstavljene v tabeli 2.

V primeru zmerno resnih okužb lahko predpišemo aminopeniciline z inhibitorjem betalaktamaz, ki jim glede na precejšnjo odpornost enterobakterij (tabela 1) spekter lahko razširimo z aminoglikozidom. Pri hudih okužbah lahko posežemo po cefalosporinih višjih generacij, ureidopenicilinih z inhibitorjem betalaktamaz ali karbapenemih. Pri

sumu na pridruženo okužbo z anaerobi cefalosporinom dodamo še metronidazol. V primeru okužbe z na meticilin odpornega *S. aureusa* (MRSA) betalaktamske antibiotike zamenjamo za antibiotik z delovanjem na MRSA, npr. vankomicin, ali pa posežemo po cefalosporinu z delovanjem na MRSA – ceftarolinu (2,4).

Fluorokinolonov se sicer izogibamo zaradi resnih neželenih učinkov, kot je podaljšanje QT-dobe in vpliv na vezivno tkivo (pretrganje Ahilove tetive ali nastanek žilnih anevrizem) (6,7). Obenem je protimikrobna odpornost na fluorokinolone precejšnja. Če se ne moremo izogniti uporabi, skrbno pretehtamo morebitna tveganja.

Tabela 2. *Nekatere možnosti antibiotičnega zdravljenja (2,4).*

Blaga okužba
Flukloksacilin 500 mg – 1 g / 6h p.o.
Doksiciklin 100 mg / 12 h p.o.
TMP/SMX 960mg / 8 – 12 h p.o.
Klaritromicin 500 mg / 12 h p.o.
Klindamicin 300 – 600 mg / 6-8 h p.o. ± ciprofloksacin 750 mg / 12 h* p.o.
Moksifloksacin 400 mg/ 24 h p.o.
Amoksicilin s klavulansko kislino 1000 mg / 12 h p.o.
Zmerna do huda okužba
Flukloksacilin 2 g / 6h i.v. ± gentamicin 5–7 mg/kg/24h i.v. ± metronidazol 500 mg/8h i.v.
Amoksicilin/klavulanska kislina 1,2 g /8 h i.v. ± gentamicin 5–7 mg/kg/24h i.v.

Ampicilin/sulbaktam 3 g / 6h i.v. ± gentamicin 5-7 mg/kg/24h i.v.
Piperacilin s tazobaktamom 4,5 g / 6-8h i.v.
Cefotaksim 2g / 6h i.v. ± metronidazol 500 mg/8h i.v.
Cefepim 2g/12h i.v. ± metronidazol 500 mg/8h i.v.
Imipenem 500 mg/6 h i.v.
Meropenem 1g / 8h i.v.
MRSA
Vankomicin ± gentamicin 5–7 mg/kg/24h i.v. ± metronidazol 500 mg/8h i.v.
Linezolid ± gentamicin 5–7 mg/kg/24h i.v. ± metronidazol 500 mg/8h i.v.

MRSA: na meticilin odporni *S. aureus*, TMP/SMX trimetoprim/sulfametoksazol, *v primeru okužbe s *Pseudomonas aeruginosa*

KAKO DOLGO ZDRAVIMO Z ANTIBIOTIKI?

Trajanje zdravljenja je odvisno od resnosti okužbe, prisotnosti okužbe kosti in bolnikovega odgovora na antibiotik. Jasnih dokazov glede trajanja zdravljenja iz randomiziranih študij ni (4).

Blage okužbe mehkih tkiv zdravimo predvidoma 7 dni, v primeru resnejše okužbe in počasnejšega odziva na antibiotik pa tudi do 14 dni. Izjemoma lahko trajanje zdravljenja podaljšamo. Osteomielitis praviloma zdravimo 6 tednov (2,4,5,8).

V primeru resnejših okužb se moramo posvetovati tudi s kirurgom, saj bo poleg antibiotičnega zdravljenja morda potrebno tudi kirurško zdravljenje.

ZAKLJUČKI

Antibiotično zdravljenje kroničnih ran temelji na standardnih principih antibiotičnega zdravljenja – uporaba antibiotika, kadar je prisotna okužba, v najkrajšem še učinkovitem trajanju in v najožjem še učinkovitem spektru. Vedno pretehtamo koristi in tveganja, še posebno v primeru uporabe fluorokinolonov, ki lahko imajo zaradi vpliva na vezivno tkivo dolgotrajne posledice za bolnika.

LITERATURA

1. Høiby N, Bjarnsholt T, Moser C, Bassi GL, Coenye T, Donelli G, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. Clin Microbiol Infect. 2015; 21: S1–25.
2. Schaper N, van Netten J, Hinchliffe R, Lipsky B, editors. IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease. [Internet]. IWGDF; 2019 [cited 2020 May 27]. Available from: <https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2019/05/IWGDF-Guidelines-2019.pdf>
3. Štrumbelj I, Pirš M, Berce I, Bombek M, Fišer J, Golle A, et al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike - Slovenija 2017 [Internet]. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje

občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2018 [cited 2019 Sep 10]. Available from: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz/skuopz>

4. Anon. NICE guideline: Leg ulcer infection: antimicrobial prescribing. [Internet]. NICE; 2020 [cited 2020 May 27]. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng152
5. Franks P, Barker J, Collier M. Management of patients with venous leg ulcer: challenges and current best practice. *J Wound Care*. 2016; 25 (6): Suppl, 1–67.
6. Ciprofloxacin 500mf Film-coated Tablets. SMPC. [Internet]. 2019 [cited 2020 Jan 6]. Available from: https://www.medicines.org.uk/emc/product/2379/smpc#CLINICAL_PRECAUTIONS
7. Anon. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restriction of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. [Internet]. EMA; 2019 [cited 2020 Jan 6]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead_en.pdf
8. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014; 59 (2): e10–52.

ADJUVANTNE METODE ZDRAVLJENJA ZA IZBOLJŠANJE MIKROCIRKULACIJE PRI BOLNIKIH S KRONIČNO RANO – TRANSDERMALNA APLIKACIJA CO₂

Igor Frangež, Danijel Erdani

*Klinični oddelek za kirurške okužbe, Univerzitetni klinični center
Ljubljana*

POVZETEK

Izhodišče: Zdravljenje z ogljikovim dioksidom spada med nove oziroma dodatne oblike zdravljenja kroničnih ran. V raziskavi smo preučevali učinek prekokožne aplikacije plinastega ogljikovega dioksida (CO₂) na celjenje kroničnih ran pri bolnikih s sladkorno boleznijo.

Metode: 47 bolnikov s sladkorno boleznijo in kroničnimi ranami smo razdelili v dve skupini: bolnike v raziskovalni skupini smo 4 tedne zdravili s prekokožnimi aplikacijami plinastega CO₂, bolniki v kontrolni skupini pa so 4 tedne prejeli prekokožne aplikacije zraka (placebo). Pri vseh bolnikih smo ob začetku in zaključku zdravljenja opravili sledeče preiskave: oceno površine in volumna rane, oceno ležišča rane, oceno stopnje periferne nevropatije, merjenje temperature nožnih

palcev, krvnega tlaka in srčnega utripa, EKG ter oceno mikrocirkulacije z laserskim doplerskim merilnikom pretoka krvi.

Rezultati: Pri bolnikih, ki so prejeli prekokožne aplikacije CO₂, se je popolnoma zacelilo 67 % ran, opazali pa smo tudi pomembno zmanjšanje povprečne površine in prostornine preostalih ran v primerjavi z ranami bolnikov v kontrolni skupini. Bolniki, ki so prejeli terapijo s placebom (zrak namesto CO₂), so imeli ob zaključku raziskave značilno slabšo prekrvavitev, ugotovili pa smo tudi statistično značilne razlike v korist bolnikov v raziskovalni skupini pri testih, kjer smo ocenjevali stanje mikrocirkulacije in zaznavanje občutkov na stopalih. Pomembnejšega vpliva zdravljenja na krvni tlak in srčni utrip nismo beležili ($p > 0,05$).

Zaključek: Izsledki naše raziskave so pokazali pomembne pozitivne učinke terapije s prekokožnimi aplikacijami plinastega CO₂ na celjenje kroničnih diabetičnih ran.

Ključne besede: kronična rana, mikrocirkulacija, prekokožna aplikacija CO₂

UVOD

Rane, ki se ne zacelijo več mesecev ali celo let, imenujemo kronične rane. Predstavljajo enega izmed najbolj trdovratnih izzivov sodobne medicine (1), saj s standardnim zdravljenjem, ki se osredotoča

predvsem na higieno (odstranjevanje nekrotičnega tkiva, vzdrževanje vlažnega ležišča rane, preprečevanje okužb) in mehansko razbremenitev predela rane, pogosto ne dosežemo želenega učinka. Zdravljenje kronične rane pri bolniku s sladkorno boleznijo pa je zaradi izraženosti okvare mehanizma celjenja ran še znatno zahtevnejše (1), zato se po svetu čedalje več pozornosti namenja preučevanju dodatnih možnosti zdravljenja tovrstnih ran. Med slednje spada tudi zdravljenje s CO₂. Glede na dosedanje izsledke različnih raziskav so v povečanje oskrbe tkiv s kisikom med aplikacijo CO₂ vključeni sledeči mehanizmi:

- Bohrov učinek - višja raven pCO₂ zniža pH krvi, kar se izrazi v premiku disociacijske krivulje hemoglobina v desno (2);
- vazodilatacija kot posledica hiperkapnije (glavni mediator tega procesa je dušikov oksid (NO), ostali mediatorji so še prostaglandini ter nekateri drugi endogeni vazodilatatorji) (3);
- neoangiogeneza – najverjetneje pod vplivom žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF), NO ter dejavnika tumorske nekroze α (TNF α) (3, 4).

Ker je nevropatija pri bolnikih s sladkorno boleznijo posledica mikroangiopatije, bi lahko s spodbujanjem prekrvavitve in rasti novih žil v prizadetih tkivih izboljšali tudi nevrološke simptome bolnikov (5). Z našo klinično raziskavo smo želeli oceniti učinke zdravljenja s prekokožnimi aplikacijami plinastega CO₂.

MATERIALI IN METODE

Raziskava je bila zasnovana kot prospektivna randomizirana dvojno slepa raziskava, v katero smo vključili bolnike s kroničnimi ranami na spodnjih okončinah (eno ali več), ki so se kljub standardnemu zdravljenju slabo celile. Izbrani bolniki niso imeli pridruženih bolezenskih stanj, ki smo jih ocenili kot kontraindikacije za zdravljenje s CO₂: kronično srčno popuščanje (NYHA III in IV), kronična ledvična odpoved (stadij 3 in 4), KOPB (stadij III in IV), anemija (koncentracija hemoglobina pod 120g/l pri moških oz. 110 g/l pri ženskah), maligne bolezni, stanje po akutnem miokardnem infarktu, globoka venska tromboza, akutna okužba, progresivna septična rana, osteomielitis in gangrena stopala.

Izbrali smo 47 bolnikov s sladkorno boleznijo, ki so imeli 61 kroničnih ran. Pred vključitvijo v raziskavo je bolnikom zdravstveno osebje razložilo protokol raziskave in vse druge pomembne informacije v zvezi s študijo, podpisali so tudi pisno privolitev. Študija je bila odobrena s strani Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko (ID: KME 84/02/16).

Bolnike smo naključno razdelili v dve skupini, raziskovalno in kontrolno (ki je prejela placebo). Med raziskavo smo iz kontrolne skupine izločili 4 bolnike (dva zaradi amputacije spodnje okončine, enega zaradi čezmernega povečanja velikosti rane in enega zaradi izrazite hipertrofije ležišča rane). Pred začetkom štiritedenskega

zdravljenja smo vse bolnike pregledali in rane ocenili s sledečimi preiskavami:

- oceno površine in prostornine rane z brezkontaktnim tridimenzionalnim laserskim skenerjem DAVID SLS-2 (David Vision Systems GmbH, Koblenz, Nemčija);
- oceno ležišča rane po Falangi;
- oceno stopnje diabetične nevropatije na obeh spodnjih okončinah s standardnimi testi – zaznavo vibracij smo testirali z glasbenimi vilicami frekvence 128 Hz, zaznavo finega dotika pa z monofilamentnim testom;
- merjenjem temperature nožnih palcev na plantarni strani z infrardečim termometrom Voltcraft IR 260- 8S (Voltcraft, London, VB);
- merjenjem krvnega tlaka z merilnikom Ohmeda Finapres 2300 in Finometer MIDI (Finapres Medical Systems, Enschede, Nizozemska) in srčnega utripa ter EKG v standardnem odvodu II (izmerjen z aparatom Finometer MIDI in z aparati Inštituta za fiziologijo, Ljubljana, Slovenija);
- merjenjem prekrvavitve in oceno mikrocirkulacije z laserskim doplerskim merilnikom pretoka krvi (Perimed, Järfälla, Švedska).

Zdravljenje, ki so ga prejemale bolniki v raziskovalni skupini, temelji na sistemu PVR (Derma Art, Brežice, Slovenija), napravi, ki omogoča neinvazivno aplikacijo 99,9-odstotnega plinastega CO₂ preko kože brez

nevarnosti vdihavanja plina s strani bolnika (ob stalnem nadzoru). Bolnikovi spodnji udi so med zdravljenjem zaviti v posebno folijo iz biološko kompatibilnega polietilena nizke gostote za enkratno uporabo, ki se zatesni okoli pasu in poveže s sistemom PVR, nato se iz folije iztisne zrak, nastali žep med folijo in bolnikom pa se napolni s CO₂. Bolnike smo zdravili največ 4 tedne (20 delovnih dni z 1 aplikacijo na dan) oz. manj, če se je rana v tem času popolnoma zacelila. Po zaključku zdravljenja so vsi bolniki iz raziskovalne skupine znova opravili zgoraj našete preiskave (ocena periferne nevropatije, ocena perfuzije, meritev temperature nožnih palcev, EKG in meritev krvnega tlaka), pri nezaceljenih ranah pa smo ponovno ocenili ležišče rane po Falangi in izmerili površino ter volumen rane.

Kontrolna skupina je prejemale zdravljenje s placebom, med katerim je sistem PVR namesto CO₂ apliciral zrak, kar je bila edina razlika v primerjavi s terapijo raziskovalne skupine (vsi drugi postopki, vključno z meritvami, so bili opravljeni na enak način kot pri raziskovalni skupini).

Za statistično analizo podatkov smo uporabili računalniški program IBM SPSS Statistics, v.24 (IBM Corp., Armonk, New York, ZDA), s katerim smo izvedli parni t-test oz. test χ^2 -kvadrat (stopnjo tveganja smo postavili pri $\alpha < 0,05$).

Frekvenčne vrednosti, pridobljene z laserskim doplerskim merilnikom pretoka krvi, smo razvrstili v različno dolge frekvenčne intervale, ki

ponazarjajo vpliv različnih fizioloških mehanizmov na regulacijo mikrocirkulacije: 0,6–2 Hz (interval I, aktivnost srca), 0,145–0,6 Hz (interval II, vpliv dihanja), 0,052–0,145 Hz (interval III, aktivnost mišic), 0,021–0,052 Hz (interval IV, nevrogena aktivnost), 0,0095–0,021 Hz (interval V, od NO odvisna aktivnost endotelija), 0,005–0,0095 Hz (interval VI, od NO neodvisna aktivnost endotelija).

REZULTATI

Površina in volumen rane ter videz ležišča rane: Pred začetkom štiritedenskega zdravljenja sta bili raziskovalna in kontrolna skupina primerljivi med seboj glede na izračunano povprečno površino rane ($p = 0,625$); povprečni volumen rane je bil sicer v raziskovalni skupini večji kot v kontrolni, vendar pa je bila razlika statistično neznačilna ($p = 0,059$). Po zaključku zdravljenja smo med obema skupinama bolnikov ugotovili razliko v povprečni površini ($p = 0,001$) in povprečnemu volumnu rane ($p < 0,001$). Pri bolnikih, ki so prejeli terapije s CO_2 , se je popolnoma zacelilo 20 od 30 ran (67 %), povprečna površina preostalih ran pa se je zmanjšala ($p = 0,001$), prav tako tudi njihov povprečni volumen ($p = 0,003$). V kontrolni skupini se nobena rana ni povsem zacelila; ugotavljali smo sicer zmanjšanje povprečnih vrednosti površine in volumna ran v primerjavi z izhodiščnimi, vendar pa je bila razlika statistično neznačilna ($p_{\text{površina}} = 0,383$, $p_{\text{volumen}} = 0,178$). Ocenili po Falangi sta bili pred začetkom zdravljenja primerljivi med

skupinama ($p = 0,343$), po njem pa sta se v obeh skupinah izboljšali, vendar bolj v raziskovalni ($p < 0,001$) kot v kontrolni skupini ($p = 0,024$). Ocena po Falangi je bila boljša v skupini, ki je prejela terapijo s CO_2 ($p = 0,001$).

Temperatura stopal, izmerjena na plantarni (stopalni) strani nožnega palca, če je bilo možno, sicer na plantarni strani naslednjega prsta: V meritvah, opravljenih pred začetkom zdravljenja, sta bili povprečni temperaturi stopal primerljivi med obema skupinama bolnikov ($p_{\text{levo}} = 0,893$, $p_{\text{desno}} = 0,528$), v meritvah po zaključenem zdravljenju pa sta bili pri raziskovalni skupini višji na obeh stopalih ($p < 0,001$). Pri kontrolni skupini sta povprečni temperaturi stopal ostali praktično nespremenjeni ($p_{\text{levo}} = 0,695$, $p_{\text{desno}} = 0,473$). Razlika v povprečnih temperaturah stopal med obema skupinama bolnikov je bila statistično značilna za obe stopali (p_{levo} in $p_{\text{desno}} < 0,001$).

Perfuzija (merjena z laserskim doplerskim merilnikom): Za oceno kožne mikrocirkulacije smo se osredotočili na frekvenčne intervale IV, V, VI, ki smo jih podrobneje že opisali. Pred zdravljenjem nismo ugotavljali razlik v signalih posameznih in kombiniranih intervalov med obema skupinama ($p_{\text{IV}} = 0,964$, $p_{\text{V,VI}} = 0,894$, $p_{\text{IV,V,VI}} = 0,945$), po zdravljenju pa smo beležili statistično značilne razlike v raziskovalni skupini ($p_{\text{IV}} = 0,085$, $p_{\text{V,VI}} = 0,030$, $p_{\text{IV,V,VI}} = 0,010$), v kontrolni skupini pa ne ($p_{\text{IV}} = 0,450$), $p_{\text{V,VI}} = 0,092$, $p_{\text{IV,V,VI}} = 0,098$). V meritvah po zaključku zdravljenja smo opazili statistično značilni razliki med obema

skupinama v dveh kombiniranih intervalih ($p_{IV,V,VI} = 0,003$, $p_{V,VI} = 0,001$).

Test zaznavanja vibracij in monofilamentni test: Pred začetkom zdravljenja nismo ugotavljali razlik med skupinama glede na rezultate vibracijskega ($p = 0,777$) in monofilamentnega testa ($p = 0,326$). Po zaključenem zdravljenju pa smo pri obeh testih ugotovili razliko v raziskovalni skupini ($p < 0,001$), v kontrolni pa ne ($p_{\text{vibracijski test}} = 0,701$, $p_{\text{monofilamentni test}} = 0,394$). Po zaključenem zdravljenju smo opazili značilno razliko v rezultatih obeh testov med kontrolno in raziskovalno skupino (p je bil za oba testa manjši od 0,001).

Srčni utrip, sistolični in diastolični krvni tlak: Tako pred zdravljenjem kot tudi po njem v obeh skupinah bolnikov nismo beležili razlik v srčnem utripu ($p_{\text{raziskovalna}} = 0,506$, $p_{\text{kontrolna}} = 0,351$) ter sistoličnemu ($p_{\text{raziskovalna}} = 0,502$, $p_{\text{kontrolna}} = 0,969$) in diastoličnem krvnem tlaku ($p_{\text{raziskovalna}} = 0,731$, $p_{\text{kontrolna}} = 0,886$).

RAZPRAVA

Sladkorna bolezen prizadene presnovo glukoze, ki vodi v čezmeren porast vrednosti krvnega sladkorja. Tudi ob optimalnem zdravljenju so dolgoročne posledice neurejene glikemije praktično neizogibne, predvsem zaradi okvare endotelija zlasti manjših žil (diabetična mikroangiopatija), kar vodi v hipoperfuzijo in tkivno hipoksijo. Najbolj

se to izrazi na stopalih (sindrom diabetičnega stopala), kjer opazimo tudi nevropatijo in progresivno izgubo občutkov za dotik in bolečino (zaradi mikroangiopatije žil, ki prehranjujejo živčna vlakna) ter slabše celjenje ran, kar vodi v nastanek kronične diabetične rane (5).

S standardnimi metodami zdravljenja kronične (diabetične) rane, kot so odstranjevanje mrtvine, vzdrževanje vlage v ležišču rane, preprečevanje infekcij v njeni okolici in razbremenitev ranjenega predela, pogosto ne dosežemo ustreznega celjenja, zato se številni raziskovalci osredotočajo na preučevanje dodatnih metod zdravljenja (1), s katerimi želijo povečati pretok krvi v okolici rane (fotobiomodulacija, terapija z negativnim pritiskom) oz. povečati oksigenacijo omenjenega predela (hiperbarična kisikova terapija) (6–9).

Pozitivni učinki terapije z ogljikovim dioksidom na periferno žilje so znani že več desetletij (termalni vrelci), trenutno pa se veliko truda vlaga v raziskovanje dejanskih lokalnih (in morebitnih sistemskih) učinkov uporabe CO₂ v terapevtske namene (2,3,10–13,16–22,25–44). Naša raziskava se je osredotočila na t. i. sistem PVR.

Naša raziskava je potrdila pozitiven učinek CO₂ na celjenje ran, saj se je popolnoma zacelilo kar 67 % vseh ran pri bolnikih v skupini, ki je prejemale aplikacije CO₂, medtem ko se v kontrolni skupini ni povsem zacelila niti ena rana. Pri raziskovalni skupini smo obenem opazili znatno zmanjšanje povprečne površine in volumna preostalih (nezaceljenih) ran v primerjavi s kontrolno skupino. Tak rezultat je v

skladu z izsledki nekaterih drugih raziskav o učinkih zdravljenja s CO₂ na celjenje ran. V raziskavi Wollina in sodelavcev leta 2004 so bolniki sodelovali v zdravljenju s CO₂, ki je trajalo od 6 do 14 dni oz. do nastanka granulacijskega tkiva in izboljšanja mikrocirkulacije do te mere, da je bilo možno rano pokriti s kožnim presadkom (10). Shalan s sodelavci je leta 2015 raziskoval terapijo z vodo, obogateno s CO₂ (naprava Carbothera, Mitsubishi Rayon, Tokio, Japonska) (11). Pri preiskovancih se je po koncu zdravljenja (30-minutno namakanje stopal dnevno, 15 dni) izboljšal pretok krvi v okolici rane, spremenila pa se je tudi barva ran (iz rumene v modro, kar pomeni manj nekrotičnega tkiva v rani). Dodatno so opazali izboljšanje rezultatov testov občutljivosti, pomembnega zmanjšanja povprečne površine rane pa niso ugotovili. Napravo Carbothera je leta 2018 testiral tudi Abdulhamza s sodelavci (vendar z daljšim zdravljenjem, ki so ga izvajali 3 mesece trikrat tedensko po 30 minut), ki poroča o statistično značilnem izboljšanju pretoka krvi v velikih arterijah in venah spodnjih udov, povprečni površini ran in gleženjskega indeksa pri raziskovalni skupini, obenem pa je v tej skupini opazal večji delež sprememb barve ran ter boljše rezultate pri testih občutljivosti kot v kontrolni skupini (12).

Večje število raziskav potrjuje pozitiven vpliv CO₂ na izboljšanje pretoka krvi tako v večjih kot tudi v manjših žilah, verjetno prek mehanizma, odvisnega od NO (10–13,16,22,30,31). Savin s sodelavci je leta 1995 v dvojno slepi randomizirani klinični raziskavi na 10 bolnikih

z arteriopatijo stopnje II (13), ki so prejeli enkratni, 20-minutni transdermalni odmerek plinastega CO₂, opazal izboljšan pretok krvi v femoralni arteriji in v stopalu. Podobno so opazali tudi Sato in sodelavci leta 2008 (vodna kopel z visoko vsebnostjo CO₂) (14), Minamiyama in Yamamoto pa sta leta 2010 prišla do podobnih izsledkov na podganah (15). V naši raziskavi smo ocenjevali stopnjo vazodilatacije z merjenjem temperature na plantarni strani nožnih palcev. V skupini bolnikov, zdravljenih s CO₂, se je izmerjena temperatura v povprečju dvignila za približno 4 stopinje Celzija ($p < 0,001$), medtem ko placebo ni vplival na temperaturo stopal.

