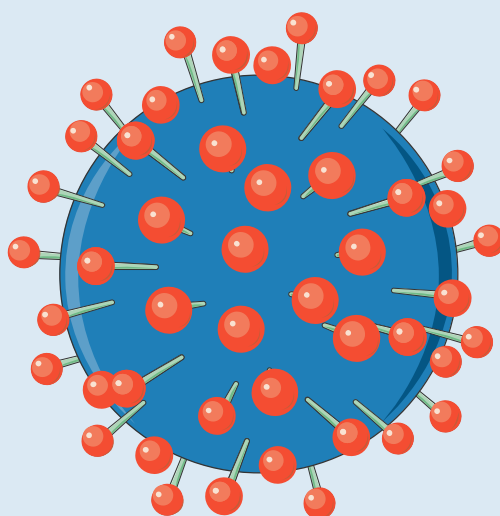
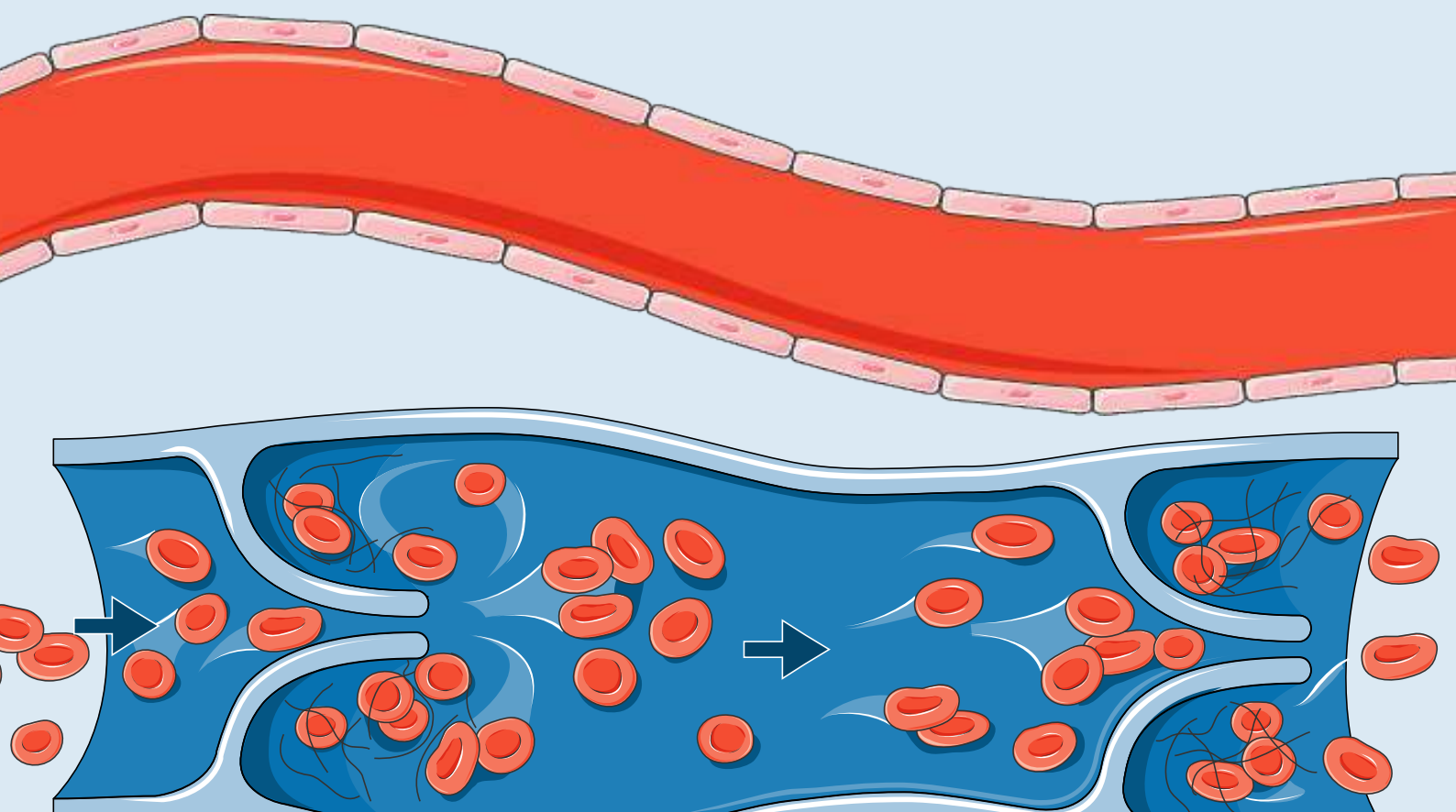