Sakai (2) je potrdil še en mehanizem delovanja CO₂ na telo, in sicer Bohrov efekt, pri katerem pride do premika disociacijske krivulje hemoglobina v desno, zaradi česar se s hemoglobina sprostijo več kisika, kar pomeni boljšo oksigenacijo tkiv. Vpliv CO₂ na boljšo tkivno preskrbo s kisikom je potrdil tudi Hartmann (16).

Pri pregledu strokovne literature nismo našli poročil o raziskavah na ljudeh, ki bi preučevale učinek ponavljajočih se transdermalnih aplikacij CO₂ na angiogenezo, obstaja pa nekaj študij na podganah. Xu in sodelavci (4) so leta 2017 v svoji raziskavi podganam povzročili ishemijo z podvezanjem femoralnih arterij in jih razdelili v 4 skupine (prva skupina je bila kontrolna, druga je prejela vodne kopeli, tretja kopel z vodo, obogateno s CO₂, četrta skupina ni imela podvezanih arterij). Po 4 tednih so ugotovili statistično pomembno razliko v stopnji

angiogeneze pri podganah, ki so prejemale kopeli s CO₂, v primerjavi z drugimi skupinami. Ueha s sodelavci (2017) je primerjal pretečene razdalje na podganjem kolesu med dvema skupinama podgan (kontrolno skupino in skupino, ki je prejemale aplikacije plinastega CO₂) (17). Rezultati te raziskave kažejo, da aplikacije CO₂ preko kože ne spodbudijo angiogeneze le v koži, temveč tudi v globokih tkivih (mišicah). Oe s sodelavci (2011) je dokazal povečano izražanje genov PGC-1 α , SIRT in VEGF ter povečano število mitohondrijev pri podganah, ki so prejemale prekokožne aplikacije CO₂ (18). Oda s sodelavci (2019) se je osredotočil na vpliv števila aplikacij CO₂ na rast novih žil in tvorbo kalusov (19). Podgane, ki so prejemale aplikacije plinastega CO₂, so bile razdeljene v tri skupine z različno dolгим trajanjem zdravljenja (tri tedne, dva tedna in en teden), četrta skupina podgan je bila kontrolna. V skupini, ki je prejemale terapijo 3 tedne, so ugotovili statistično značilno razliko v stopnjah tvorbe kalusov in angiogeneze ter količine VEGF v primerjavi s kontrolno skupino. Fabry s sodelavci pa je leta 2009 izvedel študijo na ljudeh, in sicer na bolnikih z intermitentno klavdikacijo (20). Dokazal je, da terapija s CO₂ znatno izboljša tako razdaljo, ki so jo bolniki zmožni prehoditi, kot tudi prehojeno razdaljo, pri kateri bolniki še ne čutijo bolečin. Pozitivni učinki terapije so trajali od 3 do 12 mesecev.

V naši raziskavi smo z laserskim doplerskim merilnikom ocenjevali stanje mikrocirkulacije pred začetkom raziskave in po 4 tednih

zdravljenja s CO₂ (oziroma po zacelitvi rane, če je do nje prišlo prej kot v 4 tednih). Analizirali smo frekvenčne intervale IV, V in VI. V delu signala, ki je odvisen od nevrogene aktivnosti (interval IV), nismo opazili razlike med meritvama, ugotovili pa smo razliko v intervalih V in VI, v katerih merimo od NO odvisno (interval V) oz. od NO neodvisno aktivnost endotelija (interval VI), kar je po našem mnenju posledica hitrega odziva mikrožilja na CO₂. Če želimo izboljšati nevrogeno aktivnost (ki je ob nevropatiji okrnjena), moramo tako najprej izboljšati stanje mikroskopsko majhnih žil, ki prehranjujejo živčna vlakna. Finžgar s sodelavci (21) je leta 2015 že dokazal izboljšanje mikrocirkulacije po uporabi enake naprave, kakršno smo v raziskavi uporabili mi (s tedanjim imenom CARBOfit®), vendar pa je njegova raziskava temeljila na preučevanju takojšnjega učinka terapije s CO₂ na mikrožilje; mikrocirkulacijo so ocenili pred posamično aplikacijo in v njenih zadnjih minutah. Naše meritve mikrocirkulacije, ki so potekale pred začetkom 20 posamičnih terapij in po zaključku zdravljenja (4 dni po zadnji aplikaciji), pa so potrdile izboljšanje mikrocirkulacije, ki je vztrajalo tudi po končani terapiji. Izsledki naše raziskave bi lahko pomembno doprinesli k preprečevanju kroničnih diabetičnih ran na stopalih. Podoben učinek zdravljenja s CO₂ je namreč leta 2008 potrdil tudi Hayashi s sodelavci (22), ki je bolnike po kirurški revaskularizaciji spodnjih okončin zdravil s kopelmi, obogatnimi s CO₂. Po zaključenem zdravljenju je opazal značilne razlike v ponovnem pojavljanju ishemičnih razjed med raziskovalno in kontrolno skupino. V

okviru naše raziskave žal nismo zbrali podatkov o dolgoročnih učinkih zdravljenja, ki bi nam omogočili oceno vpliva zdravljenja s CO₂ na preprečevanje ponovnega nastanka kroničnih diabetičnih ran.

Diabetična nevropatija kot posledica mikroangiopatije, ki vodi v ishemijo živčnih vlaken (5), je eden od poznih zapletov sladkorne bolezni, ki ima pomembno vlogo pri nastanku kroničnih ran. V naši raziskavi smo preučevali vpliv CO₂ na izboljšanje simptomov diabetične nevropatije s pomočjo dveh testov, vibracijskega in monofilamentnega. Po štiritedenskem zdravljenju z aplikacijami CO₂ so se rezultati omenjenih testov v raziskovalni skupini močno izboljšali v primerjavi s kontrolno ($p < 0,001$). Ti izsledki imajo velik klinični pomen, saj za diabetično nevropatijo še ni učinkovite terapije. O podobnih rezultatih poročata tudi Abdulhamza in Shalan (11, 12).

Bolniki s sladkorno boleznijo imajo običajno več pridruženih bolezni in večje tveganje za kardiovaskularne zaplete, predvsem za miokardni infarkt, zato je treba opredeliti tudi morebitne sistemske učinke zdravljenja kroničnih ran s CO₂. Szafraniec (2014) meni, da CO₂ med aplikacijo zniža krvni tlak in srčno frekvenco ter poveča minutni volumen srca (23), kar več avtorjev pripisuje povečani aktivnosti parasimpatičnega živčevja. Podobnega mnenja je tudi Sato s sodelavci, ki je leta 2008 potrdil učinek CO₂ na znižanje srčnega utripa (14), medtem ko Pagurelias leta 2010 tega ni potrdil (24). Naši rezultati kažejo, da terapija s CO₂ nima dolgoročnega učinka na srčno frekvenco

in srednji arterijski tlak, saj po 20 aplikacijah nismo opazili znatnih razlik. Kreska s sodelavci (2019) je raziskoval vpliv lokalnega zdravljenja s CO₂ na variabilnost srčne frekvenca. Njegovi izsledki kažejo, da med zdravljenjem pride do manjših porastov tako aktivnosti simpatičnega kot tudi parasimpatičnega živčevja (25). Nemeth s sodelavci (2017) je meril koncentracije plazemskega asimetričnega dimetilarginina (ADMA), inhibitorja NO-sintaze, katerega raven je običajno višja pri ljudeh z večjim kardiovaskularnim tveganjem (26). Med terapijo se je koncentracija ADMA rahlo znižala, kar bi lahko bilo koristno za ljudi z večjim tveganjem za bolezni srca in ožilja. Leta 2018 je omenjena ekipa raziskovalcev raziskala tudi vpliv posamične terapije s CO₂ na togost arterijske stene (na hitrost aortnega pulznega vala in aortni avgmentacijski indeks) (27). Rezultati so bili spodbudni pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo, pri bolnikih s sladkorno boleznijo pa niso bili tako prepričljivi.

V strokovni literaturi nismo našli raziskave o učinkih terapije s CO₂ na pridružena bolezenska stanja preiskovancev. Obstajajo pa nekatere bolezni, pri katerih bi lahko zdravljenje s CO₂ vodilo v resne zdravstvene zaplete. Vazodilatacija, posredovana s CO₂, bi lahko ob sočasni akutni globoki venski trombozi povzročila pljučno embolijo, pri bolnikih s kroničnimi pljučnimi boleznimi pa se CO₂ ne bi izločal iz krvi prek pljuč, temveč bi se kopičil in povzročal neželene učinke. Zadržek za tovrstno zdravljenje so tudi ledvične bolezni, srčno

popuščanje (stadij III in IV po NYHA) ter akutni miokardni infarkt, pa tudi anemija (hemoglobin pod 120g/L pri moških in pod 110 g/L za ženske). Pri septičnih ranah zaradi vazodilatacije obstaja nevarnost razsoja okužbe po telesu, pri rakavih bolnikih bi hipotetično lahko prišlo tudi do hitrejšega poteka maligne bolezni. Zaradi pomanjkanja podatkov o morebitnih neželenih učinkih menimo, da tovrstno zdravljenje ni primerno za nosečnice in otroke. Vsa našeta stanja za zdaj (dokler ne bo dokazano drugače) ocenjujemo kot kontraindikacije za terapijo s CO₂.

ZAKLJUČEK

Ob upoštevanju določenih kontraindikacij bi terapija z aplikacijami plinastega CO₂ preko kože lahko pomembno doprinesla k uspešnemu zdravljenju kroničnih diabetičnih ran. V naši raziskavi opazamo pozitivne lokalne učinke CO₂ na celjenje ran, pretok krvi in občutljivost na dotik. Naši rezultati potrjujejo izsledke podobnih raziskav v vplivu CO₂ na telo.

LITERATURA

1. Medina A, Scott PG, Ghahary A, Tredget EE (2005) Pathophysiology of chronic nonhealing wounds. J Burn Care Rehabil. 26: 306–19.

2. Sakai Y, Miwa M, Oe K, Ueha T, Koh A, Niikura T, Iwakura T, Lee SY, Tanaka M, Kurosaka M. A novel system for transcutaneous application of carbon dioxide causing an "artificial Bohr effect" in the human body. *PLoS One*. 2011; 6: e24137. doi: 10.1371/journal.pone.0024137.
3. Irie H, Tatsumi T, Takamiya M, Zen K, Takahashi T, Azuma A, Tateishi K, Nomura T, Hayashi H, Nakajima N, Okigaki M, Matsubara H. Carbon dioxide-rich water bathing enhances collateral blood flow in ischemic hindlimb via mobilization of endothelial progenitor cells and activation of NO-cGMP system. *Circulation*. 200; 111: 1523–9.
4. Xu YJ, Elimban V, Dhalla NS. Carbon dioxide water-bath treatment augments peripheral blood flow through the development of angiogenesis. *Can J Physiol Pharmacol*. 2017; 95: 938–44.
5. <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/diabetic-neuropathy>
6. Frangež I, Nizič-Kos T, Frangež HB. Phototherapy with LED Shows Promising Results in Healing Chronic Wounds in Diabetes Mellitus Patients: A Prospective Randomized Double-Blind Study. *Photomed Laser Surg*. 2018; 36: 377–82.
7. Maiya AG, Kumar AS, Hazari A, Jadhav R, Ramachandra L, Hande HM, Rajgopal SK, Maiya SG, Kalkura P, Keni LG. Photobiomodulation therapy in neuroischaemic diabetic foot ulcers: a novel method of limb salvage. *J Wound Care*. 2018; 2: 837–42.
8. Hu X, Lian W, Zhang X, Yang X, Jiang J, Li M. Efficacy of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure combined with photon therapy for management of diabetic foot ulcers. *Ther Clin Risk Manag*. 2018; 14: 2113–8.
9. Nik Hisamuddin NAR, Wan Mohd Zahiruddin WN, Mohd Yazid B, Rahmah S. Use of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in chronic

- diabetic wound - A randomised trial. *Med J Malaysia*. 2019; 74: 418–24.
10. Wollina U, Heinig B, Stelzner C, Hansel G, Schönlebe J, Tchernev G, Lotti T. The Role of Complex Treatment in Mixed Leg Ulcers - A Case Report of Vascular, Surgical and Physical Therapy. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018; 6: 67–70. doi: 10.3889/oamjms.2018.023.
 11. Shalan N, Al-Bazzaz A, Al-Ani I, Najem F, Al-Masri M. Effect of Carbon Dioxide Therapy on Diabetic Foot Ulcer. *Journal of Diabetes Mellitus*. 2015; 5, 284–9. <http://dx.doi.org/10.4236/jdm.2015.54035>.
 12. Abdulhamza GR, Al-Omary HI. Physiological Effects of Carbon Dioxide Treatment on Diabetic Foot Ulcer Patients. *Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. 2018; 5. DOI: 10.9790/3008-1305040107.
 13. Savin E, Bailliant O, Bonnin P, Bedu M, Cheynel J, Coudert J, Martineaud JP. Vasomotor effects of transcutaneous CO₂ in stage II peripheral occlusive arterial disease. *Angiology*. 1995;46: 785–91.
 14. Sato M, Kanikowska D, Iwase S, Nishimura N, Shimizu Y, Belin de Chantemele E, Matsumoto T, Inukai Y, Taniguchi Y, Ogata A, Sugeno J. Effects of immersion in water containing high concentrations of CO₂ (CO₂-water) at thermoneutral on thermoregulation and heart rate variability in humans. *Int J Biometeorol*. 2009; 53: 25–30.
 15. Minamiyama M, Yamamoto A. Direct evidence of the vasodilator action of carbon dioxide on subcutaneous microvasculature in rats by use of intra-vital video-microscopy. *Journal of Biorheology*. 2010; 24: 42–6.
 16. Hartmann BR, Bassenge E, Pittler M. Effect of carbon dioxide-enriched water and fresh water on the cutaneous microcirculation

- and oxygen tension in the skin of the foot. *Angiology*. 1997; 48: 337–43.
17. Ueha T, Oe K, Miwa M, Hasegawa T, Koh A, Nishimoto H, Lee SY, Niikura T, Kurosaka M, Kuroda R, Sakai Y. Increase in carbon dioxide accelerates the performance of endurance exercise in rats. *J Physiol Sci*. 2018; 68: 463–70. doi: 10.1007/s12576-017-0548-6.
 18. Oe K, Ueha T, Sakai Y, Niikura T, Lee SY, Koh A, Hasegawa T, Tanaka M, Miwa M, Kurosaka M. The effect of transcutaneous application of carbon dioxide (CO₂) on skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011; 407: 148–52. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.02.128.
 19. Oda T, Iwakura T, Fukui T, Oe K, Mifune Y, Hayashi S, Matsumoto T, Matsushita T, Kawamoto T, Sakai Y, Akisue T, Kuroda R, Niikura T. Effects of the duration of transcutaneous CO₂ application on the facilitatory effect in rat fracture repair. *J Orthop Sci*. 2019. doi:10.1016/j.jos.2019.09.017.
 20. Fabry R, Monnet P, Schmidt J, Lusson JR, Carpentier PH, Baguet JC, Dubray C. Clinical and microcirculatory effects of transcutaneous CO₂ therapy in intermittent claudication. Randomized double-blind clinical trial with a parallel design. *Vasa*. 2009; 38: 213–24. doi: 10.1024/0301-1526.38.3.213.
 21. Finzgar M, Melik Z, Cankar K. Effect of transcutaneous application of gaseous carbon dioxide on cutaneous microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2015; 60: 423–35. doi: 10.3233/CH-141898.
 22. Hayashi H, Yamada S, Kumada Y, Matsuo H, Toriyama T, Kawahara H. Immersing Feet in Carbon Dioxide-enriched Water Prevents Expansion and Formation of Ischemic Ulcers after Surgical Revascularization in Diabetic Patients with Critical Limb Ischemia. *Ann Vasc Dis*. 2008; 1: 111–7. doi: 10.3400/avd.AVDoa08001.
 23. Szafraniec R, Fryc W, Kochański M. Analysis of the impact of a single artificial carbonic acid water bath on hemodynamic

- parameters in patients with hypertension. DOI:10.1515/physio-2014-0018.
24. Pagourelas ED, Zorou PG, Tsaligopoulos M, Athyros VG, Karagiannis A, Efthimiadis GK. Carbon dioxide balneotherapy and cardiovascular disease. *Int J Biometeorol*. 2011; 55: 657–63.
 25. Kreska Z, Németh B, Kiss I, Péter I, Ajtay Z, Hejjel L. Transcutaneous Carbon Dioxide Treatment Affects Heart Rate Variability - A Pilot Study. *In Vivo*. 2018; 32: 1259–64. doi: 10.21873/invivo.11374.
 26. Nemeth B, Kiss I, Jencsik T, Peter I, Kreska Z, Koszegi T, Miseta A, Kustan P, Boncz I, Laczo A, Ajtay Z. Angiotensin-converting Enzyme Inhibition Improves the . Effectiveness of Transcutaneous Carbon Dioxide Treatment. *In Vivo*. 2017; 31: 425–8.
 27. Németh B, Kiss I, Ajtay B, Péter I, Kreska Z, Cziráki A, Horváth IG, Ajtay Z. Transcutaneous Carbon Dioxide Treatment Is Capable of Reducing Peripheral Vascular Resistance in Hypertensive Patients. *In Vivo*. 2018; 32: 1555–9. doi: 10.21873/invivo.11414.
 28. Schmidt J, Monnet P, Normand B, Fabry R. Microcirculatory and clinical effects of serial percutaneous application of carbon dioxide in primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Vasa*. 2005; 34: 93–100.
 29. Tappia PS, Pierce NG, Ramjiawan B, Hasebe H, Kumamoto H. Evaluation of the clinical utility, efficacy and safety of a novel medical device for the treatment of foot ulcers: Rationale and design of the carbothera therapy. *Curr Res Cardiol*. 2016; 3: 117–20.
 30. Makino N, Maeda T, Abe N. Effects of immersion in artificial carbon dioxide on endothelial function assessed with flow-mediated dilation in patients with type 2 diabetes. *Jpn Soc Climatol Phys Med*. 2015; 78:276-84.
 31. Hartmann BR, Bassenge E, Hartmann M. Effects of serial percutaneous application of carbon dioxide in intermittent

- claudication: results of a controlled trial. *Angiology*. 1997; 48: 957–63.
32. Khat L, Leibaschoff GH. Clinical Prospective Study on the Use of Subcutaneous Carboxytherapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcer. *Surg Technol Int*. 2018 1; 32: 81–90.
33. Abramo AC, Teixeira TT. Carbon insufflations in chronic ulcers of the lower limbs. *Rev Bras Cir Plast*. 2011; 26: 205–10.
34. Brandi C, Grimaldi L, Nisi G, Brafa A, Campa A, Calabrò M, Campana M, D'Aniello C. The role of carbon dioxide therapy in the treatment of chronic wounds. *In Vivo*. 2010; 24: 223–6.
35. Brandi C, D'Aniello C, Grimaldi L, Caiazzo E, Stanghellini E. Carbon dioxide therapy: effects on skin irregularity and its use as a complement to liposuction. *Aesthetic Plast Surg*. 2004; 28: 222–5.
36. Brandi C, D'Aniello C, Grimaldi L, Bosi B, Dei I, Lattarulo P, Alessandrini C. Carbon dioxide therapy in the treatment of localized adiposities: clinical study and histopathological correlations. *Aesthetic Plast Surg*. 2001; 25: 170–4.
37. Matsumoto T, Tanaka M, Nakanish R, Takuwa M, Hirabayashi T, Ono K, Ikeji T, Maeshige N, Sakai Y, Akisue T, Kondo H, Ishihara A, Fujino H. Transcutaneous carbon dioxide attenuates impaired oxidative capacity in skeletal muscle in hyperglycemia model. *Gen Physiol Biophys*. 2019; 38: 237–44. doi: 10.4149/gpb_2018048.
38. Matsumoto T, Tanaka M, Ikeji T, Maeshige N, Sakai Y, Akisue T, Kondo H, Ishihara A, Fujino H. Application of transcutaneous carbon dioxide improves capillary regression of skeletal muscle in hyperglycemia. *J Physiol Sci*. 2019; 69: 317–26. doi: 10.1007/s12576-018-0648-y.
39. Yamaguchi T, Yamazaki T, Nakamura Y, Shiota M, Shimada K, Miura K, Iwao H, Yoshiyama M, Izumi Y. Percutaneous carbon dioxide mist treatment has protective effects in experimental

- myocardial infarction. *J Pharmacol Sci.* 2015; 127: 474–80. doi: 10.1016/j.jphs.2015.03.009.
40. Koga T, Niikura T, Lee SY, Okumachi E, Ueha T, Iwakura T, Sakai Y, Miwa M, Kuroda R, Kurosaka M. Topical cutaneous CO₂ application by means of a novel hydrogel accelerates fracture repair in rats. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96: 2077–84. doi: 10.2106/JBJS.M.01498.
41. Izumi Y, Yamaguchi T, Yamazaki T, Yamashita N, Nakamura Y, Shiota M, Tanaka M, Sano S, Osada-Oka M, Shimada K, Wanibuchi H, Miura K, Yoshiyama M, Iwao H. Percutaneous carbon dioxide treatment using a gas mist generator enhances the collateral blood flow in the ischemic hindlimb. *J Atheroscler Thromb.* 2015; 22: 38–51. doi: 10.5551/jat.23770.
42. Ito T, Moore JI, Koss MC. Topical application of CO₂ increases skin blood flow. *J Invest Dermatol.* 1989; 93: 259–62.
43. Blair DA, Glover WE, McArrdle L. The mechanism of the peripheral vasodilation following carbon dioxide inhalation in man. *Clin Sci.* 1960;19: 407–23.
44. Matz H, Orion E, Wolf R. Balneotherapy in dermatology. *Dermatol Ther.* 2003; 16: 132–40.
45. Xu YJ, Elimban V, Bhullar SK, Dhalla NS. Effects of CO₂ water-bath treatment on blood flow and angiogenesis in ischemic hind limb of diabetic rat. *Can J Physiol Pharmacol.* 2018; 96: 1017–21.

MIKRONIZIRANI DIOSMIN V ZDRAVLJENJU KRONIČNE VENSKE BOLEZNI – PREGLED IN NAŠI REZULTATI

Barbara Krevel

Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana

POVZETEK

Kronična venska bolezen (KVB) je pogosta bolezen, ki se razvije kot posledica kompleksnih patofizioloških mehanizmov ter povzroča različne simptome in znake. Med zdravili s klinično dokazano učinkovitostjo v zdravljenju KVB je na prvem mestu mikronizirana oblika diosmina, ki ga vsebuje tudi zdravilo flebaven. Namen našega kliničnega preizkušanja je bil potrditi učinkovitost in varnost zdravljenja z mikroniziranim diosminom v enkratnem dnevnem odmerku 1000 mg. V raziskavo je bilo vključenih 389 bolnikov s primarno KVB. Po 12 tednih zdravljenja smo zmanjšanje bolečin v nogah ugotovili pri 85 % preiskovancev, dodatno pa tudi zmanjšanje občutka težkih nog za 38 %, zmanjšanje izraženosti oteklina za 25 %, izboljšanje samoocenjene kakovosti življenja (s 60 na 73 % glede na oceno po vprašalniku o kakovosti življenja SF-20) in izraženosti bolezni (zmanjšanje z izhodiščne vrednosti 3,326 na 2,350). Bolniki so zdrav-

ljenje dobro prenašali, saj pri kar 89 % bolnikov ni bil zabeležen neželen učinek, povezan s flebavenom. Naši izsledki potrjujejo učinkovitost in varnost zdravljenja z mikroniziranim diosminom.

UVOD

Kronična venska bolezen (KVB) spodnjih okončin je pogosta bolezen, katere razširjenost v odrasli moški populaciji ocenjujejo na 10–50 %, v odrasli ženski populaciji pa na 50–60 % (1,2). Odraža se v različnih kombinacijah simptomov (občutek težkih, utrujenih nog, prisotnost topih bolečin in srbečice kože, nočni krči, nemirne noge) in znakov (metličaste vene, mrežaste vene ali krčne žile – varice, otekline, kožne spremembe – hiperpigmentacije, lipodermatoskleroza, hipostazični dermatitis in venska razjeda), ki se razvijejo kot posledica kompleksnih patofizioloških mehanizmov (1). Osrednji mehanizem je povišanje venskega tlaka v povrhnjih in/ali globokih venah spodnjih okončin, ki je najpogostejše posledica obratnega toka (refluksa) krvi v venah zaradi neustreznega delovanja venskih zaklopk, včasih pa se razvije zaradi zožitve ali zapore proksimalne vene. Bolezen najprej prizadene vensko makrocirkulacijo, sčasoma pa okvari tudi vensko mikrocirkulacijo z motnjami regulacije toka krvi, aktivacijo vnetja ter izstopanjem plazemskih beljakovin in tekočine v medcelični prostor, kar vodi v razvoj edema, hipoksijo okolnih tkiv in sčasoma v razvoj kroničnih kožnih sprememb (3).

V okviru farmakološkega zdravljenja KVB imamo na voljo več venoaktivnih zdravil, med katerimi je najpogosteje predpisovana in tudi najbolj preučena mikronizirana prečiščena flavonoidna frakcija (MPFF) iz skupine benzopironov. Prednost mikronizirane oblike diosmina, v kateri velikost delcev ne presega 10 μm , je v njeni večji absorpciji v prebavilih ter posledični večji biološki uporabnosti in klinični učinkovitosti (4). Mnenja o dejanski učinkovitosti venoaktivnih zdravil so bila sicer v preteklosti deljena; zadnja Cochranova metaanaliza o učinkovitosti flebotonikov iz leta 2016 je tako zgolj nakazala njihov ugoden vpliv na zmanjšanje oteklina, pojavljanje krčev ter občutek nemirnih nog in mravljinčenja, ob čemer so avtorji izpostavili nejasnost pomena teh opažanj glede na zmerno ali slabo kakovost vključenih raziskav, poleg tega je na izsledke vplivalo tudi dejstvo, da so v analizi združili flebotonična zdravila z zelo različno učinkovitostjo (5). Metaanalize učinkovitosti zgolj mikroniziranega diosmina v obliki mikronizirane prečiščene flavonoidne frakcije (MPFF; diosmin 90 %, drugi flavonoidi 10 %) pa so potrdile njegov ugoden učinek na znake in simptome kronične venske bolezni, kot so zmanjšanje otekline goleni (6,7), nočnih krčev, srbečice, bolečin, parestezij, občutka napetosti in težkih nog ter kakovosti življenja (7,8). Izsledki nekliničnih raziskav potrjujejo tudi učinek MPFF na patofiziološke mehanizme, ki vodijo v razvoj kronične venske bolezni, in sicer na izboljšanje tonusa venskega žilja (8–10), venske mikroangiopatije (11,12) in mikrocirkulatornih motenj (13,14),

zmanjšanje vnetnega odziva v žilni steni in venskih zaklopkah (15–18) ter izboljšanje limfatične drenaže (19,20), kar pojasnjuje njihovo klinično učinkovitost.

Večina dosedanjih raziskav je bila narejena z mikronizirano prečiščeno flavonoidno frakcijo (MPFF), ki vsebuje 90 % diosmina in 10 % ostalih flavonoidov, izraženih kot hesperidin, ali z nemikroniziranim diosminom v odmerku 600 mg; vendar pa teh rezultatov ne moremo neposredno povezati s preparatom flebaven, ki zaradi uskladitve z monografijo v Evropski farmakopeji vsebuje več diosmina kot MPFF (97 % mikroniziranega diosmina in 3 % drugih flavonoidov).

NAMEN RAZISKAVE

Namen raziskave je bil ugotoviti odstotek bolnikov, pri katerih se je bolečina v nogah po zdravljenju zmanjšala za ≥ 30 % (ocenjeno na numerični lestvici (NL)), oziroma odstotek bolnikov, pri katerih ocena bolečine na NL po zdravljenju ni presegala ocene 3. Dodatno smo želeli tudi primerjati razliko v intenzivnosti bolečine v nogah, občutku težkih nog in intenzivnosti otekanja nog (ocenjeno na NL), ter primerjati razliko v kakovosti življenja na začetku in na koncu zdravljenja, ocenjeno z uporabo vprašalnika SF-20 (vprašalnik o zdravju z 20 postavkami iz raziskave ustanove RAND o izidih zdravljenja). V sklopu ocene varnosti preparata smo ocenjevali skupno

pojavnost z zdravilom povezanih neželenih učinkov zdravljenja (NUZ), pojavnost neželenih učinkov glede na vrsto neželenega učinka (npr. gastrointestinalne težave, kožne spremembe ...) ter število oz. odstotek bolnikov, ki so tekom zdravljenja zaradi klinično pomembnih neželenih učinkov izstopili iz raziskave.

METODE

V prospektivno multicentrično intervencijsko klinično preizkušanje, ki je potekalo v Sloveniji od junija 2018 do julija 2019, so bili vključeni bolniki z diagnozo primarne KVB, stari od 20–70 let, z zmernimi do močnimi bolečinami v sklopu KVB (moč bolečine ≥ 4 na NL) in ki so bili glede na izraženost KVB na najbolj prizadeti nogi razvrščeni v razred C_{0s} – C_{4s} po klasifikaciji CEAP. Izključitveni kriteriji so bili sledeči: preobčutljivost na zdravilno učinkovino, bolj napredovale stopnje KVB (razred C_{5s} – C_{6s} po klasifikaciji CEAP), sočasno nefarmakološko zdravljenje (skleroterapija, kirurško ali endovaskularno zdravljenje) oz. farmakološko zdravljenje KVB v zadnjih 3 mesecih pred vključitvijo, prisotnost limfedema spodnjih okončin, ledvične ali jetrne odpovedi, dekompenziranega srčnega popuščanja, kaheksije in malabsorpcije, anamnezo akutne venske tromboze oz. kronične venske zapore s posledičnimi bolečinami in otekanjem nog, uporabe nesteroidnih protivnetnih zdravil, sistemskih kortikosteroidov, imunosupresivnih zdravil, opiatov ter nosečnost in dojenje.

Preiskovanci so 12 tednov prejeli mikronizirani diosmin (flebaven) v odmerku 1000 mg dnevno. Učinkovitost zdravljenja so zdravniki raziskovalci ocenjevali na dveh kontrolnih obiskih, in sicer po mesecu dni ter po treh mesecih zdravljenja. Ob prvem pregledu so preiskovanci ocenili stanje simptomov (bolečina v nogah, občutek težkih nog, intenzivnost otekanja nog) s pomočjo NL ter izpolnili vprašalnik o kakovosti življenja (SF-20) in Klinični globalni kazalnik o resnosti bolezni (CGI-S). Ob obeh kontrolnih obiskih so preiskovanci poleg navedenega ocenjevali še NUZ; podatke so raziskovalci pridobili z neposrednim pogovorom s preiskovancem in jih razvrstili glede na - povezanost z zdravilom, moč, resnost, čas do začetka pojava, pogostost, potrebo po zdravljenju in pričakovanost NUZ.

REZULTATI

V raziskavo je bilo vključenih 389 bolnikov, in sicer 72 moških (18,5 %) in 317 žensk (81,5 %) s povprečno starostjo 56,3 leta. Največ preiskovancev je bilo glede na klasifikacijo CEAP razvrščenih v razreda C2s (36 %) in C3s (30,8 %). Predhodno je bilo zaradi KVB zdravljenih 8,2 % bolnikov.

Izboljšanje bolečin v nogah za ≥ 30 % ali prisotnost le blage bolečine (≤ 3 na NL) je navajalo 52 % bolnikov po 4 tednih in kar 85,4 % odstotkov bolnikov po 12 tednih zdravljenja; po zaključenem trimesečnem zdravljenju smo beležili relativno zmanjšanje bolečine za 35,7 %. Po

12-tedenskem zdravljenju smo ugotavljali tudi zmanjšanje občutka težkih nog (relativno zmanjšanje za 37,7%) in izraženosti otekanja nog (relativno zmanjšanje za 25,3%) ter izboljšanje samoocenjene kakovosti življenja (izboljšanje s 60,7 % na 73 % glede na oceno po vprašalniku o kakovosti življenja SF-20) in izraženosti bolezni (zmanjšanje jakosti bolezni, ocenjene s kliničnim globalnim kazalnikom o resnosti bolezni CGI-S, z izhodiščne vrednosti 3,326 na 2,350).

Varnost zdravljenja smo ocenjevali pri vseh 389 bolnikih. Pri 346 (89 %) bolnikih ni bil zabeležen NUZ, značilno povezan z zdravljenjem. - Neželeni dogodki smo zabeležili pri 44 (11,3%) bolnikih, pri enem je šlo za neželen dogodek, ki ni bil povezan z zdravljenjem, 43 (11%) bolnikov pa je navedlo 71 NUZ. 54 NUZ je bilo zabeleženih po štirih tednih zdravljenja; večinoma je šlo za blage težave (61,1 %), ki so izzvenele do tretjega obiska. Po 12 tednih so preiskovanci navedli le še 23 NUZ. Najpogosteje so navajali gastrointestinalne težave, redkeje pa kožne spremembe, nevrološke simptome (glavobol, nespečnost, občutek nemirnih nog) in splošne simptome.

RAZPRAVA

Naše ugotovitve kažejo, da 12 tednov trajajoče zdravljenje z zdravilom flebaven (mikroniziran diosmin 97 %, drugi flavonoidi 3 %) v enkratnem dnevnem odmerku 1000 mg pomembno vpliva na zmanjšanje bolečin v nogah, ki spremljajo kronično vensko bolezen, pa

tudi na zmanjšanje občutka težkih nog, izraženost oteklina, izboljšanje samoocenjene kakovosti življenja in izraženosti bolezni.

Ugotovitve naše ocene učinkovitosti zdravljenja z mikroniziranim diosminom so skladne z izsledki številnih raziskav o ugodnem učinku tovrstnega zdravljenja na simptome in znake kronične venske bolezni, ki smo jih navedli že uvodoma. Glede na to ni presenetljivo, da najnovejša priporočila za obravnavo kroničnih venskih bolezni spodnjih okončin iz leta 2018 priporočajo zdravljenje simptomatskih bolnikov z MPFF oz. venoaktivnimi zdravili, ki jih lahko uporabljamo samostojno ali v kombinaciji z drugimi oblikami zdravljenja, predvsem s kompresijskim zdravljenjem, pri bolj napredovalih stopnjah venske bolezni pa sočasno z invazivnimi oblikami zdravljenja (20).

Neželene učinke zdravljenja je v naši raziskavi opazalo 11,3 % bolnikov; večina se je pojavila v prvem mesecu zdravljenja. Bolniki so navajali predvsem gastrointestinalne težave, redkeje pa kožne spremembe, nevrološke (glavobol, nespečnost, občutek nemirnih nog) in splošne simptome (slabo počutje). Bolniki so jih večinoma ocenili kot blage, le v treh primerih (5,6 %) so težave ocenili kot hude. Podobno pojavnost neželenih učinkov, med katerimi so bolniki najpogosteje navajali gastrointestinalne in nevrološke težave (glavoboli, vrtoglavica, utrujenost, nespečnost ...), so ugotavljali tudi v drugih raziskavah (22); pojavljali pa so se tako pri bolnikih, ki so prejeli MPFF 1000 mg dnevno (10 %) ali placebo (13,9 %). Neželeni učinki se

niso pogostejše pojavljali pri starejših (> 70 let) in polimorbidnih bolnikih (22).

V našo raziskavo nosečnic nismo vključevali, tudi sicer je na voljo relativno malo podatkov o varnosti zdravljenja z diosminom v nosečnosti. Maloštevilne raziskave o zdravljenju nosečnic z akutno hemoroidalno boleznijo z mikroniziranim diosminom sicer niso pokazale negativnega učinka na potek nosečnosti, razvoj ploda in potek poroda (23,24), kljub temu pa pri predpisovanju zdravljenja z mikroniziranim diosminom nosečnicam priporočamo previdnost. Podatkov o morebitnem prehajanju diosmina v materino mleko nimamo; glede na to v obdobju dojenja tovrstno zdravljenje odsvetujemo.

Naša raziskava ima seveda številne omejitve. Prvič, gre za opazovalno raziskavo z vsemi omejitvami, ki pritičejo tovrstni zasnovi: ocenjevanje uvedbe zdravljenja brez kontrolne skupine, ki onemogoča zanesljivo sklepanje o vplivu zdravila na naravni potek bolezni. Drugič, opazovali smo samoocenjeno kakovost življenja z vprašalnikom. Tretjič, vključili smo raznovrstno skupino bolnikov s kronično vensko boleznijo (stadiji C0s do C4s) in s tem dosegli večjo posplošljivost, a manjšo zanesljivost izsledkov. Ne glede na omejitve pa velja poudariti, da je to prva tovrstna raziskava v slovenskem prostoru, ki nam omogoča določeno stopnjo vpogleda v učinkovitost zdravljenja te izjemno razširjene bolezni z zdravilom flebaven.

ZAKLJUČEK

Podobno kot predhodne raziskave tudi naši izsledki potrjujejo učinkovitost in varnost zdravljenja z mikroniziranim diosminom (preparat flebaven) v enkratnem dnevnem odmerku 1000 mg. Glede na to, da je bil učinek zdravljenja na zmanjšanje bolečine in otekline nog ter občutka težkih nog po 12 tednih zdravljenja pomembno večji kot po 4 tednih, ocenjujemo, da je predvsem pri bolnikih z izrazitejšimi simptomi in znaki kronične venske bolezni zdravljenje smiselno ustrezno podaljšati.

LITERATURA

1. Ramelet AA, Perrin M, Kern P, Bounameaux H. Phlebology. 5th ed. Paris: Elsevier; 2008.
2. Pannier-Fischer, E. Rabe. Epidemiologie der chronischen Venenerkrankungen. Der Hautarzt. 2003; 54 (11):1037–44.
3. Leu AJ, Leu HJ, Franzeck UK, Bollinger A. Microvascular changes in chronic venous insufficiency – a review. Cardiovasc Surg. 1995; 3 (3): 237–45.
4. Kumar S, Singh P. Various techniques for solubility enhancement: An overview. The Pharma Innovation Journal. 2016; 5 (1): 23–8.
5. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Uriona Tuma SM, et al. Phlebotonics for venous insufficiency. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 6; 4:CD003229.
6. Allaert FA. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema. Int Angiol. 2012; 31 (4): 310–5.

7. Kakkos SK, Nicolaides SN: Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon®) on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Int Angiol.* 2018; 37 (2): 143–54.
8. Ulloa JH. Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) for Patients Suffering from Chronic Venous Disease: A Review of New Evidence. *Adv Ther.* 2019; 36: S20–S25.
9. Barbe R, Amiel M: Pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy of Daflon 500 mg. *Phlebology.* 1992; 7(Suppl.2): 41–4.
10. Ibegbuna V, Nicolaides AN, Sowade O, et al. Venous elasticity after treatment with Daflon 500 mg. *Angiology.* 1997; 48: 45–49.
11. das Graças C de Souza M, Cyrino FZ, Carvalho JJ, Blanc-Guillemaud V, Bouskela E. Protective effects of micronized purified flavonoid fraction (MPFF) on a novel experimental model of chronic venous hypertension. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018; 55 (5): 694–702.
12. Allegra C, Bartolo MJr, Carioti B, et al. An original microhaemorheological approach to the pharmacological effects of daflon 500 mg in severe chronic venous insufficiency. *Int J Microcirc Clin Exp.* 1995; 15(Suppl. 1): 50–54.
13. Stacker O, Bonhomme E, Lenaers A, et al. Daflon 500 mg depresses bradykinin-ischemia-induced microvascular leakage of FITC Dextran in rat cremaster muscle. *Int Angiol.* 1989; 8 (4 Suppl.): 39–43.
14. Bouskela E, Cyrino FZGA, Lerond L. Effects of oral administration of different doses of purified micronized flavonoid fraction on microvascular reactivity after ischaemia/reperfusion in the hamster cheek pouch. *Br J Pharmacol.* 1997; 122 (8): 1611–6.

15. Korthuis RJ, Gute DC. Adhesion molecule expression in postischemic microvascular dysfunction: activity of a micronized purified flavonoid fraction. *J Vasc Res.* 1999; 36 Suppl. 1: 15–23.
16. Friesenecker B, Tsai AG, Allegra C, et al. Oral administration of purified micronized flavonoid fraction suppresses leukocyte adhesion in ischemia-reperfusion injury: in vivo observations in the hamster skin fold. *Int J Microcirc Clin Exp.* 1994; 14 (1–2): 50–5.
17. Bouskela E, Donyo KA. Effects of oral administration of purified micronized flavonoid fraction on increased microvascular permeability induced by various agents and on ischemia/ reperfusion in the hamster cheek pouch. *Angiology.* 1997; 48 (5): 391–9.
18. Pickelmann S, Nolte D, Leiderer R, et al. Effects of the phlebotropic drug Daflon 500 mg on postischemic reperfusion injury in striated skin muscle: a histomorphologic study in the hamster. *J Lab Clin Med.* 1999; 134 (5): 536–45
19. McHale NG, Hollywood MA. Control of lymphatic pumping: interest of Daflon 500 mg. *Phlebology.* 1994; 9 Suppl. 1: 23–5.
20. Labrid C. Pharmacologie properties of Daflon 500 mg. *Angiology.* 1994; 45 (6 Pt 2): 524–30.
21. Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *Int Angiol.* 2018; 37 (3): 181–254.
22. Meyer O. Safety of use of Daflon 500 mg confirmed by acquired experience and new research. *Phlebology.* 1992; 7 Suppl. 2: 64–8.
23. Buckshee K, Takkar D, Aggarwal N. Micronised flavonoid therapy in in-ternal hemorrhoids of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 1997; 57 (2):145–51.
24. Lacroix I, Beau AB, Hurault-Delarue C, Bouilhac C, Petiot D, Vayssière C, Vidal S, Montastruc JL, Damase-Michel C. First epidemiological data for venotonics in pregnancy from the EFEMERIS database. *Phlebology* 2016; 31(5):344-8.

UPORABA ŽILNIH OPORNIC V FEMORALNI IN POPLITEALNI ARTERIJI: NAŠE IZKUŠNJE

¹Barbara Eržen, ^{1,2}Anja Boc, ¹Vinko Boc

¹Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana

²Inštitut za anatomijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

POVZETEK

Izhodišče: Reševalna postavitev žilne opornice v femoralno in poplitealno arterijo je potrebna, kadar balonska dilatacija (PTA) ni uspešna. Dolgoročno prehodnost žilne opornice pogosto ogrozi restenoza v opornici (in-stent restenoza, ISR). Dejavniki tveganja za ISR so slabo raziskani.

Bolniki in metode dela: V raziskavo smo vključili 308 zaporednih znotrajžilnih revaskularizacijskih femoropoplitealnih posegov, opravljenih v Katetrskem laboratoriju Kliničnega oddelka za žilne bolezni v letu 2018 pri bolnikih s kronično periferno arterijsko boleznijo, izraženo kot omejujoča klavdikacija ali kritična ishemija uda. Leto dni po posegu smo pri bolnikih z vstavljenjo nitinolsko žilno opornico opravili kontrolni klinični pregled in ultrazvočni pregled za oceno morebitne ISR.

Rezultati: Pri 237 posegih je za razrešitev lezije zadostovala PTA, pri preostalih 71 (23,1 %) posegih, opravljenih pri 69 bolnikih, pa je bila potrebna vstavev žilne opornice. V skupini bolnikov z vstavljenjo žilno opornico je bil gleženjski indeks nižji ($0,53 \pm 0,21$ proti $0,64 \pm 0,22$; $p = 0,002$), več je bilo kadičev (60,6 % proti 43,5 %; $p = 0,011$) ter manj bolnikov z arterijsko hipertenzijo (78,9 % proti 91,6 %; $p = 0,003$) in ishemičnim možganskim dogodkom (2,8 % proti 10,5 %; $p = 0,043$). Postavitev opornice je bila potrebna redkeje pri lezijah TASC II A kot pri lezijah TASC II B, TASC II C in TASC II D ($p = 0,015$, $p < 0,001$ in $p = 0,035$) in pri lezijah TASC II B v primerjavi z lezijami TASC II C ($p = 0,034$). Pojavnost ISR smo preučevali na vzorcu 54 posegov. Pomembna ISR, ki smo jo definirali kot najmanj 75% zožitev v žilni opornici, ne glede na prisotnost simptomov, se je razvila v 42,6 % (23/54) žilnih opornic. Med opazovanimi spremenljivkami nobena ni izkazala statistično značilne napovedne vrednosti za razvoj ISR.

Zaključek: Reševalna postavitev žilne opornice je bila potrebna pri slabi četrtini femoropoplitealnih posegov; napovedni dejavniki so bili nizek gleženjski indeks, kajenje in večja kompleksnost lezij, ocenjena s klasifikacijo TASC II. Pomembna stenoza v opornici se je v enem letu razvila v dobrih 40 % opornic. Dejavnikov tveganja za pojavnost ISR nismo našli.

UVOD

Znotrajžilni revaskularizacijski posegi predstavljajo danes prednostni način zdravljenja napredujele kronične periferne arterijske bolezni (PAB), ki se izrazi s klinično sliko omejujoče intermitentne klavdikacije ali kronične kritične ishemije uda. Medtem ko je za zdravljenje lezij v aortoiliakalnem odseku uveljavljena primarna postavitev žilne opornice, saj v primerjavi z balonskim širjenjem arterije (PTA) izkazuje boljšo dolgoročno primarno prehodnost (1), ostaja učinkovito dolgoročno zdravljenje femoropoplitealnih lezij še naprej uganka. Metaanaliza raziskav, ki so primerjale dolgoročno uspešnost PTA s postavitvijo nitinolske žilne opornice, je sicer pri uporabi opornice pokazala boljšo primarno prehodnost 6 mesecev po posegu, vendar je po enem letu ta razlika izzvenela (2,3). Smernice za zdravljenje PAB zato za revaskularizacijo femoropoplitealnih lezij zaenkrat priporočajo PTA, postavitev opornice pa le za “*bailout stenting*” – reševalno vstavitve žilne opornice – v primeru pomembne rezidualne stenoze, vztrajajočega elastičnega vleka (“*recoil*”) ali disekcije žilne stene (1).

Ahilovo peto znotrajžilnih revaskularizacijskih posegov v femoropoplitealni regiji predstavlja neointimalna hiperplazija. Radialna sila žilne opornice na arterijsko steno povzroči poškodbo žilne stene in sproži kronični vnetni odziv, ki vodi v proliferacijo in migracijo endotelijskih in gladkomišičnih celic, kar lahko privede do restenoze v žilni opornici (“*in-stent restenosis*”, ISR) (4). V različnih raziskavah so

leto dni po posegu ugotavljali ISR pri 20–50 % bolnikov (5). Za preprečevanje neointimalne hiperplazije so danes na voljo s citostatiki (paklitaksel) prevlečeni balonski katetri in žilne opornice, vendar je njihova uporaba zaradi visoke cene pri nas omejena, nekatere raziskave pa jih celo povezujejo s povečano umrljivostjo bolnikov (6).

V prispevku predstavljamo lastne izkušnje z reševalno femoropoplitealno postavitvijo žilne opornice in ISR.

PREISKOVANCI IN METODE

V raziskavo smo vključili femoropoplitealne revaskularizacijske posege (z ali brez sočasne revaskularizacije golenskih arterij), opravljene pri bolnikih s kronično PAB leta 2018 v Katetrskem laboratoriju Kliničnega oddelka za žilne bolezni UKC Ljubljana. Izključitvena dejavnika sta bila sočasna revaskularizacija iliakalnih arterij in revaskularizacija bodisi skupne femoralne arterije bodisi globoke femoralne arterije. Lezije smo skladno s smernicami za zdravljenje PAB (1) primarno zdravili s PTA, žilno opornico pa vstavili le v primeru pomembne rezidualne stenoze ali disekcije. Pred premostitvijo lezije smo posneli angiogram, iz katerega smo odčitali dolžino in morfologijo lezije in lezijo klasificirali z uporabo kriterijev TASC II (7). Po opravljenem posegu smo s pomočjo angiografije ocenili odtok v golen kot dober, če sta bili prehodni vsaj dve od treh golenskih arterij, v

nasprotnem primeru pa kot slab. Odtoka ni bilo možno oceniti pri izoliranih poplitealnih lezijah in kadar golenske arterije niso bile prikazane. Bolnikom z vstavljenjo žilno opornico smo po posegu predpisali dvojno antiagregacijsko zdravljenje z aspirinom in klopidogrelom; izjema so bili bolniki z antikoagulacijskim zdravljenjem. Posege z reševalno postavitvijo žilne opornice smo primerjali s posegi brez vstavitve opornice.

Vse bolnike z vstavljenjo žilno opornico smo po enem letu povabili na kontrolni klinični pregled, ob katerem smo opravili tudi ultrazvočni pregled arterij za oceno morebitne ISR. Več kot 3-kraten porast maksimalne sistolične hitrosti na mestu lezije smo definirali kot $ISR > 75 \%$, 2- do 3-kraten porast pa kot $ISR > 50 \%$. Po enoletnem spremljanju smo ocenili pogostost ISR in poskušali odkriti dejavnike tveganja za ISR. Ker lahko uporaba paklitaksela vpliva na pojav ISR, smo pri analizi dejavnikov tveganja za ISR izključili vse posege, pri katerih je bil uporabljena citostatična učinkovina – bodisi s paklitakselom prevlečena žilna opornica bodisi s paklitakselom prevlečen balonski kateter.