Letno srečanje
Združenja za žilne bolezni



Kaj se dogaja z žilami
ob okužbi z virusom SARS-CoV-2
in novosti v obravnavi arterij

9. in 10. april 2021



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

Lektorirala: Vida Ana Politakis

Založilo: Združenje za žilne bolezni, Slovensko zdravniško društvo 2021

Elektronska knjiga

Naklada: 100 izvodov

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.98:578.834(082)(0.034.2)

616.13/.14(082)(0.034.2)

SLOVENSKO zdravniško društvo. Združenje za žilne bolezni. Letno srečanje (2021 ; online)

Kaj se dogaja z žilami ob okužbi z virusom SARS-CoV-2 in novosti v obravnavi arterij [Elektronski vir] : 9. in 10. april 2021 : [letno srečanje Združenja za žilne bolezni] / [uredniki Matija Kozak ... et al.]. - Ljubljana : Združenje za žilne bolezni, Slovensko zdravniško društvo, 2021

ISBN 978-961-7092-15-8

COBISS.SI-ID 58495491

Združenje za žilne bolezni

Kaj se dogaja z žilami ob okužbi z virusom SARS-CoV-2
in novosti v obravnavi arterij



9. in 10. april 2021

Kazalo

COVID-19: EPIDEMIOLOGIJA, KLINIČNA SLIKA IN ZDRAVLJENJE	3
Kristina Nadrah	
PATOFIZIOLOŠKE SPREMEMBE PRI OKUŽBI S SARS-COV-2	13
Gregor Tratar	
VPLETENOST VNETJA V TROMBEMBOLIČNE ZAPLETE PRI COVIDU-19	18
Pavel Poredoš	
VENSKI TROMBEMBOLIZMI IN COVID-19	23
Tjaša Vižintin Cuderman	
NOSEČNOST, POPOPORDNO OBDOBJE IN COVID-19	30
Mirjam Druškovič, Marijana Vidmar Šimic, Tanja Premru Sršen, Andreja Trojner Bregar, Lili Steblovnik, Lilijana Cerar Kornhauser, Vita Andreja Mesarič, Gorazd Kavšek, Miha Lučovnik	
COVID-19 IN VENSKI ZAPLETI – IZKUŠNJE IZ KIRURŠKEGA CENTRA AVELANA	44
Eva Rauh, Andrej Šikovec	
ARTERIJE IN COVID-19	50
Barbara Krevel	
TROMBOZA ASCENDENTNE AORTE IN EMBOLIJA KORONARNE ARTERIJE PO NEDAVNI OKUŽBI S COVIDOM-19 – PRIKAZ PRIMERA	55
Urška Bačovnik Janša, Andreja Strmčnik	
ZDRAVLJENJE KRVAVITEV OB COVIDU-19	62
Jernej Lučev, Aleš Slanič, Silva Breznik	
TUDI SRČNI ZASTOJ JE LAHKO PRVI ZNAK OKUŽBE S SARS-COV-2: KLINIČNI PRIMER.....	72
Maša Jelinčič Rušt	
VPLIV EPIDEMIJE COVIDA-19 NA OSKRBO BOLNIKOV S KRITIČNO ISHEMIJO UDOV V SPLOŠNI BOLNIŠNICI “DR. FRANCA DERGANCA” NOVA GORICA	75
Gabrijel Fišer, Matija Šatej	
PREISKAVE HEMOSTAZE PRI BOLNIKU S COVIDOM-19.....	81
Mojca Božič Mijovski	
PERFUZIJSKO SLIKANJE IN KONCEPT ANGIOSOMA PRI ZNOTRAJŽILNEM ZDRAVLJENJU PODKOLENSKIH ARTERIJ	87
Aleš Slanič, Jernej Lučev, Silva Breznik	
ŽILNA SLIKOVNA DIAGNOSTIKA – ODLOČANJE MED CT- IN MR-ANGIOGRAFIJO.....	92
Breznik Silva, Lučev Jernej, Vrzel Dejan, Einfalt Marko, Slanič Aleš	
VLOGA ANTITROMBOTIČNEGA ZDRAVLJENJA PRI PERIFERNI ARTERIJSKI BOLEZNI	101
Vinko Boc, Anja Boc	