Statistično analizo podatkov smo naredili s pomočjo statističnega paketa SPSS (IBM SPSS Statistics, USA). Številčne spremenljivke smo testirali s Shapiro-Wilkovim testom in zaradi njihove asimetrične razporeditve za primerjavo med skupinami uporabili Mann-Whitneyev U-test. Kategorične spremenljivke smo testirali s testom χ^2 . Razlike

med podskupinami TASC II smo analizirali s Kruskal-Wallisovim H testom. Za statistično značilno smo upoštevali p -vrednost $\leq 0,05$.

REZULTATI

V opazovanem enoletnem obdobju smo v Katetrskem laboratoriju KOŽB opravili skupno 445 uspešnih revaskularizacijskih posegov, med njimi 308 pri 263 bolnikih v femoropoplitealnem arterijskem odseku. Pri 237 posegih je za razrešitev lezije zadostovala PTA, pri preostalih 71 (23,1 %) posegih, opravljenih pri 69 bolnikih, pa je bila potrebna vstavitev žilne opornice. Primerjava kliničnih značilnosti bolnikov med skupino posegov z reševalno postavitvijo žilne opornice in skupino posegov brez postavitve opornice je predstavljena v tabeli 1.

Tabela 1. Primerjava kliničnih značilnosti bolnikov med skupino femoropoplitealnih posegov z reševalno postavitvijo žilne opornice in skupino femoropoplitealnih posegov brez postavitve opornice.

Klinične značilnosti	Žilna opornica (N = 71)	Brez žilne opornice (N = 237)	p
Moški spol: N (%)	40 (56,3)	130 (54,9)	0,826
Starost (leta)	70 ± 10	72 ± 11	0,065
Sladkorna bolezen: N (%)	26 (36,6)	107 (45,1)	0,203
Arterijska hipertenzija: N (%)	56 (78,9)	217 (91,6)	0,003

Hiperlipidemija: N (%)	53 (74,6)	198 (83,5)	0,09
Kronična ledvična odpoved (oGFR<60): N (%)	16 (27,6)	69 (33,5)	0,395
Kajenje (trenutno ali v preteklosti)	43 (60,6)	103 (43,5)	0,011
Ishemična srčna bolezen	17 (23,9)	76 (32,1)	0,191
Anamneza možganske kapi ali TIA	2 (2,8)	25 (10,5)	0,043
Predhodno antiagregacijsko zdravljenje	53 (174,6)	186 (78,5)	0,497
Kronična kritična ishemija uda	21 (29,6)	92 (38,8)	0,156
Gleženjski indeks pred posegom	0,53 ± 0,21	0,64 ± 0,22	0,002

Podatki so prikazani kot število (N) in delež (%) posegov in kot povprečje ± standardna deviacija za starost. oGFR – ocenjena stopnja glomerulne filtracije (izračunana s pomočjo MDR- enačbe); TIA – tranzitorna ishemična ataka.

Tabela 2 prikazuje razrede TASC II zdravljenih lezij za skupino posegov z reševalno postavitvijo žilne opornice in skupino posegov brez postavitve opornice. Postavitev opornice je bila pri lezijah TASC II A potrebna redkeje kot pri lezijah TASC II B, TASC II C in TASC II D

($p = 0,015$, $p < 0,001$ in $p = 0,035$). Tudi primerjava lezij TASC II B z lezijami TASC II C je pokazala manjšo potrebo po vstavitvi opornice pri enostavnejših lezijah TASC II B ($p = 0,034$).

Tabela 2. Število (N) in delež (%) posegov v posameznem razredu TASC II za skupino posegov z reševalno postavitvijo žilne opornice in skupino posegov brez postavitve opornice.

	TASC II A N = 54	TASC II B N = 109	TASC II C N = 133	TASC II D N = 12
PTA in postavitve žilne opornice (N = 71)	3 (5,6 %)	22 (20,2 %)	43 (32,3 %)	3 (25 %)
PTA brez postavitve žilne opornice (N = 237)	51 (94,4 %)	87 (79,8 %)	90 (67,7 %)	9 (75 %)

Med enoletnim spremljanjem 69 bolnikov z vstavljenjo žilno opornico so 3 bolniki umrli pred prvim načrtovanim pregledom (en zaradi ishemične bolezni srca, en zaradi nekardiovaskularnega vzroka, pri enem pa vzrok smrti ni znan), en bolnik je utrpel amputacijo opazovanega uda pred prvo kontrolo in brez predhodne žilne diagnostike, 5 bolnikov pa ni opravilo kontrolnega pregleda po enem letu. Zaradi uporabe materiala s citostatično učinkovino smo izločili 8 posegov: pri 4 je bila uporabljena s paklitakselom prevlečena opornica

in pri drugih 4 s paklitakselom prevlečen balonski kateter. Tako je za nadaljnjo analizo ostalo 54 posegov, opravljenih pri 52 bolnikih. Klinično stanje revaskulariziranega uda in prehodnost žilne opornice po enem letu za prikazuje tabela 3. Simptomatska ISR se je razvila v 31,5 % (17/54) žilnih opornic; v vseh primerih je bila potrebna reintervencija, in sicer v 16 primerih ponoven revaskularizacijski poseg, v enem primeru s popolno zaporo pa nadkolenska amputacija uda.

Tabela 3. *Klinično stanje revaskulariziranega uda in prehodnost žilne opornice leto dni po femoropoplitealnem posegu z reševalno vstavitvijo nitinolske žilne opornice. Podatki so prikazani kot število (N) in delež (%).*

Stanje	Obe vrsti opornice N = 54	Standardna opornica N = 43	Pletena opornica N = 11
Prehodna žilna opornica	27 (50)	20 (46,5)	7 (63,6)
Asimptomatska zožitev > 50 %	4 (7,4)	2 (4,7)	2 (18,2)
Asimptomatska zožitev > 75 %	6 (11,1)	5 (11,6)	1 (9,1)
Simptomatska zožitev > 75 %	13 (24,1)	13 (30,2)	0
Simptomatska zapora	4 (7,4)	3 (7,0)	1 (9,1)

Več kot 50% ISR se je razvila v 50 % (27/54) žilnih opornic, in sicer v 53 % (23/43) standardnih nitinolskih opornic in v 36 % (4/11) pletenih nitinolskih opornic ($p = 0,311$). Pomembna ISR, ki smo jo definirali kot najmanj 75% zožitev v žilni opornici, ne glede na prisotnost simptomov, pa se je razvila v 42,6 % (23/54) žilnih opornic, in sicer v 48,8 % (21/43) standardnih nitinolskih opornic in v 18,2 % (2/11) pletenih nitinolskih opornic ($p = 0,067$). Med opazovanimi kliničnimi značilnostmi bolnika in značilnostmi posega ni nobena izkazala napovedne vrednosti za razvoj pomembne ISR (tabela 4). Odtok v golenske arterije je bil ocenjen po 42 posegih, in sicer pri 18 posegih s kasnejšo ISR in 24 posegih brez ISR v obdobju spremljanja; med preostalimi 12 posegi je bila pri 10 posegih zdravljena izolirana poplitealna lezija, pri 2 posegih pa na angiogramu niso bile prikazane golenske arterije. Pojavnost restenoze v žilni opornici v posameznem razredu TASC II je prikazana v tabeli 5.

Tabela 4. Primerjava opazovanih spremenljivk med skupino femoropoplitealnih posegov s pomembno restenozo v žilni opornici in skupino femoropoplitealnih posegov brez restenoze v žilni opornici. Podatki so prikazani kot število (N) in delež (%) posegov in kot povprečje $\pm$ standardna deviacija za starost.

Opazovane spremenljivke (N = 54)	Restenoza v opornici (N = 23)	Brez restenoze v opornici (N = 31)	p
Klinične značilnosti			

Moški spol: N (%)	13 (56,5)	16 (51,6)	0,128
Starost (leta)	67 ± 10	71 ± 10	0,114
Sladkorna bolezen: N (%)	10 (43,5)	10 (32,3)	0,399
Arterijska hipertenzija: N (%)	17 (73,9)	24 (77,4)	0,766
Hiperlipidemija: N (%)	18 (78,3)	23 (74,2)	0,730
Kronična ledvična odpoved (oGFR<60) N (%)	5 (27,8)	7 (29,2)	0,921
Kajenje (trenutno ali v preteklosti): N (%)	12 (52,2)	18 (58,1)	0,667
Ishemična srčna bolezen: N (%)	4 (17,4)	8 (25,8)	0,462
Anamneza možganske kapi ali TIA: N (%)	1 (4,3)	1 (3,2)	0,829
Kronična kritična ishemija uda ob posegu: N (%)	8 (34,8)	9 (29,0)	0,653
Gleženjski indeks pred posegom	0,53 ± 0,26	0,56 ± 0,20	0,689
Gleženjski indeks po posegu	0,91 ± 0,19	0,98 ± 0,18	0,326
Zdravljenje s statini: N (%)	18 (78,3)	25 (80,6)	0,830

Zdravljenje z ACE ali AGR: N (%)	13 (56,5)	22 (71,0)	0,272
Značilnosti zdravljene lezije ob posegu			
Popolna zapora: N (%)	16 (69,6)	20 (64,5)	0,697
Dolžina lezije (mm)	95,65 ± 72,10	74,35 ± 51,56	0,399
Dolžina vstavljene žilne opornice (mm)	123,48 ± 78,89	91,29 ± 45,73	0,098
Slab odtok v golenske arterije po posegu: N (%)	6/18 (33,3)	7/24 (29,2)	0,773

oGFR – ocenjena stopnja glomerulne filtracije (izračunana s pomočjo MDRD-enačbe); TIA – tranzitorna ishemična ataka; ACE – inhibitorji angiotenzinske konvertaze; AGR – zaviralec angiotenzinskih receptorjev.

Tabela 5. Pojavnost restenoze v žilni opornici v posameznem razredu TASC II. N – število posegov.

	TASC II A N = 3	TASC II B N = 16	TASC II C N = 35	TASC II D N = 0
Restenoza v opornici (N = 23)	3 (100 %)	5 (31,2 %)	15 (42,9 %)	0
Brez restenoze v opornici (N = 31)	0	11 (68,7 %)	20 (57,1 %)	0

Femoralna arterija kljub napredku znotrajžilnega zdravljenja ostaja muhasta dama angiologije. Kot najdaljša arterija spodnjega uda je razpeta med dva velika sklepa in prehaja s sprednje strani stegna skozi adduktorni kanal na posteriorno stran kolenskega sklepa, kjer se nadaljuje kot poplitealna arterija. Zaradi svoje dolžine in poteka je izpostavljena velikim mehaničnim obremenitvam z različnimi silnicami – s fleksijo, ekstenzijo, torzijo in kompresijo – in te so verjetno razlog za slabo dolgoročno uspešnost revaskularizacijskih posegov v femoropoplitealni regiji (5). Ker so restenoze v femoropoplitealnem odseku pogoste tako po PTA kot po vstavitvi žilne opornice, velja trenutno pri znotrajžilnem zdravljenju tega odseka logika “*to leave nothing behind*” in se za postavitev žilne opornice odločimo samo, kadar zdravljenje s PTA ni uspešno (1). V naši raziskavi je bila reševalna postavitev žilne opornice potrebna pri slabi četrtini posegov; delež je manjši kot v nekaterih drugih raziskavah, ki navajajo 33–50% delež (8–10). Postavitev opornice je bila pogostejše potrebna pri kompleksnejših lezijah TASC II. V raziskavi Fujihare in sod. (11) so pri bolnikih z lezijami TASC II C in D ob PTA ugotavljali pogostejšo disekcijo kot ob manj kompleksnih lezijah razreda A in B, kar je skladno z našo ugotovitvijo. Bolniki, ki so potrebovali postavitev žilne opornice, so imeli nižji gleženjski indeks pred posegom, v anamnezi pa pogostejše kajenje ter redkeje arterijsko hipertenzijo in ishemični možganski dogodek. Podobnih raziskav, ki bi preučevale klinične dejavnike tveganja za reševalno postavitev žilne opornice, nismo našli.

Vstavev žilne opornice v periferno arterijo predstavlja dvorezen meč; kratkoročno sicer izboljša prekrvavitev ishemičnega uda, a je njena dolgoročna prehodnost zaradi pogoste pomembne ISR, ki prizadene do 50 % žilnih opornic v femoropoplitealni regiji, slaba (4,5,12,13). V naši raziskavi smo v enoletnem obdobju spremljanja z ultrazvokom dokazali pomembno (več kot 75%) ISR v 43 % žilnih opornic, a ni bila vedno simptomatska. Omejujoča klavdikacija ali kronična kritična ishemija uda je spremljala vse popolne zapore in 65% zožitev žilne opornice nad 75 %. Pogostost simptomatske ISR v naši raziskavi je znašala 31,5 % in je bila nekoliko višja kot v raziskavi Dakea in sod. (10), ki so ugotavljali simptomatsko ISR po reševalni postavitvi žilne opornice v 27 %.

Napovedne dejavnike za femoropoplitealno ISR je preučevalo več raziskav. Medtem ko nekatere med njimi za nobenega od opazovanih dejavnikov niso potrdile vpliva na pojavnost ISR (14), so druge ugotovile večje tveganje za ISR pri daljših lezijah in pri popolni zavori v primerjavi z zožitvijo (5,13) ter pri slabem odtoku v golenske arterije (13). Med kliničnimi značilnostmi je kot dejavnik tveganja za ISR omenjena predvsem sladkorna bolezen (5,13), nasprotno pa so nekatere raziskave pri kajenju ugotavljale celo manjše tveganje za ISR (5). Enake dejavnike tveganja za ISR so ugotavljali tudi v raziskavi, ki je med seboj primerjala uporabo s citostatiki prevlečenih žilnih opornic in s citostatiki prevlečenih balonskih katetrov (15). V naši raziskavi

podobno kot v raziskavi Qata in sod. (14) nismo za nobeno od opazovanih spremenljivk potrdili vpliva na ISR. Pri uporabi pletenih nitinolskih žilnih opornic je bil delež ISR sicer manjši kot pri uporabi standardnih nitinolskih žilnih opornic, vendar ob majhnem številu posegov razlika statistično ni bila značilna. V raziskavi Steinerjeve in sod. (16) so boljše primarno prehodnost pletenih nitinolskih žilnih opornic potrdili. Zanimivo bi bilo primerjati pojavnost ISR med skupinami TASC II, vendar je bilo število posegov v posameznih skupinah za tako primerjavo premajhno. V raziskavi Ihnata in sod. (17) so ugotavljali pogostejšo ISR pri lezijah TASC II D, nasprotno pa v raziskavi Qata in sod. (14) razredi TASC II na ISR niso imeli pomembnega vpliva.

ZAKLJUČEK

Postavitev žilne opornice je po neuspešni PTA femoralne in poplitealne arterije nujna, saj se v nasprotnem primeru arterija lahko zelo hitro zapre. Kratkoročni učinek je dober, dolgoročno pa se žilna opornica zaradi neointimalne hiperplazije lahko zoži ali zapre. Restenoza v femoropoplitealni žilni opornici predstavlja problem, za katerega še nimamo prave rešitve. Dejavniki, ki vplivajo na nastanek ISR, niso jasni. Posebno neznanko predstavlja asimptomatska ISR, saj ni znano, ali znotrajžilna razrešitev ISR pri asimptomatskem bolniku doprinese k boljši prognozi uda. Za odgovore na vsa ta vprašanja bodo potrebne

nadaljnje raziskave. V našem katetrskem laboratoriju zato še naprej klinično in ultrazvočno spremljamo bolnike z vstavljeno femoropoplitealno žilno opornico, s čimer se povečuje tako nabor bolnikov kot dolžina njihovega sledenja. K opazovanim dejavnikom nameravamo dodati še biokemične parametre, parametre togosti žilne stene in centralne hemodinamske parametre, v upanju, da bomo našli napovedne dejavnike za pojav in napredovanje ISR in morda razvili algoritem za prepoznavo bolnikov z večjo verjetnostjo za razvoj simptomatske ISR.

LITERATURA

1. Frank U, Nikol S, Belch J, Boc V, Brodmann M, Carpentier PH, et al. ESVM Guideline on peripheral arterial disease. *Vasa*. 2019; 48 :1–79.
2. Kasapis C, Henke PK, Chetcuti SJ, Koenig GC, Rectenwald JE, Krishnamurthy VN, et al. Routine stent implantation vs. percutaneous transluminal angioplasty in femoropopliteal artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2008; 30: 44–55.
3. Chowdhury MM, McLain AD, Twine CP. Angioplasty versus bare metal stenting for superficial femoral artery lesions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006767.pub3>
4. Ho KJ, Owens CD. Diagnosis, classification, and treatment of femoropopliteal artery in-stent restenosis. *J Vasc Surg*. 2017; 65: 545–57.

5. Razzouk L, Aggarwal S, Gorgani F, Babaev A. In-Stent Restenosis in the Superficial Femoral Artery. *Ann Vasc Surg.* 2013; 27: 510–24.
6. Katsanos K, Spiliopoulos S, Reppas L, Karnabatidis D. Debulking Atherectomy in the Peripheral Arteries: Is There a Role and What is the Evidence? *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017; 40: 964–77.
7. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007; 45: S5–67.
8. Laird JR, Katzen BT, Scheinert D, Lammer J, Carpenter J, Buchbinder M, et al. Nitinol Stent Implantation Versus Balloon Angioplasty for Lesions in the Superficial Femoral Artery and Proximal Popliteal Artery. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010; 3: 267–76.
9. Schillinger M, Sabeti S, Dick P, Amighi J, Mlekusch W, Schlager O, et al. Sustained Benefit at 2 Years of Primary Femoropopliteal Stenting Compared With Balloon Angioplasty With Optional Stenting. *Circulation.* 2007; 115: 2745–9.
10. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, et al. Paclitaxel-Eluting Stents Show Superiority to Balloon Angioplasty and Bare Metal Stents in Femoropopliteal Disease. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011; 4: 495–504.
11. Fujihara M, Takahara M, Sasaki S, Nanto K, Utsunomiya M, Iida O, et al. Angiographic Dissection Patterns and Patency Outcomes After Balloon Angioplasty for Superficial Femoral Artery Disease. *J Endovasc Ther.* 2017; 24: 367–75.
12. Stavroulakis K, Torsello G, Manal A, Schwindt A, Hericks C, Stachmann A, et al. Results of primary stent therapy for femoropopliteal peripheral arterial disease at 7 years. *J Vasc Surg.* 2016; 64: 1696–702.
13. Gao M, Zhao X, Tao Y, Wang L, Xia M, Tong Z, et al. Incidence

and Predictors of In-stent Re-Stenosis in the Superficial Femoral Artery: Evaluation of Long-Term Outcomes by Color Duplex Ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 2016; 42: 717–26.

14. Qato K, Conway AM, Mondry L, Giangola G, Carroccio A. Management of isolated femoropopliteal in-stent restenosis. *J Vasc Surg*. 2018; 68: 807–10.
15. Bausback Y, Wittig T, Schmidt A, Zeller T, Bosiers M, Peeters P, et al. Drug-Eluting Stent Versus Drug-Coated Balloon Revascularization in Patients With Femoropopliteal Arterial Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73: 667–79.
16. Steiner S, Schmidt A, Bausback Y, Piorkowski M, Werner M, Yahiaoui-Doktor M, et al. Midterm Patency After Femoropopliteal Interventions. *J Endovasc Ther* [Internet]. 2016; 23: 347–55.
17. Ihnat DM, Duong ST, Taylor ZC, Leon LR, Mills JL, Goshima KR, et al. Contemporary outcomes after superficial femoral artery angioplasty and stenting: The influence of TASC classification and runoff score. *J Vasc Surg*. 2008; 47: 967–74.

ZNOTRAJŽILNO ZDRAVLJENJE ZAPLETOV VSTAVLJANJA CENTRALNIH VENSKIH KANALOV

Anita Dobrovolec, Kristian Sedmak

Splošna bolnišnica Celje

POVZETEK

Centralne venske katetre (CVK) uporabljamo pri zdravljenju bolnikov kot žilni pristop za infundiranje zdravila, tekočin, parenteralne prehrane, dializo ali nadzor hemodinamskih parametrov. Uporabljamo eno- ali večlumenske, ob velikem tveganju za okužbo tudi antimikrobne (prevlečene) katetre. Zapleti so lahko mehanski, razvijejo se lahko okužbe ali tromboze. Glede na različne dejavnike (anatomija, sodelovanje bolnika, sočasna okužba, pretekli poskusi, slikovna diagnostika – ultrazvočna preiskava ali rentgenske preiskave ...) se odločimo o vrsti katetra ter lokaciji vstavitve. Najpogostejši mehanski zapleti so punkcija arterije, nastanek hematoma ter pnevmotoraks. Zapleti so kljub izkušenosti v uporabi CVK še vedno relativno pogosti (nad 15 %), zato je smiselno upoštevati standardizirane protokole predpriprave na poseg in vstavitev katetra. Po vstavitvi katetra moramo potrditi njegovo lokacijo (rentgenogram prsnega koša, plinska analiza krvi, ultrazvočna preiskava), pogosto uporabimo več komplemetarnih

metod preverjana. Ob pojavu in zdravljenju zapleta je pogosto potreben multidisciplinaren pristop s sodelovanjem več medicinskih strok, v primeru žilnih zapletov je najpogostejše izvedljivo zdravljenje z znotrajžilnimi posegi v okviru interventne radiologije.

Ključne besede: centralni venski kateter, endovaskularno zdravljenje, punkcija arterije

UVOD

Centralni venski katetri (CVK) so pomembno orodje pri zdravljenju bolnikov, pri katerih potrebujemo venski pristop za infundiranje zdravila, tekočin, parenteralne prehrane, dializo ter nadzor hemodinamskih parametrov (1). Kljub koristnosti uporabe CVK se pri več kot 15 % bolnikov pojavijo zapleti, povezani z vstavitvijo (mehanski) ali s trajanjem od vstavljanja, položajem katetra oz. razmerami (okužba, tromboza) (2). Avtorja predstavljata primer reševanja zapleta vstavitve CVK z znotrajžilnim pristopom in vzpostavitev hemostaze s perkutanim zapiralom.

ODLOČITEV O VSTAVITVI CVK

Uporabljamo eno- ali večlumenske katetre, za katere se odločamo glede na potrebo po vrsti oz. količini zdravila, ki ga moramo infundirati.

Razmišljamo tudi o uporabi antimikrobnega katetra. Gre za prevlečene katetre, ki dodatno (poleg antiseptičnih ukrepov) zmanjšajo možnost okužbe (2).

Za vstavitve katetra se odločamo tako pri urgentnih obravnavah kot tudi pri dlje časa hospitaliziranih (neurgentna vstavitve z namenom dolgotrajnejšega venskega pristopa).

ZAPLETI VSTAVITVE CVK

Zapleti vstavitve CVK se pojavijo pri več kot 15 % poskusov (2), po nekaterih podatkih celo do 33 % (3). Med temi je 5–19 % mehanskih zapletov, 5–26 % okužb in 2–26 % trombotičnih zapletov (2).

Tveganje za nastanek zapleta lahko razdelimo še glede na dejavnike, povezane s katetrom (vrsta, mehanske in antimikrobne lastnosti, material, namen uporabe ...), dejavnike bolnika (vrsta obolenja, anatomija, imunokompromitiranost, sodelovanje pri zdravljenju ...), mesto vstavitve (subklavijski, jugularni, femoralni pristop) ter dejavnike zdravstvenega osebja (izkušенost operaterja, število poskusov, nega mesta katetra) (4).

Najpogostejši mehanski zapleti so punkcija arterije, nastanek hematoma ter pnevmotoraks. Okužba lahko nastane po več mehanizmih – kolonizacija mesta vstopa katetra na koži, kontaminacija samega lumna katetra ali hematogen razsoj bakterij (2).

Nastanek tromboze je odvisen predvsem od mesta vstavitve, vendar tudi od velikosti lumna katetra, pozicije konice, trombogenih razmer ... (večje tveganje pri femoralnih in jugularnih katetrih kot pri subklavijskih) (5).

PUNKCIJA ARTERIJE – PRIMER ŽILNEGA ZAPLETA IN ZNOTRAJŽILNE REŠITVE

Znotrajžilne intervencije interventne radiologije omogočajo reševanje žilnih zapletov, kot je npr. punkcija arterije, katere pojavnost je 4,2–9,3 % (6). Gre za najpogostejši zaplet v okviru poškodb arterije in hkrati za t.i. vstopno točko vseh nadaljnjih zapletov, kjer lahko punkcija vodi v nastajanje dodatnih zapletov (7). Prav zato sta prepoznavanje in ukrepanje v primeru punkcije arterije izjemnega pomena za nadaljnji potek zdravstvenega stanja in zdravljenja bolnika.

Prepoznavanje punkcije arterije je pri kritično bolnih bolnikih lahko oteženo, saj je arterijska pulzacija po katetru zaradi hipotenzivnega stanja oslABLJENA (8).

V primeru daljše arterijske kateterizacije (neodstranitve katetra) obstaja tveganje nastanka tromba in trombemboličnega dogodka v povirju možganskih arterij ali arterij roke.

Ob prepoznavi punkcije arterije in takojšnji odstranitvi katetra in ročni hemostazi tvegamo arterijsko krvavitev, nastanek psevdanevrizme ali arterio-venske fistule (7).

Študije kažejo na nižjo obolevnost in višje preživetje, kadar ob punkciji arterije katetra ne odstranimo takoj (in ne izvajamo ročne hemostaze), temveč odstranitev opravimo minimalno odloženo ter kontrolirano s takojšnjo oskrbo vbodnega mesta, bodisi kirurško, bodisi z metodami interventne radiologije, kot je npr. perkutana hemostaza (9,10).

BOLNIK IN PRIPRAVA NA POSEG

39-letni moški je bil urgentno sprejet in operiran na Oddelku za splošno in abdominalno kirurgijo v Splošni bolnišnici Celje zaradi suma na akutno vnetje slepiča, za katerega se je med operacijo izkazalo, da gre za perforirano tumorsko maso slepiča in cekuma ter širšo vnetno reakcijo ascendentnega kolona. V nadaljevanju je pri bolniku sledil težek postoperativni potek z več zapleti (nastanek abscesa, dehiscenca anastomoze, paralitični ileus) in dodatnimi kirurškimi posegi. Med obravnavo na intenzivnem oddelku je ob poskusu vstavitve CVK prišlo do punkcije arterije subklavije desno. Zdravnik, ki je poseg opravljal, ga je izvedel do konca, vstavil kateter, ga prišil na kožo in o zapletu obvestil interventnega radiologa ter se dogovoril za kontrolirano odstranitev. Bolnika smo sprejeli v katetrski laboratorij, kjer smo se v

grobem pripravili na dva scenarija. Osnovni namen je bil opraviti perkutano zapiranje vbodnega mesta z zapiralom ob sočasni odstranitvi katetra iz arterije subklavije. Za namene boljše slikovnodiagnosticske kontrole in v izogib oziroma za reševanje morebitnih dodatnih zapletov pa smo opravili dodatni znotrajžilni pristop, ki je pomemben iz dveh razlogov: omogoča angiografsko kontrolo pred odstranitvijo CVK in po njej ter v primeru neuspešne hemostaze s perkutanim zapiralom dopušča prekritje vbodnega mesta s pokrito žilno opornico. V pripravljenosti pa je bila tudi anesteziološka ekipa in ekipa žilne kirurgije.

POSEG

Vzpostavili smo dodatni znotrajžilni pristop femoralno desno retrogradno, kamor smo vstavili dolgo žilno uvajalo 6 Fr. Preko femoralnega pristopa smo opravili diagnostično angiografijo aortnega loka, ki je pokazala normalno anatomijo aortnega loka in primerno prehodne veje le-tega, v arteriji subklaviji desno je bil viden vstavljen CVK, katerega konica je segala na prehod istmusa v descendentno torakalno aorto. Z vodilno žico Amplatz Super Stiff (*Boston Scientific*) smo zagotovili selektivni pristop v desno arterijo subklavijo s strani femoralnega pristopa.

Da bi odstranili CVK in postavili perkutano zapiralo Angio Seal 6 Fr (*Terumo*), smo po obstoječem CVK smo vstavili vodilno žico. Odstranili smo CVK, vstavili uvajalko zapirala in odstranili žico. Po uvajalki zapirala smo na žilno steno z zunanje strani prislonili kolagensko zapiralo. Dodatno smo 2–3 min preventivno izvajali še ročno hemostazo. Klinično ni bilo znakov arterijske krvavitve na vbodnem mestu.

Kontrolna selektivna angiografija arterije subklavije po katetru (s strani femoralnega pristopa) je tudi slikovno podprla uspešno hemostazo, brez znakov ekstravazacije kontrasta, arterija subklavija je bila normalno pretočna, vidno je bilo tudi mesto kolagenskega zapirala.

Femoralno smo odstranili kateter in žilno uvajalo, vbodno mesto pa prav tako zašili s sistemom Angio Seal 6 Fr.

Ekipe žilne kirurgije ob uspešnem izidu tokrat nismo potrebovali.



Slika 1. Angiografija aortnega loka. Z desne strani vstavljen centralni venski kateter v arterijo subklavijo desno, konica leži na prehodu istmusa v torakalno aorto.

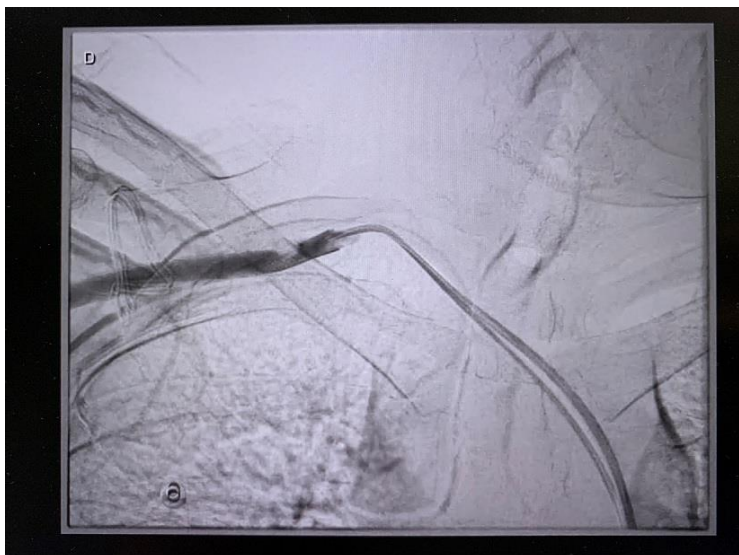
PREPREČEVANJE ZAPLETOV VSTAVITVE CVK

Pred vstavitvijo CVK moramo upoštevati standardiziran protokol posega z upoštevanjem antiseptičnih pogojev dela. Odvisno od ogroženosti bolnika za zaplete (anatomija, sodelovanje, vrsta morebitne okužbe, pretekli poskusi ...) se odločamo o mestu vstavitve. Uporaba ultrazvoka pri punkciji pomembno zmanjša tveganje za zaplete ne glede

na mesto vstavitve katetra (11,12,13). Pomagamo si lahko tudi s preostalo predhodno opravljeno slikovno diagnostiko (rentgenogram, CT ...).

Najpogosteje vstavimo podključnični CVK (najmanjše tveganje za okužbo, primerljivo tveganje za mehanski zaplet z jugularnim katetrom). Večja izkušnost operaterja predstavlja seveda manjše tveganje za zaplet, vendar pa je po treh neuspešnih poskusih smiselno poiskati pomoč kolega oz. prenehati s posegom, saj se število zapletov po tem namreč poveča 6-krat (2).

Po posegu moramo potrditi pravilno lego katetra. Pretok preko katetra (pulzacije) je pri kritično bolnih bolnikih lahko nezanesljiv, prav tako videz (odvisno do oksigenacije krvi). Najpogosteje si pomagamo z rentgenogramom prsnih organov (v primeru subklavijskega ali jugularnega katetra), pogosto opravimo tudi plinsko analizo krvi. Dodatno lahko opravimo še ultrazvočno preiskavo, v primeru nestabilnosti bolnika ali suma na ogrožajoč zaplet pa moramo takoj opraviti CT-slikanje. Pogosto si pomagamo z več metodami naenkrat, saj gre za komplementarne metode preverjanja (2, 14).



Slika 2. Selektivna kontrolna angiografija desne arterije subklavije. Ni znakov ekstrasvazacije, arterija je primerno prehodna. Vidno je dobro oskrbljeno vbodno mesto.

RAZPRAVA IN ZAKLJUČEK

Centralni venski katetri predstavljajo vsakdanji način zdravljenja naših bolnikov, kljub veliki pogostosti uporabe ter standardiziranem načinu vstavljanja katetra pa se zapleti še vedno pojavljajo v relativno velikem odstotku. Poleg skrbne priprave in priporočljive uporabe ultrazvoka pri punkciji je ključnega pomena poznavanje možnih zapletov in pravočasna prepoznava le-teh, predvsem s stališča nadaljnjega poteka in izzida zdravljenja. Zapleti so lahko mehanske narave (žilni, pnevmotoraks, poškodba perikarda ...), lahko gre za okužbo ali

trombozo vene. V primeru enega izmed pogostejših mehanskih žilnih zapletov – punkciji arterije – je v izogib nadaljnjim zapletom priporočljiva kontrolirana odstranitev preko znotrajžilnih pristopov interventne radiologije.

Vsekakor pa vrsta zapleta narekuje način zdravljenja in zelo pogosto je potreben multidisciplinaren pristop s sodelovanjem več medicinskih strok.

LITERATURA

1. Eisen Lewis A, Narasimhan M, Berger JS, Mayo P, Rosen MJ, Schneider RF. Mechanical complications of central venous catheters. *J Intensive Care Med.* 2006; 21 (1), 40–6.
2. McGee DC, Gould MK. Preventing Complications of Central Venous Catheterization. *N Engl J Med.* 2003; 348:1123–33.
3. Young MP, Yuo TH. Overview of complications of central venous catheters and their prevention. UpToDate. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-complications-of-central-venous-catheters-and-their-prevention>. (dostopljeno: 28. 2. 2020)
4. Polderman KH, Girbes ARJ. Central venous catheter use. Part 1: mechanical complications. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 1–17.
5. Parienti JJ, Mongardon N, Mégarbane B, Mira JP, Kalfon P, Gros A et al. Intravascular complications of central venous catheterization by insertion site. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1220–29.
6. Kornbau C, Lee KC, Hughes GD, Firstenberg MS. Central line complications. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2015; 5 (3): 170–8.

7. Bowdle A. Vascular complications of central venous catheter placement: Evidence-based methods for prevention and treatment. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014; 28: 358–68.
8. Vats HS. Complications of catheters: Tunneled and nontunneled. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012; 19: 188–94.
9. Guilbert MC, Elkouri S, Bracco D, Corriveau MM, Beaudoin N, Dubois MJ, et al. Arterial trauma during central venous catheter insertion: Case series, review and proposed algorithm. *J Vasc Surg*. 2008; 48: 918–25.
10. Shah PM, Babu SC, Goyal A, Mateo RB, Madden RE. Arterial misplacement of large-caliber cannulas during jugular vein catheterization: Case for surgical management. *J Am Coll Surg*. 2004; 198: 939–44.
11. Powell JT, Mink JT, Nomura JT, Levine BJ, Jasani N, Nichols WL, et al. Ultrasound-guidance can reduce adverse events during femoral central venous cannulation. *J Emerg Med*. 2014; 46: 519–24.
12. Leung J, Duffy M, Finckh A. Real-time ultrasonographically-guided internal jugular vein catheterization in the emergency department increases success rates and reduces complications: A randomized, prospective study. *Ann Emerg Med*. 2006; 48: 540–7.
13. Fragou M, Gravvanis A, Dimitriou V, Papalois A, Kouraklis G, Karabinis A, et al. Real-time ultrasound-guided subclavian vein cannulation versus the landmark method in critical care patients: A prospective randomized study. *Crit Care Med*. 2011; 39: 1607–12.
14. Bowdle A. Vascular Complications of Central Venous Catheter Placement: Evidence-Based Methods for Prevention and Treatment. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2014; 28 (2): 358–68.

OTEKLINE PO OBVODNEM POSEGU NA SPODNJI OKONČINI

Matej Makovec

Splošna bolnišnica Novo mesto, Oddelek za žilno kirurgijo

Oddelek za žilno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor

POVZETEK

Izhodišča: Po arterijskem obvodnem operativnem posegu na spodnji okončini se pogosto pojavlja otekanje noge, ki naj bi bilo večvzročno. Pomemben vpliv ima poškodba limfnih poti med operacijo.

Metode: Analizirali smo podatke 100 arterijskih obvodnih operacij na spodnji okončini pri bolnikih s periferno arterijsko okluzijsko boleznijo v obdobju 4 let. Zajeti so bili podatki o operiranih bolnikih, vrsti in načinu operativnega posega in izhodu operacije. Ločeno smo spremljali nastanek otekline po operaciji z obvodom nad kolenom in pod njim.

Rezultati: Operiranih je bilo 100 bolnikov (moški =73, povprečna starost = $66,8 \pm 9,5$ leta. Pri primerjavi skupine z obvodom nad kolenom in pod njim ni statistično značilne razlike pri nastanku otekline ($p = 0,164$).

Zaključek: Pojav otekline na spodnjih okončinah po arterijskem obvodu je poznan problem vse od začetka obvodnih posegov v štiridesetih letih prejšnjega stoletja. Pooperativne otekline lahko podaljšajo hospitalizacijo, zavirajo gibanje ali upočasnijo celjenje ran. Videti je, da kirurška poškodba limfatičnih vodov igra ključno vlogo. Končni konsenz glede operativne tehnike z ohranitvijo limfatičnih vodov še ni dosežen.

Ključne besede: arterijski obvod na spodnji okončini, ishemija noge, zapleti po kirurški revaskularizaciji noge

UVOD

Po arterijskem obvodnem operativnem posegu pod ingvinalnim ligamentom zaradi kronične ishemije spodnje okončine se oteklina pojavi v 50–100 % (1,2). Ko bolnik začne s hojo, postane otekanje noge zelo izrazito. Vtisljive otekline izginejo v 2–3 mesecih po arterijski rekonstrukciji, v nekaterih primerih pa so trajne. Znatni limfedem lahko ovira normalno hojo in zavira celjenje ran (3).

ETIOLOGIJA IN PATOGENEZA

Limfedem se razvije, ko je hitrost nastajanja s proteini bogate medcelične tekočine večja, kot je zmožnost limfnega sistema, da nastalo

tekočino odstranjuje. Ko pride po obvodni operaciji na spodnji okončini do nezadostnega transporta limfe, se razvije oteklina. Limfna insuficienca ima v tem primeru dva glavna vzroka. Prvi je povečana tvorba medcelične tekočine po uspešni revaskularizaciji, kar dodatno obremeni limfni sistem. Drugi pa je zmanjšanje transportne kapacitete limfnega sistema zaradi poškodbe limfnih poti in zaprtja povrhnjih in globokih limfnih kanalov zaradi preparacije v dimljah, poplitealno in vzdolž vene safene. Povečana kapilarna filtracija je posledica povišanega arterijskega tlaka po revaskularizaciji, sprememb v regulaciji mikrocirkularnega pretoka in verjetno že predhodne poškodbe endotelija in gladkih mišičnih celic ob kronični ishemiji.

V študiji je Vaughan (4) opravil limfangiografijo bolnikom po infraingvinalnem obvodu. Povprečno število limfnih poti, ki so bile vidne, se je zmanjšalo z 9,5 na 1,7. V podobni študiji je Schmidt (5) ugotovil, da po obvodni operaciji ni prišlo do otekline, če so bile na limfangiografskem posnetku vidne vsaj 3 neprizadete limfne poti.

AbuRahma (6) je opravil študijo z namenom ocene vključenosti limfnega sistema pri patofiziološkem mehanizmu nastanka otekline pri bolnikih, operiranih s femoropoplitealnim obvodom. Do otekanja je prišlo pri 85 % (17 od 20) bolnikov, pri katerih je bila opravljena konvencionalna tehnika preparacije femoropoplitealnih arterij. S previdno tehniko disekcije in ohranitvijo femoropoplitealnih poti so se oteklina pojavile le pri 2 od 20 bolnikov (10 %).

Manj otekanja se pojavi pri bolnikih, kjer poteka operativni poseg z manj preparacije, kjer se namesto lastne vene uporabi za premostitev žilno protezo. Bolniki z opravljeno revaskularizacijo nad kolenom imajo manj otekanja kot bolniki z revaskularizacijo pod kolenom.

Pokazano je bilo, da kronična arterijska insuficienca vodi v atrofijo medije, kar ima za posledico prekomeren nateg, fragmentacijo in razpok žilne stene po revaskularizaciji (7,8).

DIAGNOZA

Diferencialnodiagnostično moramo pri oteklini pomisliti na globoko vensko trombozo, vendar je njen pojav po obvodnih operacijah na spodnjih okončinah redek (9). Drugi dve diagnostični možnosti sta celulitis in utesnitveni sindrom. Pomisliti moramo tudi na oteklino kardialne geneze in ustrezno ukrepati, da ohranimo normalno tlačno razliko in omogočimo vračanje krvi v srce.

UKREPANJE

Blage otekline zdravimo s pogostim dvigovanjem uda in z omejevanjem neprekinjenega sedenja s spuščenimi nogami, zmerne in izražene otekline pa zdravimo s kompresijo do dimelj, dokler se rana ne zaceli, nato pa s kompresijo 30–40 mm Hg do kolen. Pri obvodih pod kolenom

moramo biti pozorni na v podkožju ležečo veno in kompresijo eventualno opustiti. Poskusi z omejevanjem ali odpravljanjem oteklina s farmakološkimi pripravki se niso izkazali kot uspešni.

PREPREČEVANJE

Kirurška tehnika z ohranitvijo limfatičnih vodov femoralno (6)

Natančno, čim manj travmatsko kirurško razgaljanje tkiva je potrebno, da se preprečuje oteklina po obvodni operaciji. Pri preparaciji v dimljah lahko naredimo vzdolžni rez nekoliko lateralneje od tipnega femoralnega pulza z namenom, da ohranimo integriteto in delovanje limfnih vodov. Rez poteka naprej skozi podkožje in fascijo. Posebno smo pozorni, da poteka preparacija lateralno od bezgavk in limfnih vodov. Pri tem odmaknemo s kljuko limfatične strukture medialno. Pri prehodu do femoralne arterije zarežemo femoralno ovojnico vertikalno. Uporaba povečave nam pomaga pri identifikaciji limfnih vodov, ki jih skušamo ohraniti. Če nam to ne uspe, pa jih ligiramo ali koaguliramo, s čimer preprečimo iztok limfe. Prizadevati si moramo, da ohranimo čim več limfnih vodov med safenofemoralnim ustjem in femoralno arterijo. Pri prepariranju in odvzemu vene poskušamo ohraniti kožne mostove. Številni krajši kožni rezi z vmesnimi kožnimi mostovi poškodujejo manj limfocitnih vodov kot kontinuiran rez.

Kirurška tehnika z ohranitvijo limfatičnih vodov poplitealno (6)

Preprečevanje poškodbe limfnih vodov v poplitealnem predelu mora biti opravljeno z enako natančnostjo kot v ingvinofemoralnem segmentu. Žilno ložo odpiramo v vzdolžni smeri. Pri tem ne mobiliziramo živčnega snopa. Ovojnico žilja odpiramo vzdolžno, ne da bi preparirali poplitealno veno ali tibialni živec v živčnožilnem sklopu. Silikonske gumice postavimo okrog arterije le proksimalno in distalno. Pri tem ne ločujemo poplitealne arterije in vene, kakor tudi ne arterije in limfnih vodov. Z gubicami si potegnemo arterijo v operativno polje, tako da pretisnjenje arterije s klemo skoraj ni potrebno. Poplitealne vene nikoli ne ločujemo od limfatičnih poti in maščobnega tkiva v oklici poplitealne arterije (10,11).

V teoriji endoskopski, z videom podprt odvzem vene povzroči manj poškodb limfnih tkiv, z manj težavami pri celjenju ran, pri tem pa pri odvzemu ne poškoduje venskega presadka. Številne študije so pokazale prednosti endoskopskega odvzema vene glede ohranitve limfnih vodov (10,11) in zmanjšanja pooperativnih okužb (12).

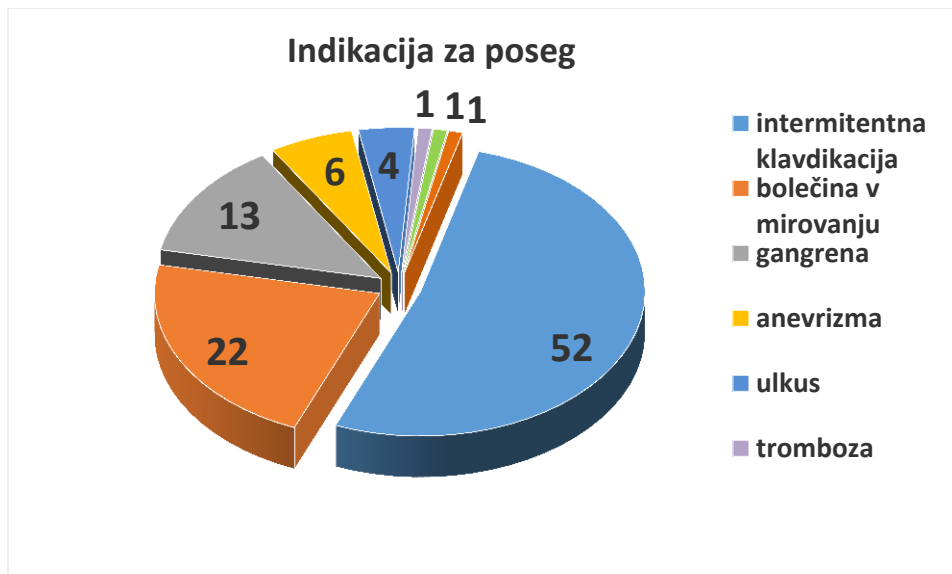
BOLNIKI IN METODE

Pregledali smo podatke 100 bolnikov, ki so bili operirani z obvodno operacijo na okončinah med letoma 2016 in 2019 na oddelku za žilno

kirurgijo Splošne bolnišnice Novo mesto. Retrogradno smo zbrali podatke o bolnikih ter njihove diagnoze, podatke o vrsti obvodne operacije glede na obvod, o tem, ali je šlo za lastno veno ali umetni material, katera arterija je bila dajalna in katera sprejemna. Na koncu so bili posegi porazdeljeni po operaterijih. Zbrani so bili tudi podatki glede otekline po operaciji v skupini z lastno veno in v skupini z žilno protezo. Zbiranje podatkov glede oteklin po operaciji je bil v nekaterih primerih subotimalno zaradi pomanjkljivih zapisov. Primerjali smo pojav oteklin med skupinama bolnikov z obvodom nad kolenom in pod njim.

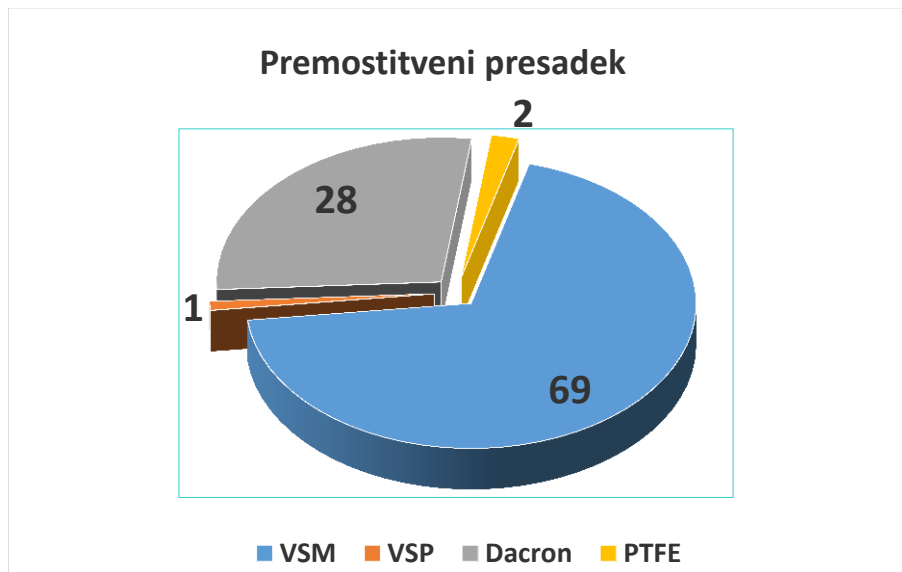
REZULTATI

Med bolniki so prevladovali moški (73 %), povprečna starost operiranca je bila $66,8 \pm 9,5$ leta, najstarejši bolnik je bil star 88 let, najmlajši pa 31 let. Najpogostejša diagnoza, ki je bila razlog za poseg, je bila intermitentna klavdikacija (pri 52 bolnikih), sledila je bolečina v mirovanju pri 22 bolnikih, gangrena pri 13 bolnikih, anevrizma pri 6 bolnikih, ulkus pri 4 bolnikih in poškodba, osteomielitis in tromboza pri po 1 bolniku (slika 1).