S CITOSTATIKOM PREVLEČENI BALONI (DCB) PRI POSEGIH NA PERIFERNIH ARTERIJAH IN POVEČANA SMRTNOST.....	109
Rok Perme	
HIBRIDNI POSEGI ZA ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S POMEMBNO PERIFERNO ARTERIJSKO BOLEZNIJO.....	115
Mladen Gasparini	
LIPIDI KOT DEJAVNIKI TVEGANJA ZA PERIFERNO ARTERIJSKO BOLEZEN SPODNJIH OKONČIN IN NJIHOVO ZDRAVLJENJE	124
Matija Cevc	
RATIONAL DIAGNOSTIC APPROACH FOR LOWER EXTREMITY ARTERIAL DISEASE – THE VALUE OF SIMPLE NONINVASIVE TESTS.....	135
Majda Vrkić Kirhmajer, Andrea Crkvenac Gregorek	
KAKO LAHKO IZBOLJŠAMO NEINVAZIVNO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PERIFERNO ARTERIJSKO BOLEZNIJO	143
Martina Turk Veselič	
PRIMERJAVA SKOZIKOŽNIH IN KIRURŠKIH POSEGOV NA ARTERIJAH SPODNJIH OKONČIN	152
Primož Praček	
NOVA KLASIFIKACIJA BOLNIKOV S PERIFERNO ARTERIJSKO BOLEZNIJO	160
Rok Perme	
TROMBOLITIČNO ZDRAVLJENJE PRI AKUTNI ZAPORI CENTRALNE RETINALNE ARTERIJE – PREGLED IN NAŠE IZKUŠNJE.....	173
Andrej Juretič, Matija Kozak	
TROMBOLIZA ZAPOR PERIFERNIH ARTERIJ – NAŠI REZULTATI.....	182
Marko Miklič, Matija Kozak	
ERIZIPEL ALI CELULITIS IN LIMFEDEM.....	191
Tanja Planinšek Ručigaj	
NAPOTITVE V ANGIOLOŠKO AMBULANTO.....	198
Matija Kozak, Mišo Šabovič, Aleš Blinc	
Oglasi	217

COVID-19: EPIDEMIOLOGIJA, KLINIČNA SLIKA IN ZDRAVLJENJE

Kristina Nadrah

*Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center
Ljubljana*

POVZETEK

Pojav novega koronavirusa SARS-CoV-2 je vodil v pandemijo in spremenil način življenja ter precej omejil nekatere prej samoumevne dejavnosti. Po svetu je povzročil hudo obolevnost in smrt že več kot 2 milijonov ljudi. Kljub bliskovitemu napredku v razumevanju patogeneze covid-19 pa še vedno ostaja veliko odprtih vprašanj. Nimamo še optimalnih terapij. V prispevku bomo na kratko predstavili trenutna dognanja na področju patogeneze, zdravljenja in preprečevanja covid-19.

Ključne besede: SARS-CoV-2, covid-19, klinični potek, zdravljenje

UVOD

Decembra 2019 so se v Wuhanu na Kitajskem pojavili bolniki z nenavadno hudo pljučnico, podobno virusnim pljučnicam, za katero se je izkazalo, da jo povzroča nov betakoronavirus, ki so ga poimenovali SARS-CoV-2. Bolezen so poimenovali koronavirusna bolezen 19 (covid-19).¹ Virus se je hitro razširil po celotnem planetu in terjal več kot 2 milijona življenj.²

PRENOS

Najpomembnejši način prenosa je preko kapljic, ki nastajajo pri govorjenju, kašljanju in kihanju. Za prenos je dovolj, da je oseba 15 minut izpostavljena okuženemu na razdalji, manjši od 2 metrov, pri simptomatskih osebah pa verjetno zadostuje že krajša izpostavitve. Prenos je možen tudi preko površin, na katerih je virus, vendar je ta možnost prenosa bistveno manjša. Virus se prenaša tudi preko aerosola, ki nastaja pri glasnem govorjenju in petju. Možnost prenosa pada z medsebojno razdaljo in dobrim prezračevanjem. Virus je prisoten tudi v blatu, vendar je fekalno-oralen prenos izjemno redek.³