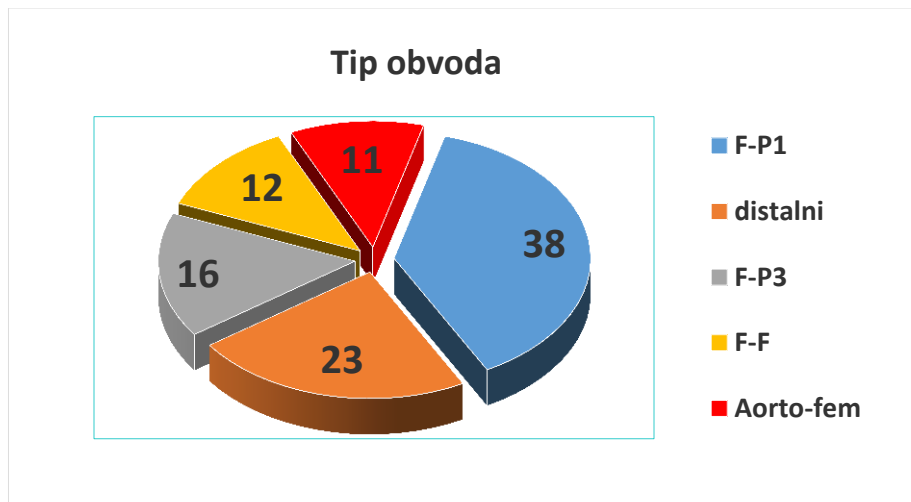
Slika 1. Razdelitev obvodnih posegov glede na indikacijo za poseg. Najpogostejša indikacija je bila intermitentna klavdikacija (52 bolnikov), sledila je bolečina v mirovanju (22 bolnikov), gangrena (13 bolnikov), anevrizma (6 bolnikov), ulkus na stopalu (4 bolniki) in tromboza, poškodba ter osteomielitis v po enem primeru.

Za avtologni žilni presadek smo se odličili v 70 primerih, v 69 primerih za veno safeno magno (VSM), v enem primeru pa za veno safeno parvo (VSP). V 30 primerih smo uporabili žilno protezo, od tega v 28 primerih dakronsko protezo, v 2 primerih pa politetrafluoretiensko (PTFE) protezo (slika 2).



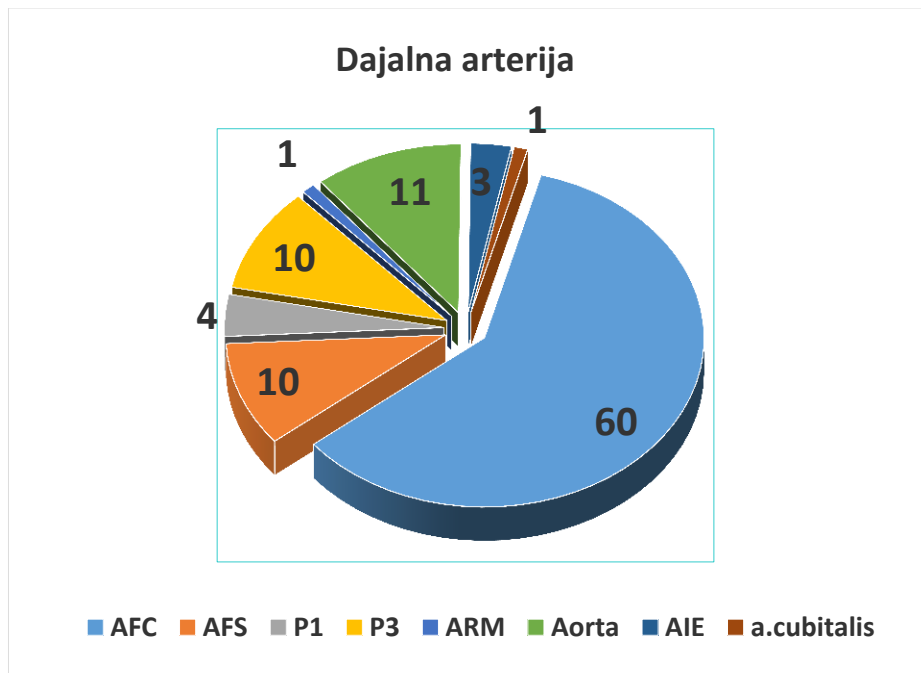
Slika 2. Razdelitev obvodnih posegov glede na premoščanje prizadete arterije. Pri 70 bolnikih smo prizadeto arterijo premoščali z lastno veno; v 69 primerih smo uporabili veno safeno magno (VSM), v enem primeru pa veno safeno parvo (VSP). Pri 30 bolnikih smo uporabili umetni material, v 28 primerih je bil uporabljen dakron, v 2 primerih poltetrafluoroetilen (PTFE).

Najpogostejši poseg je bil femoropoplitealni obvod na segment poplitealne arterije nad sklepno špranjo (FP1-obvod) (v 38 primerih), sledil je distalni obvod v 23 primerih, v 16 primerih smo se odločili za femoropoplitalni obvod na poplitealno arterijo pod sklepno špranjo (FP3-obvod,) v 12 primerih za femoro-femoralni obvod, v 11 primerih pa aortobifemoralni obvod (slika 3).

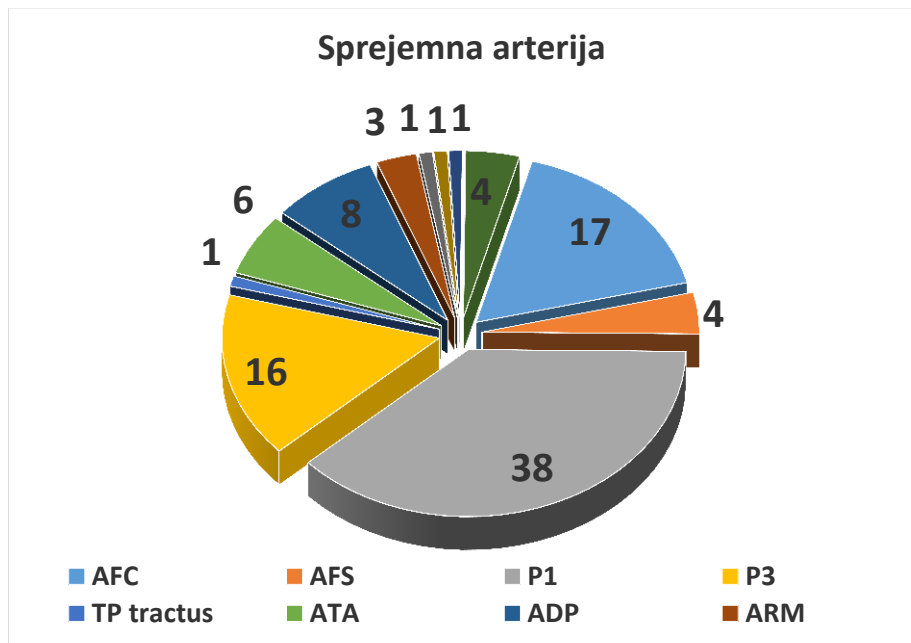


Slika 3. Razdelitev obvodnih posegov glede na vrsto obvoda. Največ je bilo femoropoplitealnih obvodov na segment P1 poplitealne arterije (38 bolnikov), v 23 primerih je bil speljan obvod na golenske ali stopalne arterije, sledili so femoropoplitealni obvodi na segment P3 poplitealne arterije (16 bolnikov), femorofemoralnih obvodov je bilo 12, aortofemoralnih pa 11.

Največkrat uporabljena dajalna arterija je bila arterija femoralis communis (AFC) (slika 4), sprejemna pa segment P1 poplitealne arterije (slika 5).



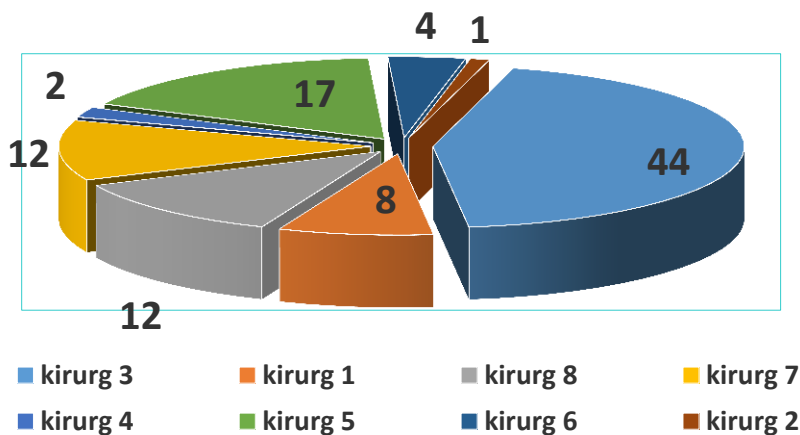
Slika 4. Razdelitev obvodnih posegov glede na dajalno arterijo. Najpogostejša dajalna arterija je bila arterija femoralis communis (AFC) pri 60 bolnikih, sledila je arterija femoralis superficialis (AFS) pri 10 bolnikih, v 10 primerih je bila dajalna arterija poplitea v segmentu P3, v 4 primerih arterija poplitea v segmentu P1, v enem primeru arterija retromalleolaris (ARM), v 11 primerih aorta, v 3 primerih arterija iliaca externa (AIE), v enem primeru pa arterija cubitalis.



Slika 5. Razdelitev obvodnih posegov glede na sprejemno arterijo. Najpogostejša sprejemna arterija je bila arterija poplitea v segmentu P1 (38 bolnikov), sledila je arterija femoralis communis (AFC) pri 17 bolnikih, v 16 primerih je bila sprejemna arterija poplitea v segmentu P3, v 8 primerih arterija dorsalis pedis (ADP), v 6 primerih arterija tibialis anterior (ATA), v 4 primerih arterija tibialis posterior (ATP), v 4 primerih arterija femoralis superficialis (AFS), v 3 primerih arterija retromalleolaris (ARM), v po enem primeru pa tibioperonealni truncus, kubitalna arterija, arterija profunda femoris (AFP) in AIE arterija iliaca externa (AIE).

Posege je v tem obdobju opravljalo 6 žilnih kirurgov in 2 kardiovaskularna kirurga (slika 6).

Porazdelitev operacij po operaterjih



Slika 6. Število opravljenih obvodnih posegov po operaterjih. Posege sta opravljala dva kardiovaskularna kirurga (kirurg 2, 7) ter 6 žilnih kirurgov (kirurg 1, 3, 4, 5, 6, 8).

Pri 62 bolnikih smo naredili obvod nad kolenom, pri 38 operiranih pod kolenom. Pri operacijah nad kolenom se je oteklina pojavila v 27 primerih, v 35 primerih pa je ni bilo. Pri operacijah z obodom pod kolenom je oteklina nastala v 22 primerih, v 16 primerih pa ne. Pri primerjavi skupine z obodom nad in pod kolenom ni bilo statistično značilne razlike pri nastanku otekline ($p = 0,164$).

RAZPRAVA

Študija vključuje podatke 100 bolnikov, operiranih zaradi ishemije udov. Pregledno so podani podatki o operiranih bolnikih, indikaciji za operativni poseg, vrsti operacije, vrsti obvoda, dajalni in sprejemni arteriji. Analizirali smo podatke o nastanku oteklina po operativnem posegu v skupini, ki je imela obvod nad kolenom, in skupini, ki je imela obvod pod kolenom. Pričakovali bi, da je pri posegih pod kolenom več preparacije, posledično več poškodbe limfnih poti in s tem več oteklina. Analiza naših podatkov, ki je bila zaradi nekaterih pomanjkljivih podatkov suboptimalna, ni pokazala statistično značilne razlike med skupinama. Ugotovili smo, da se oteklina po operacij v naši študiji pojavi pri 49 % bolnikov. Glede na predhodno navedene študije je ta odstotek manjši, verjetno tudi na račun mestoma pomanjkljivih zapisov. Smiselno bi bilo pridobiti podatke o prehodnosti obvoda čez nekaj let in jih analizirati.

ZAKLJUČEK

Oteklina po femoropoplitealni žilni operaciji ima več vzrokov, prevladuje pa vpliv nezadostnega delovanja limfatičnih poti. Delovanje limfatičnih poti je zmanjšano zaradi kirurške poškodbe, vnetja ali poškodbe sosednjih tkiv. Študije, ki se osredotočajo na kirurško tehniko

z ohranitvijo limfatičnih poti z namenom zmanjševanja pooperativne otekline, niso dale jasnega zaključka.

Priporočamo kompresijske nogavice s stopnjo kompresije 1 nad kolenom, ki ustvarjajo tlak 15–23 mm Hg. Odločitev o predpisu kompresijskih nogavic je osnovana na klinični izkušnji. Menim, da je kompresija 1 dobra izbira in da večje kompresije izvajajo premočan pritisk na nogo, kar ima za posledico nelagodje bolnika ali celo trombozo žilnega presadka. Kompresija deluje predvsem na intersticij, posredno pa poveča periferno cirkulacijo z zmanjšanjem upornosti na arteriolnem nivoju.

LITERATURA

1. Porter JM, et al. Leg edema following femoropopliteal autogenous vein bypass. Arch Surg. 1972; 105: 883.
2. Schubart PJ, et al. Leg edema following femorodistal bypass. In Bergan JJ, et al, editors: Reoperative arterial surgery, Orlando, FL, 1986, Grune & Stratton, p 311.
3. Duncan AA. Local Complications: Lymphatic. In: Cronenwett JL, Johnston KW, ur. Rutherford's Vascular Surgery. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p. 723–31.
4. Vaughan BF, et al. Edema of the lower limb after vascular operations. Surg Gynecol Obstet. 1970; 133: 282.
5. Schmidt KR, et al. Lymphographic investigations of oedema of the extremities following reconstructive vascular surgery in the femoropopliteal territory. Rofo. 1978; 128: 194.

6. AbuRahma AF, Woodruff BA, Lucente FC. Edema after femoropopliteal bypass surgery: lymphatic and venous theories of causation. *J Vasc Surg.* 1990; 11 (3): 461–7.
7. Husni EA, Manion WC. Response of the arterial wall to localised chronic hypotension. *Circulation.* 1961; 24: 962.
8. Husni EA. The edema of arterial reconstruction. *Circulation.* 1967; 35 (Suppl 1): 1969–73.
9. Myhre HO, et al. Haemodynamic factors in the oedema of arterial reconstructions. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 1972; 6: 323.
10. Allen KB, et al. Endoscopic versus traditional saphenous vein harvesting: a prospective randomized trial. *Ann Thorac Surg.* 1998; 66: 26.
11. Puskas JD, et al. A randomized trial of endoscopic versus open saphenous vein harvest in coronary bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 1999; 68: 1509.
12. Jimenez JC, et al. Technical modifications in endoscopic vein harvest techniques facilitate their use in lower extremity limb salvage procedures. *J Vasc Surg.* 2007; 45: 549.

PREDNOSTI MAJHNIH: ORGANIZACIJA ANGIOLOŠKEGA TIMA V SPLOŠNI BOLNIŠNICI JESENICE

Vid Arnejšek

*Interni oddelek in ambulanta za žilno diagnostiko, Splošna bolnišnica
Jesenice*

Splošna bolnišnica Jesenice je majhna bolnišnica s skupno približno 600 zaposlenimi. Število zdravnikov, ki se specifično ukvarjajo z določeno patologijo, je majhno, saj poleg svoje specialnosti in subspecialnosti opravljajo še redno delo na svojih oddelkih ter dežurstva. Ob teh dejstvih smo za potrebe tem bolj učinkovitega obravnavanja bolnikov uvedli določene prilagoditve poteka dela in obravnave v smisu »*fast track*«.

Obseg dela angiološke dejavnosti v letih 2015–2019 je prikazan v tabeli 1.

Angiološke preglede v čim večji meri opravljamo s hkratno souporabo ultrazvoka, saj tako lahko pridobimo dodatne informacije (»*when in doubt – ultrasound*«). Normalna oblika signalov in primerne hitrosti na nivoju gležnja z zadostno verjetnostjo ovržejo hemodinamsko pomembne stenoze proksimalno, poleg tega zmanjšajo verjetnost napačne interpretacije lažno visokih gleženjskih indeksov (npr. mediokalcinoza v kontekstu diabetične bolezni s sočasno prisotno rano

na prstih nog). V primeru patoloških signalov na nivoju gležnja ocenimo še pretoke preko arterij femoralis comunis in superficialis. Če so proksimalno arterijski doplerski signali normalni, prevedeno vbodno mesto pa je primerno za punkcijo, to omogoča izvedbo perkutane transluminalne angioplastike (PTA) brez predhodne uporabe angiografije z računalniško tomografijo (CTA). S tem je moč skrajšati čas do napotitve na poseg, bolniku pa prihranimo nepotrebno obremenitev s sevanjem in prihajanjem na preiskavo. Za dodatno vrednotenje klavdikacijskih težav smo v specifičnih primerih začeli opravljati tudi 6-minutni test hoje.

Če nam z ultrazvokom stanja ne uspe pojasniti v zadostni meri, ukrepanje pa mora biti hitro, v dogovoru z radiološkimi inženirji opravimo CTA abdominalne aorte in perifernega žilja v roku 14 dni, mnogokrat že v tekočem tednu v popoldanskem (dežurnem) času, slike pa je nato ob novih tehničnih možnostih mogoče v enem dnevu izvoziti do radiologa, s katerim lahko, če je to potrebno, že načrtujemo poseg in čas posega.

Za obravnavo bolnikov, ki v angiološko obravnavo vstopajo preko kirurške ambulante, vsak mesec sproti odpiramo dodatne termine za njihovo obravnavo pod stopnjo nujnosti zelo hitro. Poleg tega sta ob vsaki redni ambulantni (enkrat tedensko) rezervirana dva termina za zelo hitro stopnjo napotitve. V primerih kritične ishemije s prizadetosjo tkiva poskušamo konziliarno opraviti angiološki pregled v 24 urah, ob

pregledu pa tudi doreči optimalni potek zdravljenja glede na klinično situacijo. Konziliarna služba za ultrazvočno diagnostiko venske tromboze je v rednem delovnem času na voljo tudi za bolnike, hospitalizirane na kirurškem oddelku.

Diabetolog k angiologu pošlje bolnika v primeru odsotnosti pulzov, patoloških gleženjskih indeksov, klavdikacijskih bolečin ali trofičnih sprememb, optimalno še pred njihovim pojavom. Merjenje gleženjskih indeksov sicer opravljajo bolniki že na primarnem nivoju.

Glede na to, da obsega ambulantne dejavnosti zaradi omejenega števila kadra in prostorske utesnjenosti zaenkrat ni bilo mogoče povečati, se trudimo doseči, da na angiološke preglede hodijo izbrani bolniki, ki jim to najbolj koristi. To dosegamo z izobraževanjem kolegov specialistov družinske medicine na primarnem nivoju zdravstva, da lahko sami vodijo lažje primere oziroma da se lahko dobro (beri: pravočasno) odločajo, kdaj bolnik potrebuje obravnavo na sekundarnem nivoju. Posebej poudarjamo prenehanje kajenja in vsakodnevno hojo ter dobro vodenje ogrožajočih dejavnikov.

Poleg naštetih dejavnosti smo začeli tudi z ozaveščanjem zainteresiranih društev za promocijo zdravega življenjskega sloga in gibanja, da bi tako v regiji zmanjšali pojavnost srčnožilnih bolezni in na ta način razbremenili angiološko dejavnost v bolnišnici.

Nazadnje je treba omeniti, da omenjena dejavnost poteka s pomočjo majhnega števila zdravnikov in medicinskih sester in je tako v precejšnji meri odvisna od zagnanosti in vztrajnosti posameznikov. Da bi lahko ohranjali tako raven tudi v prihodnje oziroma jo v idealnem primeru še izboljšali, bo potrebna okrepitev na kadrovskem, prostorskem in nazadnje tudi na tehničnem področju.

Tabela 1. Pregled dela angiološkega tima Splošne bolnišnice Jesenice v letih 2015–2019. Vir: arhiv SB Jesenice.

	2015	2016	2017	2018	2019
Vsi angiološki pregledi	1122	1361	1347	1123	1134
Število napotitev z dg. PAB	351	430	489	450	462
Število napotitev zaradi bolezni ven	312	349	315	241	257
Število napotitev zaradi karotidne bolezni	459	582	543	432	415
Število opravljenih preiskav: 6-min TEST HOJE				2	5
CTA perif. žilja	30	81	113	130	165
Predstavljeni na angiokirurškem konziliju	13	35	52	89	111

Skupno operiranih	35				
Opravljenih PTA – v dnevni bolnišnici KIR UKCL	5	16	32	45	54

PAB – periferna arterijska bolezen, CTA – angiografija z računalniško tomografijo, PTA – perkutana transluminalna angioplastika, KIR – klinični inštitut za radiologijo, UKCL – Univerzitetni klinični center Ljubljana

10

let zaščite^{1,2}

>300.000

bolnikov v
kliničnih
študijah^{2,3}

62

**milijonov
bolnikov¹**

8

indikacij²

Edini
NOAK
z vaskularnim
odmerkom²
COMPASS 

Skrajsan povzetek glavnih značilnosti zdravila

Xarelto 2,5 mg filmso obložene tablete

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek značilnosti zdravila.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

KAPOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA: Ena filmso obložena tableta vsebuje 2,5 mg rivaroksabana. Pomozne snovi: mikrokristalna celuloza, premrezeni natrijev karmeloizat, laktoza monohidrat, hipromeloza, natrijev lavrisilat, magnezij stearat, makropol 3350, hipromeloza, titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172). **TERAPEVTSKA INDIKACIJA:** Zdravilo Xarelto, ki se jemlje sočasno samo z acetilsalicilno kislino ali z acetilsalicilno kislino in klopidogetrom ali tikopidolom, je indicirano za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih po akutnem koronarnem sindromu (AKS) s poslabšanimi vrednostmi srčnih biokemičnih označevalcev. Zdravilo Xarelto, ki se jemlje sočasno z acetilsalicilno kislino, je indicirano za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih s koronarno boleznijo (KB) ali simptomatsko periferno arterijsko boleznijo (PAB) z velikim tveganjem za ishemične dogodke. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomozno snov; klinično pomembna aktivna krvavitev; poškodbe ali stanja z visokim tveganjem za velike krvavitve; sočasno zdravljenje s katerimi koli drugim antikoagulačnim zdravilom, razen v primerih zamenjave zdravljenja na ali z rivaroksabanom ali kadar se nefrakcionirani heparini uporabljajo v odmerkih, ki so potrebni za vzdrževanje prehodnosti centralnega venskega ali arterijskega katetra; sočasno zdravljenje KB s antitrombotiki pri bolnikih s predhodno možgansko kapjo ali predhodnim ishemičnim napadom (TIA); sočasno zdravljenje KB/PAB z acetilsalicilno kislino pri bolnikih, ki so v zadnjem mesecu doživeli hemoragično ali lakunarno možgansko kapjo ali katero koli drugo možgansko kapjo; bolezen jeter ter hkrati motnje koagulacije in klinično pomembno tveganje za krvavitve, vključno z jetrno cirozo razreda Child-Pugh B in C; nosečnost in dojenje. **POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Ves čas zdravljenja se priporoča klinično spremljanje v skladu s smernicami vodenja antikoagulačnega zdravljenja. S starostjo se tveganje za krvavitve lahko poveča. Zdravljenje z zdravilom Xarelto je treba prenehati, če se pojavijo hude krvavitve. Zdravljenje z rivaroksabanom je treba prekiniti ob prvem pojavu hudega kožnega izpuščaja (tj. obsežen, intenziven in/ali mehurjast izpuščaj) ali katerega koli znaka preobčutljivosti, ki se pojavi hkrati s spremembami na sluznicah. **Uporaba zdravila Xarelto se ne priporoča:** pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min), pri bolnikih, ki sočasno jemljejo tudi močne zaviralce CYP3A4 in P-gp, tj. azolne antimitotike za sistemsko zdravljenje ali zaviralce proteaz HIV, pri bolnikih, kjer je tveganje za krvavitve povečano, treba se je izogibati sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4, razen če se bolnika skrbno spremlja glede znakov in simptomov tromboze; pri bolnikih z anamnezno tromboze in diagnozo antifosfolipidnega sindroma; Rivaroksaban se ne sme uporabljati za trombolitiko pri bolnikih, ki so pred kratkim prestali transkatetsko zamenjavo aortne zaklopke (TAVR- transcatheter aortic valve replacement). **Zaradi malo podatkov se uporaba zdravila Xarelto ne priporoča:** v kombinaciji z drugimi antitrombotiki kot ASK in klopidogetrom/tikopidolom, pri mlajših od 18 let, pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z dronedaronom. Zdravljenja z zdravilom Xarelto se pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopmi ne priporoča. **Predvidna uporaba zdravila Xarelto:** pri stanjih s povečanim tveganjem za krvavitve, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15 – 29 ml/min), pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30 – 49 ml/min) ali pri bolnikih z okvaro ledvic, ki sočasno prejemajo druga zdravila, ki povečajo plazemsko koncentracijo rivaroksabana; pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki vplivajo na hemostazo; pri bolnikih > 75 let ali z nizjo telesno maso, pri bolnikih s KB s hudim sistematskim popuščanjem srca; med nevaskularno (spinalno/epiduralno) anestezijo ali spinalno/epiduralno punkcijo. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Xarelto in acetilsalicilno kislino ali zdravilom Xarelto in acetilsalicilno kislino in klopidogetrom/tikopidolom, sočasno prejemajo NSAID samo, če koristi pretehtajo možna tveganja za krvavitve. Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za pojav razjed v prebavilih, je treba razmisлити tudi o ustrezem profilaktičnem zdravljenju. V vsakdanji klinični praksi med zdravljenjem z rivaroksabanom ni potrebno spremljanje kazalcev koagulacije. Če je klinično indikacijo, se lahko vrednosti rivaroksabana določi s kalibriranim kvantitativnim merjenjem aktivnosti anti-Fa. Xarelto filmso obložena tableta vsebuje laktozo. **NEŽELENI UČINKI:** anemija, omotica, glavobol, krvavitve v očesu, hipotenzija, hematomi, epistaksa, hemoptiza, krvavitve v dlesni, krvavitve v prebavilih, bolečine v prebavilih in trebuhu, dispepsija, navzea, zaprtje, driska, bruhanje, povečane vrednosti transaminaz, srbenje, ošip, ekhimoz, krvavitve v koži in podkožju, bolečine v udih, krvavitve v urogenitalnem traktu, okvara ledvic, zvišana telesna temperatura, periferni edem, splošna oslabelost in pomanjkanje energije, krvavitev po posegu, kot krvavitev, sekrecija iz rane. **Občasni:** trombotična, trombotična, alergijska reakcija, alergijski dermatitis, angioedem in alergijski edem, cerebralna in intrakranialna krvavitev, sinkopa, tahikardija, suha usta, moteno delovanje jeter, urtikarija, hematuroza, slabo počutje, povečane vrednosti bilirubina, alkalne fosfataze in GGT v krvi, LDH, lipaze, amilaze, Redki: zlatenica, povečane vrednosti konjugiranega bilirubina, holestaza, hepatitis (vključno s hepatocelularno poškodbo), krvavitve v mišicah, lokaliziran edem, vaskularna pseudoanevrizma (opazili občasno pri preprečevanju aterotrombotičnih dogodkov pri bolnikih po AKS po perkutnem koronarnem posegu). **Zelo redki:** anafilaktične reakcije vključno z anafilaktičnim šokom, Stevens-Johnsonov sindrom/sindromski epidermalna nekroliza, sindrom DRESS. **Neznana pogostost:** utesnitveni sindrom, sekundarna akutna odpoved ledvi pri krvavitvi. **NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA:** Izdaja zdravila je le na recept. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Germany **Za nadaljnje informacije o zdravilu XARELTO SE LAHKO OBRNETE NA:** Bayer d.o.o., Bravničarjeva 13, 1000 Ljubljana **VERZIJA:** EU/11 (07/2019)

Xarelto 10mg / 15mg / 20mg filmso obložene tablete

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek značilnosti zdravila!