Prenos iz matere na plod je možen in utero in ob porodu, vendar je podatkov malo. Glede na dostopne podatke se prenos večinoma zgodi pri porodu ali v poporodnem obdobju.^{3,4}

Virusno breme je največje ob začetku simptomov, bolniki so kužni že do 3 dni prej. Presimptomatski prenos je pri širjenju okužbe zelo pomemben, saj naj bi bil po nekaterih podatkih odgovoren za do 62 % vseh prenosov.³ V prvem tednu bolnik izloča največ virusa iz zgornjih dihal, nato pa se izločanje zmanjša, virus pa lahko dokažemo v sputumu še nekoliko dlje.⁵ Kljub temu lahko virusne nukleinske kisline dokažemo v vzorcih zgornjih dihal še nekaj tednov po okužbi, vendar večinoma ne predstavljajo živega virusa.³ V raziskavah so živ virus pri imunokompetentnih bolnikih izolirali večinoma do 8. dneva (redko tudi do 20. dneva).⁵ Izločanje viabilnega virusa je pri imunokompromitiranih bolnikih lahko daljše, tudi do nekaj mesecev.^{6,7}

PATOFIZIOLOGIJA

SARS-CoV-2 okuži celice preko proteina S (angl. *spike protein*), ki se veže na angiotenzin konvertazo 2 (ACE2). Tkiva, ki izražajo ACE2, so lahko podvržena okužbi. Celična serinska proteaza TMPRSS2 cepi in aktivira S-protein, kar omogoči vezavo virusa na ACE2 in njegov vstop v celico.⁸ ACE2 se v majhnih količinah izraža v dihalih, vključno z alveolarnimi epitelnimi celicami tipa II, roženici, gastrointestinalnem traktu, jetrih, srcu, ledvicah in testisih. TMPRSS2 pa je bolj razširjen in ga najdemo v veliko različnih tkivih. Oba proteina sta prisotna v dihalih, roženici in gastrointestinalnem traktu.⁹ Virus se nato v celicah razmnožuje in sprošča v okolico, kar sproži simptome, kot so mialgije, vročina, glavobol in respiratorni simptomi, kot je kašelj. Verjetno poškoduje tudi olfaktorni epitel, kar vodi v izgubo voha. Ker se ACE2 izraža tudi na endotelnih celicah, sproži okužba njihovo vnetje, npr. limfocitni endotelitis v pljučih, srcu, ledvicah in jetrih.¹⁰

Okužba endotelnih celic pljučnih kapilar sproži močan vnetni odgovor s posledičnim vdorom monocitov in nevtrofilcev, ki infiltrirajo alveolne stene. Sledi pljučni edem in nastanek hialinih membran.³ V pljučih so prisotni tudi mukozni čepi s fibrinskim eksudatom.¹⁰ Vse to vodi k okvari endotelne bariere, alveolarno-kapilarnega prenosa kisika in zmanjšani difuzijski kapaciteti. Poleg tega se aktivira koagulacijska kaskada, ki ji lahko sledi porabnostna koagulopatija in diseminirana intravaskularna koagulacija. V pljučih nastajajo mikrotromboze. Pogoste so trombotični zapleti, kot so pljučna embolija, venske in arterijske tromboze.³ Razlika v imunskem odgovoru med moškimi in ženskami je verjetno vzrok za različen klinični potek bolezni. Ženske imajo bolj robusten T-celični odgovor, medtem ko so imeli moški več citokinov in kemokinov naravne imunosti. Zvišane vrednosti provnetnih

citokinov so bile povezane s hujšo klinično sliko. Razvije se lahko virusna sepsa in septični šok z večorgansko odpovedjo.¹⁰

NARAVNI POTEK

Inkubacija od okužbe do začetka kliničnih simptomov je od 2 do 14 dni, v povprečju pa se bolezen razvije v 5 dneh. Prvi simptomi so običajno blagi, in sicer: nahod, glavobol, vročina, bolečine v mišicah in sklepih, slabost, bruhanje, driska, izguba voha in okusa, boleče žrelo, kašelj in slabo počutje. Bolniki najpogosteje navajajo vročino in kašelj, pa tudi utrujenost, neješčnost in dispnejo.^{4,11} Kriteriji za definicijo primera so navedeni v tabeli 1.