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

KAPOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA: Ena filmso obložena tableta vsebuje 10mg/15mg/20mg rivaroksabana. Pomozne snovi: Jedro tablete: mikrokristalna celuloza, premrezeni natrijev karmeloizat, laktoza monohidrat, hipromeloza, natrijev lavrisilat, magnezij stearat. **Filmso obloga:** makropol 3350, titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172). **TERAPEVTSKA INDIKACIJA:** **10mg:** Preprečevanje ponovne tromboembolije (VTE) pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena. Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje ponovne GVT in PE pri odraslih. **15mg/20mg:** Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih bolnikih z nevvalutarno atrijsko fibrilacijo in enim ali več dejavniki tveganja, kot so kongestivno srčno popuščanje, hipertenzija, starost ≥ 75 let, sladkorna bolezen, predhodna možganska kap ali predhodni ishemični napad. Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje ponovne GVT in PE pri odraslih. **Posebne skupine bolnikov:** samo za 15/20mg: za bolnike z zmerno ali hudo okvaro ledvic velja posebna priporočila za odmerjanje. Ta priporočila veljajo tudi za bolnike z KB in GVT in PE, pri katerih je ocenjeno tveganje za krvavitve večje od tveganja za ponovno GVT in PE. Zdravilo Xarelto se lahko uvede ali z zdravljenjem nadaljuje pri bolnikih, pri katerih je potrebna kardioverzija. Bolniki z nevvalutarno atrijsko fibrilacijo, pri katerih je bila narejena perkutana koronarna intervencija (PCI - Percutaneous Coronary Intervention) z vstavitvijo žilne opornice; pri bolnikih z nevvalutarno atrijsko fibrilacijo, ki potrebujejo peroralno antikoagulačijsko zdravljenje, in pri katerih je bila narejena perkutana koronarna intervencija z vstavitvijo žilne opornice, so izkušnje o uporabi zmanjšane odmerka zdravila Xarelto 15 mg enkrat na dan (ali zdravila Xarelto 10 mg enkrat na dan pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30 – 49 ml/min) skupaj z zaviralcem P2Y12 do 12 mesecev omejitve. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** **Preprečevanje venske tromboembolije pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena:** Priporočeni odmerek je 10 mg rivaroksabana peroralno enkrat na dan. Pri odraslih naj bi bolnik prejel 6 do 10 ur po kirurškem posegu, če je zagotovljena ustrezna hemostaza. Po velikem kirurškem posegu na kolku se priporoča 5 tedenska zaščita. Po velikem kirurškem posegu na kolenu se priporoča 2 tedenska zaščita. **Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije:** Priporočeni odmerki so 20 mg enkrat na dan, kar je tudi priporočeni največji odmerki. **Zdravljenje GVT in preprečevanje ponovne GVT in PE:** Priporočeni odmerki za začetno zdravljenje akutne GVT ali PE je prvi tri tedne 15 mg dvakrat na dan, nato pa 20 mg dvakrat na dan kot nadaljevanje zdravljenja in preprečevanje ponovne GVT in PE. **Bolniki z načrtovano kardioverzijo:** Pri bolnikih s kardioverzijo, voden s transsfagosagalnim ehokardiogramom (TEE), ki predhodno niso bili zdravljeni z antikoagulantmi, je treba zdravljenje z zdravilom Xarelto začeti najmanj 4 ure pred kardioverzijo za zagotovitev ustrezne antikoagulacije. Pri vseh bolnikih je treba pred kardioverzijo pridobiti potrditev, da je bolnik jemal zdravilo Xarelto tako, kot je predpisano. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomozno snov; klinično pomembna aktivna krvavitev; poškodbe ali stanja z visokim tveganjem za velike krvavitve; sočasno zdravljenje s katerimi koli drugim antikoagulačnim zdravilom npr. nefrakcionirani heparin, nizkolekularni heparini (enoksaparin, dalteparin in drugi), derivati heparina (fondaparinuks in drugi), peroralni antikoagulantni (varfarin, apiksaban, dabigatran in drugi) razen v primerih zamenjave zdravljenja z ali na rivaroksaban ali kadar se nefrakcionirani heparini uporabljajo v odmerkih, ki so potrebni za vzdrževanje prehodnosti centralnega venskega ali arterijskega katetra; bolezen jeter, ter hkrati motnje koagulacije in klinično pomembno tveganje za krvavitve, vključno z jetrno cirozo razreda Child-Pugh B in C; nosečnost in dojenje. **POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Ves čas zdravljenja se priporoča klinično spremljanje v skladu s smernicami vodenja antikoagulačnega zdravljenja. Zdravljenje z zdravilom Xarelto je treba prenehati, če se pojavijo hude krvavitve. S starostjo se tveganje za krvavitve lahko poveča. Zdravljenje z rivaroksabanom je treba prekiniti ob prvem pojavu hudega kožnega izpuščaja (tj. obsežen, intenziven in/ali mehurjast izpuščaj) ali katerega koli znaka preobčutljivosti, ki se pojavi hkrati s spremembami na sluznicah. **Uporaba zdravila Xarelto se ne priporoča:** pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min), pri bolnikih, ki sočasno jemljejo tudi močne zaviralce CYP3A4 in P-gp, tj. azolne antimitotike za sistemsko zdravljenje ali zaviralce proteaz HIV, pri bolnikih, kjer je tveganje za krvavitve povečano, se je treba izogibati sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4, razen če se bolnika skrbno spremlja glede znakov in simptomov tromboze; pri bolnikih z anamnezno tromboze in diagnozo antifosfolipidnega sindroma. Rivaroksaban se ne sme uporabljati za trombolitiko pri bolnikih, ki so pred kratkim prestali transkatetsko zamenjavo aortne zaklopke (TAVR- transcatheter aortic valve replacement). **Zaradi malo podatkov se uporaba zdravila Xarelto ne priporoča:** pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let; pri bolnikih, ki sočasno zdravijo z dronedaronom; pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopmi ali pri bolnikih s pljučno embolijo, ki so hemodinamsko nestabilni ali so morda na trombolizu ali pljučni embolijom. **Predvidna uporaba zdravila Xarelto:** pri stanjih s povečanim tveganjem za krvavitve, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15 – 29 ml/min), pri bolnikih z okvaro ledvic (Xarelto 15mg/20mg) in zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30 – 49 ml/min) (Xarelto 10mg), ki sočasno uporabljajo druga zdravila, ki povečajo plazemsko koncentracijo rivaroksabana; pri bolnikih, ki sočasno prejemajo druga zdravila, ki vplivajo na hemostazo; pri nevraskularni anesteziji ali spinalni/epiduralni punkciji. Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za pojav razjed v prebavilih, je treba razmisлити tudi o ustrezem profilaktičnem zdravljenju. V vsakdanji klinični praksi med zdravljenjem z rivaroksabanom ni potrebno spremljanje kazalcev koagulacije. Če je klinično indikacijo, se lahko vrednosti rivaroksabana izmeri s kalibriranim kvantitativnim merjenjem aktivnosti anti-Fa. Zdravilo Xarelto vsebuje laktozo. **NEŽELENI UČINKI:** **Pogosti:** anemija, omotica, glavobol, krvavitve v očesu, hipotenzija, hematomi, epistaksa, hemoptiza, krvavitve v dlesni, krvavitve v prebavilih, bolečine v prebavilih in trebuhu, dispepsija, navzea, zaprtje, driska, bruhanje, povečane vrednosti transaminaz, srbenje, ošip, ekhimoz, krvavitve v koži in podkožju, bolečine v udih, krvavitve v urogenitalnem traktu (menoragijo so opazili zelo pogosto pri ženskah < 55 let pri zdravljenju GVT, PE ali preprečevanju ponovne GVT ali PE), okvara ledvic, zvišana telesna temperatura, periferni edem, splošna oslabelost in pomanjkanje energije, krvavitve po posegu, kot krvavitve, sekrecija iz rane. **Občasni:** trombotična, trombotična, alergijska reakcija, alergijski dermatitis, angioedem in alergijski edem, cerebralna in intrakranialna krvavitev, sinkopa, tahikardija, suha usta, okvara jeter, povečane vrednosti bilirubina, holestaza, hepatitis (vključno s hepatocelularno poškodbo), krvavitve v mišicah, lokaliziran edem, vaskularna pseudoanevrizma. **Zelo redki:** anafilaktične reakcije vključno z anafilaktičnim šokom, Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, sindrom DRESS. **Neznana pogostost:** utesnitveni sindrom ali akutna odpoved ledvi pri krvavitvi. **NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA:** Izdaja zdravila je le na recept. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Germany **Za nadaljnje informacije o zdravilu XARELTO, se lahko obrnete na:** Bayer d.o.o., Bravničarjeva 13, 1000 Ljubljana **VERZIJA:** EU/11 (06/2019)

*Predvidna uporaba pri bolnikih z očistkom kreatinina CrCl 15–29 ml / min in CrCl 30–49 ml / min, ki sočasno uporabljajo druga zdravila, ki povečujejo plazemsko koncentracijo rivaroksabana; uporaba ni priporočena pri bolnikih z očistkom kreatinina CrCl < 15 ml / min.

Referenci: 1. IQVIA MIDAS, Database Quarterly Sales Q3 2019. 2. Xarelto® (rivaroksaban). Povzetek glavnih značilnosti zdravila. 3. www.clinicaltrials.gov

Samo za strokovno javnost.

PP-XAR-SI-0585-1_03/2020

detralex®

MPFF



mikronizirana prečiščena flavonoidna frakcija
(diosmin / flavonoidi, traženi kot hesperidin)

LAHKOTNO, brez bolečih in oteklih nog!



SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA DETRALEX

SESTAVA: Ena filmsko obložena tableta zdravila **DETRALEX filmsko obložene tablete** vsebuje 500 mg mikronizirane prečiščene flavonoidne frakcije, ki ustreza 450 mg diosmina (90 %) in 50 mg flavonoidov, izraženih kot hesperidin (10 %). **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** zdravljenje simptomov kronične bolezni ven, limfedema in akutnega hemoroidalnega sindroma pri odraslih. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** *Kronična bolezen ven:* jemljemo po eno tableto dvakrat na dan. Zdravljenje naj traja več mesecev ali celo let. *Limfedem:* Jemljemo po eno do dve tableti trikrat na dan. Potrebno je dolgotrajno zdravljenje, učinek pa nastopi po nekaj mesecih rednega jemanja zdravila. *Akutni hemoroidalni sindrom:* prve štiri dni jemljemo po dve tableti trikrat na dan, naslednje tri dni pa po dve tableti dvakrat na dan. **KONTRAINDIKACIJE:** preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov. **OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Pri bolnikih z akutnim hemoroidálnim sindromom jemanje tega zdravila ne more nadomestiti specifičnega zdravljenja drugih analnih motenj. Če simptomi ne izginejo hitro, opravimo proktološki pregled in ponovno določimo zdravljenje. Pri bolnikih z motnjami venskega obtoka je zdravljenje najbolj koristno ob sočasnem pravilno uravnoteženem načinu življenja. Potrebna je posebna pozornost, če med zdravljenjem pride do poslabšanja bolezni, ki se kaže kot vnetje kože, vnetje ven, podkožne otrdiline, hujše bolečine, kožne razjede, ali pri pojavu neznačilnih znakov, kot je na primer nenadno otekanje ene ali obeh nog. Zdravilo ni učinkovito pri oteklinah v spodnjem delu nog, ki so nastale zaradi bolezni srca, ledvic ali jeter. **INTERAKCIJE:** V obdobju trženja zdravila niso poročali o nobenem klinično pomembnem medsebojnem delovanju z drugimi zdravili. **PLODNOST, NOSEČNOST, DOJENJE:** Uporabi zdravila Detralex se je treba izogibati. **VPLIV NA SPOSOBNOST VOŽNJE IN UPRAVLJANJA STROJEV:** Detralex ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. **NEŽELENI UČINKI:** Pogosti: diareja, dispepsija, navzea, bruhanje. Občasni: kolitis. Redki: omotica, glavobol, občutek slabosti, izpuščaj, pruritus, urtikarija. Neznana pogostnost: bolečina v trebuhu, izolirani edem obraza, ustnic ali vek; izjemoma Quincejev edem. **PREVELIKO ODMERJANJE:** Neželeni dogodki, o katerih so najpogostejše poročali pri prevelikem odmerjanju, so dogodki v prebavilih (kot so diareja, navzea, bolečina v trebuhu) in kožni dogodki (kot sta pruritus in izpuščaj). Obvladovanje prevelikega odmerjanja naj vključuje zdravljenje kliničnih simptomov. **FARMAKODINAMIČNE LASTNOSTI:** Detralex je venotonik in vaskuloprotektiv. Detralex izboljša hemodinamično delovanje: zviša tonus ven in poveča odtok krvi iz perifernih tkiv ter tako zmanjša oteklino. V mikrocirkulaciji Detralex poveča odpornost kapilar in tako zmanjša možnost hujših poškodb kapilar in nevarnost krvavitve. Pri akutnem hemoroidálnem sindromu pospeši zdravljenje lokalnega vnetja, skrajša trajanje in jakost bolečine, skrajša čas krvavenja iz hemoroidov in zmanjša pogostnost zapletov. **PAKIRANJE:** Škatla s 30, 36, 60, 120 ali 180 tabletami v pretisnih omotih. **NAČIN IN REŽIM PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA:** Izdaja zdravila je brez recepta v lekarnah. **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** 23. 9. 2019. **"Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila in podrobnejše informacije so na voljo pri imetniku dovoljenja za promet:** Servier Pharma d. o. o., Podmilščakova ulica 24, 1000 Ljubljana, tel.: 01/563 48 11. www.servier.si

»For patients. For life.«

Vascular Intervention. Accessories. Ultrasound.

ORIANA, d.o.o., Rogatec
podjetje za trgovino uvoz in izvoz
Slomškova ul. 02
SI-3252 Rogatec - Slovenija

Phone +386 (0) 3 818 61 06
Fax +386 (0) 3 818 61 15
info@oriana-medical.com
www.oriana-medical.com



Straub Endovascular System

Effective debulking in occluded arteries and veins



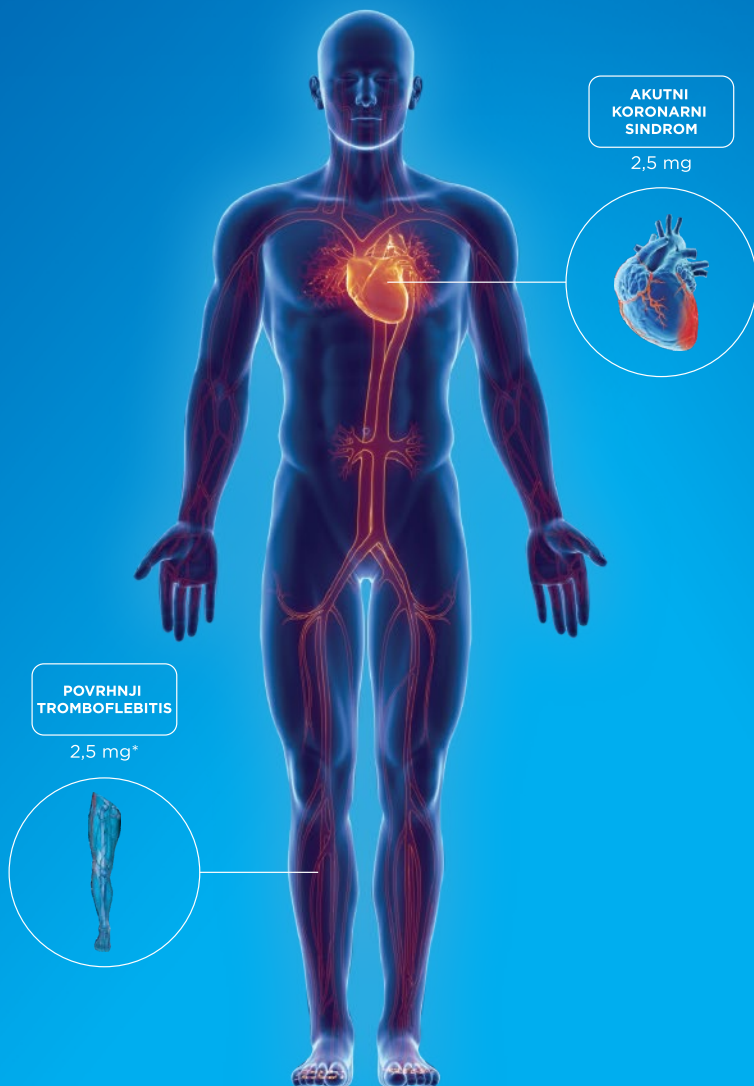
 **ROTAREX® S**
ASPIREX® S



ENKRAT NA DAN

arixtra
fondaparinuks

EDINI SPECIFIČNI ANTI-Xa
INJEKCIJSKI
ANTIOKOAGULANT¹



Aspen Pharma Ireland Limited
Podružnica v Ljubljani
Dunajska cesta 152
1000 Ljubljana

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml raztopina za injiciranje: napolnjena injicijška brizga

Sestava: Ana napolnjena injicijška brizga (0,5 ml) vsebuje 2,5 mg natrijevega fondaparinuxkatsa. **Terapevtske indikacije:** Preprečevanje venskih tromboemboličnih dogodkov (VTE) pri odraslih po velikih ortopedskih kirurških posegih na spodnjih okončinah, kot so operacije zloma kolka, velike operacije kolena ali operacije zamenjave kolke. Preprečevanje VTE po kirurških posegih v trebušni votlini pri odraslih, pri katerih obstaja povečano tveganje za pojav tromboemboličnih zapletov, npr. bolniki po resekciji tumorja v trebušni votlini. Preprečevanje VTE pri odraslih internističnih bolnikih, za katere sodimo, da pri njih obstaja velika nevarnost VTE in ki so imobilizirani zaradi akutne bolezni, na primer srčne insuficience in/ali akutnih respiracijskih bolezni in/ali akutnih okužb ali vnetnih bolezni. Zdravljenje nestabilne angine pektoris ali miokardnega infarkta brez dviga segmenta ST (UA/NSTEMI) pri odraslih, pri katerih ni indicirano urgenco (< 120 minut) invazivno zdravljenje (PCI). Zdravljenje miokardnega infarkta z dvigom segmenta ST (STEMI) pri odraslih, ki so prejeli trombolitiki ali bolniki, pri katerih v začetku ni bila izvedena druga oblika reperfuzijskega zdravljenja. Zdravljenje akutne simptomatske spontane površne venske tromboze spodnjih udov brez sočasne globoke venske tromboze pri odraslih. **Odmernjevanje in način uporabe: Odmernjevanje: Bolniki z večjimi ortopedskimi ali abdominalnimi operacijami:** Priporočeni odmerek fondaparinuxka je 2,5 mg enkrat na dan, po operaciji s subkutano injicijko. Začetni odmerek se mora dati 6 ur po zaključku operacije pod pogojem, da je dosežena hemostaza. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler se ne zmanjša tveganje za vensko tromboembolijo, ponavadi dokler se bolnik spet ne giblje, najmanj 5 dni do 9 dni po operaciji. **Internistični bolniki, pri katerih obstaja velika nevarnost tromboemboličnih zapletov na podlagi individualne ocene tveganja:** Priporočeni odmerek fondaparinuxka je 2,5 mg enkrat na dan s subkutano injicijko. Zdravljenje bolnikov v trajanju od 6-14 dni je bilo klinično preučeno. **Zdravljenje nestabilne angine pektoris/miokardnega infarkta brez dviga segmenta ST (UA/NSTEMI):** Priporočeni odmerek fondaparinuxka je 2,5 mg enkrat na dan v obliki subkutane injicije. Zdravljenje lahko traja največ 8 dni ali do odpusta iz bolnišnice, če je bolnik odpuščen prej kot v 8 dneh. **Zdravljenje miokardnega infarkta z dvigom segmenta ST (STEMI):** Priporočeni odmerek fondaparinuxka je 2,5 mg enkrat na dan. Pri 8. dnevu odmerek mora bolnik prejeti intravaskularno, nadaljnje odmerke pa subkutano. Zdravljenje je treba uvesti čim prej po postavitvi diagnoze. Zdravljenje lahko traja največ 8 dni ali do odpusta iz bolnišnice, če je bolnik odpuščen prej kot v 8 dneh. **Bolniki pri katerih bo izveden obvod koronarne arterije (CABG):** Bolniki s STEMI ali UA/NSTEMI, pri katerih bo izveden obvod koronarne arterije, ne smejo prejati tega zdravila 24 ur pred posegom. Zdravljenje se lahko ponovno uvede 48 ur po operaciji. **Zdravljenje površne venske tromboze:** Priporočeni odmerek fondaparinuxka je 2,5 mg enkrat na dan, injiciran subkutano. Bolniki, primerni za zdravljenje z 2,5 mg fondaparinuxom so tisti, ki imajo akutno, simptomatsko, izolirano spontano površno vensko trombozo spodnjih udov, dolgo vsaj 5 cm in potrjeno z ultrazvočnim pregledom ali drugimi objektivnimi metodami. Zdravljenje se mora začeti čim prej po postavitvi diagnoze in izključitvi sočasne globoke venske tromboze ali površne venske tromboze, ki je bližje kot 3 cm od safeno-femoralnega spoja. Zdravljenje se mora nadaljevati vsaj 30 dni in do največ 45 dni pri bolnikih z velikim tveganjem tromboemboličnih zapletov. Bolnikom se lahko svetuje, da si sami injicirajo zdravilo, vendar jim mora zdravnik dati natančna navodila za samoinjiciranje. **Bolniki, ki morajo na operacijo ali drug invaziven poseg:** Bolniki s površno vensko trombozo, ki morajo na operacijo ali drug invaziven poseg, naj ne bi dobili fondaparinuxka 24 ur pred operacijo. Znova ga je mogoče začeti uporabljati najmanj 6 ur po operaciji, če je dosežena hemostaza. **Posebne skupine bolnikov: Preprečevanje VTE po operaciji:** Pri bolnikih z operacijami, starih > 75 let in/ali težkih < 50 kg in/ali z ledvično okvaro s kreatininskim očistkom v razponu od 20 do 50 ml/min, se je treba strogo držati povprečnega šasa prve injicije fondaparinuxa. Prve injicije fondaparinuxa se ne sme dati prej kot 6 ur po zaključku operacije. Injicije se ne sme dati, če ni bila dosežena hemostaza. **Ledvična okvara: Preprečevanje VTE:** Fondaparinux se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki imajo kreatininski očistek < 30 ml/min. Pri bolnikih s kreatininskim očistkom med 20 in 50 ml/min je treba odmerek zmanjšati na 1,5 mg enkrat na dan. **Zdravljenje površne venske tromboze:** Bolnikom z očistkom kreatinina od 20 do 50 ml/min je treba odmerek zmanjšati na 1,5 mg enkrat na dan. **Jetna okvara: Preprečevanje VTE in zdravljenje UA/NSTEMI in STEMI:** Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je treba fondaparinux uporabljati previdno. **Zdravljenje površne venske tromboze:** Uporaba zdravila ni priporočljiva pri bolnikih s hudo okvaro jeter. **Otroci:** Uporaba fondaparinuxa pri otrocih, mlajših od 17 let, ni priporočljiva. **Majhna telesna masa: Preprečevanje VTE in zdravljenje UA/NSTEMI in STEMI:** Pri bolnikih s telesno maso < 50 kg je treba zdravilo uporabljati previdno. **Zdravljenje površne venske tromboze:** Uporaba zdravila ni priporočljiva pri bolnikih s telesno maso manj kot 50 kg. **Način uporabe: Subkutana uporaba:** Zdravilo se injicira globoko pod kožo, medtem ko bolnik leži. Mesto injiciranja je treba izmenjati med levo in desno anterolateralno in levo in desno posterolateralno stranjo trebušne stene. **Intravenska uporaba (le pri 8. dnevu odmerek pri bolnikih s STEMI):** Pri intravenski aplikaciji je treba zdravilo aplicirati preko obstoječe intravenske linije, za dodatna navodila glejte celoten SmPC. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, sveža klinično pomembna krvavitve, akutni bakterijski endokarditis, huda ledvična okvara (kreatininski očistek < 20 ml/min). **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Fondaparinux se ne sme injicirati intramuskularno. **Krvavitve:** Fondaparinux moramo uporabljati previdno pri bolnikih s povečanim tveganjem za krvavitve, bolniki z aktivno ulcerativno gastrointestinalno boleznijo, bolniki po nedavni intrakranialni krvavitvi, bolniki, ki so bili pred kratkim operirani na možganih, hrbtenici ali očeh, in zgoraj navedene posebne skupine bolnikov. **Pri preprečevanju VTE:** Sočasno se ne sme uporabljati učinkovin, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve (dezirudin, fibrinolitične učinkovine, antagonisti receptorjev GP IIb/IIIa, heparin, heparinoidi ali nizkomolekularni heparini). Druga antitrombotična zdravila (acetilsalicilna kislina, dipiridamol, sulfinpirazon, tiklopidin ali klopidogrel) in NSAID moramo uporabljati previdno. **Pri zdravljenju UA/NSTEMI in STEMI:** je treba fondaparinux uporabljati previdno pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z drugimi zdravili, ki povečajo tveganje za krvavitve. **Za zdravljenje površne venske tromboze:** Fondaparinux je treba previdno uporabljati pri bolnikih, sočasno zdravljenih z drugimi zdravili, ki povečajo tveganje krvavitve. **PCI in tveganje za trombovulgično katektra:** Pri bolnikih s STEMI, pri katerih bo opravljena primarna PCI, uporabe fondaparinuxa pred in med PCI ne priporočamo. Tudi pri ogroženih bolnikih z UA/NSTEMI in STEMI, ki zahtevata urgentno revascularizacijo, uporabe fondaparinuxa pred in med PCI ne priporočamo. Pri bolnikih z nestabilno angino pektoris/NSTEMI in STEMI, pri katerih bo opravljena neprimarna PCI, med PCI ni priporočljivo uporabljati fondaparinuxa kot edinega antitrombotičnega. **Bolniki s površno vensko trombozo:** Pred začetkom zdravljenja s fondaparinuxom je treba potrditi, da je globljina venske tromboze vsaj 3 cm daleč od safeno-femoralnega spoja in da ni sočasne globoke venske tromboze. **Spinalna-Epiduralna anestezija:** Pri bolnikih z večjimi ortopedskimi operacijami epiduralnih ali spinalnih hematomov, ki lahko povzročijo dolgotrajno ali trajno paraliza, pri sočasni uporabi fondaparinuxa in spinalne/epiduralne anestezijske ali spinalne punkcije ne moremo izključiti. Tveganje je lahko večje pri kooperativni uporabi stalnih epiduralnih katetrov ali sočasni uporabi drugih zdravil, ki vplivajo na hemostazo. **Starejši bolniki:** Pri skupini starejših bolnikov je povečano tveganje za krvavitve, zato je treba zdravilo uporabljati previdno. **Majhna telesna masa: Preprečevanje VTE in zdravljenje UA/NSTEMI in STEMI:** Bolniki s telesno maso < 50 kg imajo povečano tveganje za krvavitve, zato je treba zdravilo pri teh bolnikih uporabljati previdno. **Zdravljenje površne venske tromboze:** Kliničnih podatkov ni, zato uporaba zdravila ni priporočljiva. **Ledvična okvara:** Zdravilo se izloča predvsem preko ledvic. **Preprečevanje VTE:** Bolnike s kreatininskim očistkom < 50 ml/min je treba obravnavati previdno. **Zdravljenje UA/NSTEMI in STEMI:** Pri bolnikih s kreatininskim očistkom med 20 in 30 ml/min mora zdravnik presoditi, če koristi zdravljenja upravičuje morebitno tveganje. **Zdravljenje površne venske tromboze:** Fondaparinux se ne sme uporabljati pri bolnikih z očistkom kreatinina < 20 ml/min. Bolnikom z očistkom kreatinina od 20 do 50 ml/min je treba odmerek zmanjšati na 1,5 mg enkrat na dan. **Huda jetna okvara: Preprečevanje VTE in zdravljenje UA/NSTEMI in STEMI:** Prilaganje odmerka ni potrebno. **Zdravljenje površne venske tromboze:** Kliničnih podatkov ni, zato uporaba zdravila ne priporočamo pri teh bolnikih. **Bolniki s tromboцитopenijo, povezano s heparinom (heparinska tromboцитopenija):** Pri bolnikih, pri katerih se je kdaj pojavila heparinska tromboцитopenija (HIT), je treba zdravilo uporabljati previdno. **Alergija na lateks:** Ščitnik igle na napolnjeni injicijški brizgi vsebuje suho naravno gume iz lateksa, ki lahko osebam, občutljivim na lateks, povzroči alergijsko reakcijo. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Tveganje za krvavitve se poveča pri sočasni uporabi fondaparinuxa in učinkovin, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve. Peroralni antikoagulant (varfarin), zaviralci tromboцитov (acetilsalicilna kislina, NSAID (piroksikam) in digoksin niso vstopali v interakcije s farmakokinetiko fondaparinuxa. **Nadaljevanje zdravljenja z drugimi antikoagulantmi:** Če moramo nadaljevati zdravljenja začeti s heparinom ali LMWH, je splošno pravilo, da se daje prvo injicijo zdravila en dan po zadnji injiciji fondaparinuxa. Če je potrebno nadaljevanje zdravljenja z antagonizmom vitamina K, moramo zdravljenje s fondaparinuxom nadaljevati, dokler ni dosežena ciljna vrednost INR. **Nosečnost in dojenje:** Zdravilo se v nosečnosti ne sme predpisati, razen kadar je nedvoumno potrebno. Med zdravljenjem s tem zdravilom se dojenja ne priporoča. **Neželeni učinki:** Najpogostejše poročani resni neželeni učinki v zvezi s fondaparinuxom so krvavitve in anemija. **Neželeni učinki pri bolnikih, ki so imeli večje ortopedске operacije spodnjih udov in/ali kirurški posegi v trebušni votlini:** Pogosti: pooperacijske krvavitve, anemija. **Občasni:** krvavitve (epistaksa, krvavitve v prebavilih, hemoptiza, hematurnija, hematoma), tromboцитopenija, purpura, tromboцитemija, nepravilnosti tromboцитov, motnje koagulacije, navzea, bruhanje, povečana aktivnost jetrnih encimov, motnje v delovanju jetr, kožni izpuščaj, srbenje, edem, periferni edem, površna telesna temperatura, secerniranje iz nare. **Redki:** pooperacijska okužba nare, alergijske reakcije (vključno z zelo redkimi poročili o anafilaktoidni/anafilaktični reakciji), hipokalcemija, anksioznost, samolena, vročotavica, omotica, glavobol, zmedenost, hrtenje, dispneja, kašelj, abdominalna bolečina, dispneja, gastritis, konstipacija, driska, bilirubinurnija, bolečine v prsih, utrujenost, vročinski valovi, bolečine v nogah, genitalni edem, zardčenje, sinkopa. **Neželeni učinki pri internističnih bolnikih:** Pogosti: krvavitve (hematom, hematurnija, hemoptiza, krvavitve dlesni). **Občasni:** anemija, dispneja, kožni izpuščaj, srbenje, bolečine v prsih. **Redki:** alergijske reakcije (vključno z zelo redkimi poročili o anafilaktoidni/anafilaktični reakciji). V drugih preiskuvanih ali v postmarketinskem obdobju so poročali o redkih primerih intrakranialne/intracerebralne in retroperitonealne krvavitve. Pri bolnikih z UA/NSTEMI in STEMI so pogosto poročali o krvavitvah.

Način in režim izdajanja: H/Rp - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Izjemoma se lahko uporablja pri nadaljevanju zdravljenja na domu ob odpustu iz bolnišnice in nadaljnjem zdravljenju.

Imetnik dovoljenja za promet: Aspen Pharma Trading Limited, 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irsko.

Datum revizije besedila: avgust 2018

O neželenih učinkih pri zdravljenju s tem zdravilom poročajte v skladu s Pravilnikom o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini.

Za informacije o varnosti teh zdravil se obrnite na: DUB-GM-Drugsafety@ie.aspenpharma.com.

Za medicinske informacije se obrnite na: e-pošta: Aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk; telefon: +386 (0) 1 888 8201.

Pri predpisovanju preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki je na voljo pri naših strokovnih sodelavcih ali na www.cbz.si.

Datum priprave informacije: 16.03.2020

Samo za strokovno javnost.

Aspen Pharma Ireland Limited, Podružnica v Ljubljani

Dunajska cesta 152

1000 Ljubljana, Slovenija

www.aspenpharma.com, www.aspenpharma.eu

Fraxiparine

kalcijev nadroparinat

FRAXIPARINE FORTE

kalcijev nadroparinat

Antitrombotična zaščita,
na katero se lahko zanesete^{1, 2}





Aspen Pharma Ireland Limited Podružnica v Ljubljani Dunajska cesta 152 1000 Ljubljana

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

FRAXIPARINE FORTE 11400 i.e. anti-Xa/0,6 ml raztopina za injiciranje
FRAXIPARINE FORTE 15200 i.e. anti-Xa/0,8 ml raztopina za injiciranje
FRAXIPARINE FORTE 19000 i.e. anti-Xa/1,0 ml raztopina za injiciranje

Sestava: Zdravila učinkovina je kalcijev nadroparinat. En mililitr raztopine za injiciranje ustreza 19.000 i.e. anti-Xa. FRAXIPARINE FORTE 11400 i.e. anti-Xa/0,6 ml raztopina za injiciranje: Ena umerna napolnena injekcijska brizga vsebuje 0,6 ml raztopine za injiciranje, kar ustreza 11.400 i.e. anti-Xa. FRAXIPARINE FORTE 15200 i.e. anti-Xa/0,8 ml raztopina za injiciranje: Ena umerna napolnena injekcijska brizga vsebuje 0,8 ml raztopine za injiciranje, kar ustreza 15.200 i.e. anti-Xa. FRAXIPARINE FORTE 19000 i.e. anti-Xa/1,0 ml raztopina za injiciranje: Ena umerna napolnena injekcijska brizga vsebuje 1,0 ml raztopine za injiciranje, kar ustreza 19.000 i.e. anti-Xa. **Terapevtske indikacije:** Zdravljenje tromboemboličnih bolezni. **Odmerjanje in način uporabe:** Med zdravljenjem se kalcijevega nadroparinata in drugih nizkomolekularnih heparinov ne sme zamenjevati. Z umernimi napolnjenimi injekcijskimi brizgami je možno odmerek prilagoditi bolnikovi telesni masi. Zdravilo ni namenjeno za intramuskularno uporabo. Zdravilo se daje subkutano, običajno pod kožo na področju desne ali leve strani trebušne stene, lahko pa tudi na področju stegna. **Odrasli: Zdravljenje tromboemboličnih bolezni:** Priporočamo, da se zdravilo daje enkrat na dan. Zdravljenje običajno traja deset dni. Odmerek je treba prilagoditi bolnikovi telesni masi (glejte celoten SmPC). **Otroci in mladostniki:** Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti odmerjanje pri bolnikih, mlajših od 18 let, ni bilo določeno in uporabe tega zdravila ne priporočamo. **Starostniki:** Pri starostnikih z normalnim delovanjem ledvic odmerkov ni treba prilagajati. Pred začetkom zdravljenja priporočamo oceno ledvičnega delovanja. **Okvara ledvic:** Pri bolnikih z blago okvaro ledvic odmerka zdravila ni treba prilagajati. Zmerna in huda okvara ledvic sta povezani z večjo izpostavljenostjo kalcijevemu nadroparinatu, zato obstaja večje tveganje za pojav tromboembolije in krvavitve. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic mora zdravnik na osnovi individualnih dejavnikov tveganja za pojav krvavitve in tromboembolije presoditi o ustreznosti zmanjšanja odmerka in odmerek zmanjšati za 25 do 33 %. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je uporaba zdravila kontraindicirana. **Okvara jeter:** Pri bolnikih z okvaro jeter študije niso bile izvedene. **Kontraindikacije:** preobčutljivost za kalcijev nadroparinat ali katerokoli pomožno snov tega zdravila; anamneza s kalcijevim nadroparinatom povzročene tromboцитopenije; aktivne krvavitve ali povečano tveganje za krvavitve zaradi motenj hemostaze, razen v primeru diseminirane intravaskularne koagulacije, ki ni povzročena s heparinom; organske lezije, ki rade krvavijo (npr. aktivni peptični ulkus); hemoragični cerebrovaskularni dogodek; akutni infekcijski endokarditis; huda okvara ledvic, in sicer pri zdravljenju tromboemboličnih bolezni; nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez zoba Q. Pri bolnikih, ki nizkomolekularni heparin dobivajo terapevtsko, je pri elektivnih kirurških posegih kontraindicirana lokalna in/ali regionalna anestezija. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **S heparinom povečano tromboцитopenija:** Zaradi možnosti pojasa s heparinom povzročene tromboцитopenije je treba število trombocitov spremljati ves čas zdravljenja z zdravilom FRAXIPARINE FORTE. **Povečano tveganje za krvavitve je pri:** odpovedi jeter; hudi arterijski hipertenziji; anamnezi peptičnega ulkusa ali drugih organskih lezij, ki rade krvavijo; okvare žilja žilnice in mrežnice; obdobju po operaciji na možganih, hrbtenjači ali očeh. **Okvara ledvic:** Tveganje za pojav krvavitve, zato je potrebna previdnost. **Starostniki:** Pred začetkom zdravljenja priporočamo oceno ledvičnega delovanja. **Hiperkalemija:** Povečano tveganje pri bolnikih, ki že imajo povečane plazemske vrednosti kalija, ali bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za povečanje plazemskih vrednosti kalija, ali bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki lahko povzročijo hiperkalemijo. Tveganje za hiperkalemijo se s trajanjem zdravljenja povečuje, vendar pa je običajno reverzibilno. **Spinalna/epiduralna anestezija, spinalnolubalna punkcija in sočasna uporaba zdravil:** Uporaba nizkomolekularnih heparinov je pri bolnikih, ki so prejeli spinalno ali epiduralno anestezijo, redko povezana s hematomi, ki lahko povzročijo podaljšan ali trajno paraliza. Tveganje za spinalno/epiduralne hematome je večje pri bolnikih, ki imajo vstavljen epiduralni kateter oziroma sočasno dobivajo tudi druga zdravila, ki lahko vplivajo na hemostazo. Tveganje je večje tudi pri travmatski ali ponavljajoči se epiduralni ali spinalni punkciji. **Salicilati, nesteroidna protivnetna zdravila in zaviralci agregacije trombocitov:** Sočasna uporaba ni priporočljiva. **Nekroza kože:** Pred nekrozo kože se pojavi purpura ali infiltrirane ali boleče eritematozne eflorescence s splošnimi znaki ali brez njih. V takih primerih je treba zdravljenje nemudoma prekiniti. **Alergija na lateks:** Ščitnik injekcijske igle v napolnjeni injekcijski brizgi lahko vsebuje naravno guma (lateks), ki lahko povzroči resne alergijske reakcije. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcije:** Zdravilo je treba dajati previdno bolnikom, ki se zdravijo s peroralnimi antikoagulanti, sistemskimi (gluko-) kortikosteroidi in dekstrani. Pri bolnikih, ki prejemajo to zdravilo in se jim uvede peroralno antikoagulačno zdravljenje, je treba zdravljenje s tem zdravilom nadaljevati, dokler se INR ne ustali v ciljnem območju. Sočasna uporaba acetylsalicilne kisline (ali drugih salicilatov), nesteroidnih protivnetnih zdravil in zaviralcev agregacije trombocitov ni priporočena, saj lahko povečajo tveganje za krvavitve. **Nosečnost in dojenje:** Uporabe med nosečnostjo in dojenjem ne priporočamo, če koristi zdravljenja ne prevladajo nad morebitnimi tveganji. **Nezeleni učinki:** **Zelo pogosti:** krvavitve na različnih mestih (vključno s primeri spinalnih hematomov), ki so pogostejše pri bolnikih z drugimi dejavniki tveganja, majhni hematomi na mestu injiciranja. **Pogosti:** povečanje vrednosti transaminaz, običajno prehodno, reakcija na mestu injiciranja. **Redki:** tromboцитopenija (vključno s heparinom povzročeno tromboцитopenijo), ki je večših tromboembolna, tromboцитemija, izpuščaj, urtikarija, eritem, priuritis, kaleinoza na mestu injiciranja. **Zelo redki:** eziofilija, reverzibilna po prekinitvi zdravljenja, preobčutljivostne reakcije (vključno z angioedemom in kožnimi reakcijami), anafilaktoidna reakcija, reverzibilna hiperkalemija zaradi s heparinom povečane zaviranja izločanja aldosterona, se posebej pri bolnikih s tveganjem, prizapnem, nekroza kože, običajno na mestu injiciranja.

Način in režim izdaje: H/Rp - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Izjemoma se lahko uporablja pri nadaljevanju zdravljenja na domu ob odpuštu iz bolnišnice in nadaljnjem zdravljenju.

Imetnik dovoljenja za promet: Aspen Pharma Ireland Limited, 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irsko.

Datum zadnje revizije besedila: 20.01.2020

Številka dovoljenja za promet z zdravilom: H/03/00658/007-009

O neželenih učinkih pri zdravljenju s tem zdravilom poročajte v skladu s Pravilnikom o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini.

Za informacije o varnosti zdravila se obrnite na: DUB-GM-Drugsafety@ie.aspenpharma.com.

Za medicinske informacije se obrnite na: e-pošta: Aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk; telefon: +386 (01) 888 8201.

Pred predpisovanjem preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki je na voljo pri naših strokovnih sodelavcih ali na www.chb.zj.

Datum priprave informacije: 16.03.2020

Samo za strokovno javnost.

Aspen Pharma Ireland Limited, Podružnica v Ljubljani

Dunajska cesta 152

1000 Ljubljana, Slovenija

www.aspenpharma.com, www.aspenpharma.eu

Flebaven®

mikronizirani diosmin

LAHKOTEN KORAK ZA ZDRAVE VENE



Shemlja: 6/2020, 3.10/1.2020, MK/MB

Kaj je skupno
80 %
odraslih?

KRONIČNA
VENSKA
BOLEZEN.

Flebaven klinično dokazano učinkovito
zmanjšuje najpogostejše simptome in znake. (1)

bolečine
v nogah

85 %
bolnikov*

občutek
težkih nog

80 %
bolnikov*

otekanje
nog

84 %
bolnikov*

* Klinično dokazano po 3 mesecih uporabe.

Preprečite napredovanje kronične venske bolezni. UKREPAJTE ZDAJ!

1. Krevel B, Barbič-Zagar B, Uraščič N. Učinkovitost in varnost enega odmerka Flebavena® (diosmin) po 1000 mg dnevno pri bolnikih s kronično vensko boleznijo. Med Razgl 2020; 59 (1): 107–18.

www.flebaven.si



Pred uporabo natančno preberite navodilo!
O tveganju in neželenih učinkih se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.



član skupine Sandoz



Hitra korekcija pomanjkanja železa.¹



iroprem[®]

železova karboksimaltoza

¹Kulnigg S et al. Am J Gastroenterol 2008; 103 (5): 1182–92

Eliquis®
apiksaban



Preprečevanje ponovne GVT/PE: zdravilo ELIQUIS je pokazalo **primerljiv** delež **večjih krvavitev** in **superiorno učinkovitost** v primerjavi s placebom.³

V SLOVENIJI EDINO DOSTOPNO
ANTIAGOAGULACIJSKO ZDRAVILO
S SPECIFIČNO PROTIUČINKOVINO^{1, 14}

VAŠE PREDVIDEVANJE BOLNIKOVA PRIHODNOST

PRADAXA®



Vedno znova
potrjena varnost²⁻¹⁴



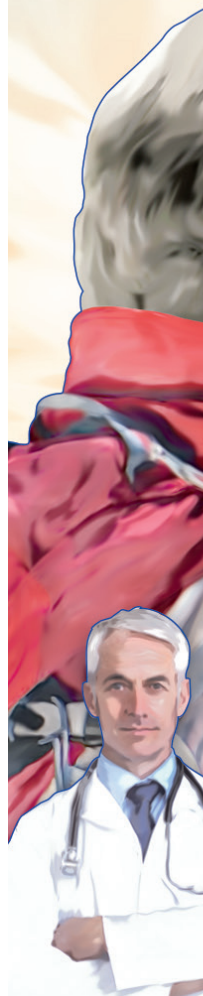
Zagotovljeno izničenje učinka
prinaša dodatno varnost¹

Pradaxa®
dabigatran eteksilat

Praxbind®
idarucizumab

Closing the Circle

1. Povzetek značilnosti zdravila Praxbind® 08/2018. 2. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009; 361(12): 1139–1151. 3. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2010; 363(19): 1875–1876. 4. Connolly SJ et al. Circulation. 2013; 128(3): 237–243. 5. Detteltzweig S et al. Curr Med Res Opin. 2016; 32(3): 573–582. 6. Graham DJ et al. Circulation. 2015; 131(2): 157–164. 7. Larsen TB et al. Am J Med. 2014; 127(7): 650–656. 8. Larsen TB et al. Am J Med. 2014; 127(4): 329–336. 9. Lauffenburger JC et al. J Am Heart Assoc. 2015; 4(4): e001798. 10. Lin I et al. Abstract, presented at the ESC Congress 2015, August 29–September 2, London, UK; 2015; 36: P6215. 11. Seeger JD et al. Thromb Haemost. 2016; Oct 8: 1–13. [Epub ahead of print]. 12. Tepper P et al. Abstract, presented at the ESC Congress 2015, August 29–September 2, London, UK; 2015; 36(339). 13. Villines TC et al. Thromb Haemost. 2016; Oct 8: 1–9. [Epub ahead of print]. 14. Povzetek značilnosti zdravila Pradaxa® 05/2019.



REŠI ŽIVLJENJE BOLNIKOM Z MOŽGANSKO KAPJO! PREPOZNAJ ZNAKE GROM

POKLIČI 112



G

GOVOR

Neustrezen,
zaticajoč, slabo
razumljiv govor.



R

ROKA

Šibka
roka
ali noga.



O

OBRAZ

Na obrazu
povešen
ustni kot.



M

MINUTE

Vsaka
minuta
šteje!

OB KATEREMKOLI ZNAKU TAKOJ POKLIČI 112.
SPOROČI, DA SUMIŠ NA MOŽGANSKO KAP.

www.GROMminute.si



**Boehringer
Ingelheim**

Boehringer Ingelheim RCV
Podružnica Ljubljana
Šlandrova 4b, Ljubljana - Črnuče

Za vse morebitne nadaljnje informacije se lahko obrnete na Boehringer
Ingelheim RCV GmbH & Co KG, podružnica Ljubljana, tel.: +386 1 586 40 00

PC-SL-100215

Datum priprave informacije: april 2020