Tabela 1. Definicija primera po Nacionalnem inštitutu za javno zdravje.³⁹

Klinična merila	Vsaj en od: Kašelj Vročina Kratka sapa Anosmija Ageuzija ali disgeuzija Dodatni manj značilni simptomi: glavobol, mrazenje, mišične bolečine, utrujenost, bruhanje/driska
Laboratorijska merila	Zaznava nukleinske kisline SARS-CoV-2 v kliničnem vzorcu Zaznava antigena SARS-CoV-2 v kliničnem vzorcu*
Epidemiološka merila	Tesen stik s potrjenim primerom covid-19 v zadnjih 14 dneh pred pojavom simptomov.
Razvrstitev primera	Možen primer: izpolnjuje klinična merila
	Verjeten primer: klinična + epidemiološka merila ALI Pozitiven antigen SARS-CoV-2 v kliničnem

	vzorcju
	Potrjen primer: prisotnost nukleinske kisline SARS-CoV-2 v kliničnem vzorcju

Vse pozitivne hitre antigenske teste potrjujemo s PCR. Največja občutljivost hitrega antigenskega testa je v prvih petih dneh po začetku simptomov.

Približno en teden po začetku simptomov lahko bolezen napreduje v virusno pljučnico, pojavi se lahko dispneja, še pogosteje pa bolniki občutijo le hudo utrujenost, šibkost in nezmogljivost pri običajnih naporih. Prisotna je lahko bolečina v prsnem košu. Bolniki pogosto ne zaznajo hipoksemije, pojavi se lahko zmedenost in delirij. V laboratorijskih izvidih beležimo limfopenijo, povišano vrednost C-reaktivnega proteina (CRP), laktata dehidrogenaze (LDH), feritina in D-dimera. Nivo prokalcitonina je običajno normalen. Slabšanje stanja napoveduje poglobljanje limfopenije, zvišanje D-dimera, CRP, feritina in LDH. Radiološko so prisotne zgostitve mlečnega stekla ali konsolidacije, ki se značilno pojavijo najprej v perifernih delih pljuč.¹¹ Nosečnice so v primerjavi z nenosečimi ženskami v reproduktivnem obdobju manjkrat simptomatske, vendar lahko covid-19 poteka s težko obliko, še zlasti če imajo pridružene kronične bolezni. V primeru težkega poteka pa so večkrat potrebovale intenzivno zdravljenje, vključno z mehansko ventilacijo in zunajtelesnim krvnim obtokom. Nosečnice s covidom-19 so bolj ogrožene za prezgodnji porod.⁴

Kritični covid-19 se lahko pojavi kmalu po nastanku hipoksemije. Bolnikom se stanje lahko nenadoma zelo poslabša, s hudo hipoksemijo, pojavom novih ali slabšanjem bilateralnih infiltratov. Razvije se sindrom akutnega respiratornega distresa (ARDS), virusna sepsa, septični šok, srčne aritmije in koagulopatija.¹²

Napredovanje bolezni v pljučnico je povezano s starostjo (še posebej nad 60 let) ter prisotnostjo kroničnih bolezni in stanj, kot so debelost, srčno-žilne in možgansko-žilne bolezni, arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, kronična ledvična bolezen, kronične jetrne bolezni (še posebno ciroza jeter), kronične pljučne bolezni in kajenje, rak in imunosupresija ter demenca. Moški so pogosteje hospitalizirani kot ženske.^{11,13,14} Za kritično boleznijo lahko zbolijo tudi mlajši bolniki, nekateri tudi brez znanih dejavnikov tveganja. Pri nekaterih bolnikih s težko ali kritično boleznijo so odkrili interferonopatije, in sicer mutacije v genih za regulacijo interferonskega odziva tipa I¹⁵ ali pa avtoprotitelesa proti interferonu tipa I.¹⁶ Približno 80 % bolnikov ima blag do zmeren potek, okoli 15 % težek potek, okoli 5 %

bolnikov pa je kritično bolnih.4,14 Kriteriji Svetovne zdravstvene organizacije za opredelitev resnosti covid-19 so prikazani v tabeli 2.

Tabela 2. Kriteriji za resnost covid-19 po Svetovni zdravstveni organizaciji.⁴

Blag covid-19	/	Simptomatski bolniki s covidom-19 brez virusne pljučnice ali hipoksije
Zmeren covid-19	Pljučnica	Bolniki z znaki pljučnice (vročina, kašelj, dispneja, tahipneja) in saturacija O ₂ ≥ 90 % na zraku
Težek covid-19	Težka pljučnica	Bolniki z znaki pljučnice (vročina, kašelj, dispneja, tahipneja) in enim od: saturacija O ₂ < 90 % na zraku frekvenca dihanja > 30/min pri odraslih dihalna stiska
Kritični covid-19	ARDS	Bilateralni infiltrati Okvara oksigenacije (odrasli): Blag ARDS: 200 mmHg < PaO ₂ /FiO ₂ a ≤ 300 mmHg (PEEP ali CPAP ≥ 5 cmH ₂ O). Zmeren ARDS: 100 mmHg < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 mmHg (PEEP ≥ 5 cmH ₂ O). Težek ARDS: PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 mmHg (PEEP ≥ 5 cmH ₂ O).

ARDS: sindrom dihalne stiske pri odraslem, PEEP: pozitiven tlak na koncu izdiha (*angl. positive end expiratory pressure*), CPAP: stalni pozitivni tlak v dihalnih poteh (*angl. continuous positive airway pressure*)

Pri otrocih poteka bolezen običajno v blažji obliki kot pri odraslih, vendar se lahko kasneje pojavi večorganski vnetni sindrom, ki je podoben Kawasakijski bolezni. Za te bolnike je značilno, da se lahko razvije vročina, hipotenzija, huda bolečina v trebuhu in simptomi, podobni Kawasakijski bolezni. Skoraj 70 % otrok je potrebovalo intenzivno zdravljenje, 40 % inotropno podporo in 15 % mehansko ventilacijo.¹⁷

Po preboleli akutni bolezni se lahko razvije t.i. sindrom dolgega covida, katerega patogeneza še ni povsem jasna. Bolniki so utrujeni, brezvoljni, imajo bolečine v mišicah in sklepkih. Pogoste pa so tudi težave v duševnem zdravju, predvsem depresija in tesnoba, tako zaradi zaskrbljenosti za svoje zdravje ali za zdravje drugih, izolacije, ki lahko vodi v socialno izolacijo, ter kot posledica hospitalizacije, invazivnih posegov in motenj spanja. Razvije se lahko tudi posttravmatska stresna motnja.⁴

ZDRAVLJENJE

Standardno uveljavljeno zdravljenje covida-19 trenutno obsega zaviranje pomnoževanja virusa s protivirusnim zdravilom remdesivir in zaviranje škodljivega imunskega odgovora z uporabo kortikosteroidov.

Remdesivir je nukleotidno protivirusno predzdravilo, ki selektivno zavira virusno od RNK odvisno RNK polimerazo SARS-CoV-2. V celici se aktivira s pretvorbo v nukleozid trifosfat.¹⁸ V prospektivni randomizirani dvojno slepi s placebom kontrolirani raziskavi na 1063 bolnikih, hospitaliziranih zaradi covidne okužbe spodnjih dihal, je zdravljenje z remdesivirjem skrajšalo trajanje bolezni za 4 dni (11 dni proti 15 dni), pri čemer je bil učinek najbolj izražen pri bolnikih, ki so potrebovali dodatek kisika, ni pa bilo pomembne razlike v smrtnosti.¹⁹ V podobni raziskavi so primerjali 5- in 10-dnevno zdravljenje z remdesivirjem in ugotovili, da ni bilo pomembne razlike v kliničnem izboljšanju 14. dan po začetku zdravljenja.²⁰ Nasprotno pa velika mednarodna prospektivna randomizirana kontrolirana raziskava SOLIDARITY, ki je vključila kar 11 330 bolnikov, od katerih jih je 2750 prejelo remdesivir, 4088 bolnikov pa standardno zdravljenje, ni pokazala pomembne razlike v 28-dnevni smrtnosti, potrebi po invazivni ventilaciji ali trajanju hospitalizacije.²¹

Remdesivir (Veklury) je v Evropski uniji pridobil začasno dovoljenje za zdravljenje covida-19 pri bolnikih, starih vsaj 12 let, s telesno maso najmanj 40 kg, s pljučnico in potrebo po dodatku kisika v vdihanem zraku.²²

Le zdravljenje s kortikosteroidi dokazano zmanjša smrtnost. Prospektivna, randomizirana in kontrolirana raziskava RECOVERY na 6425 bolnikih s covidom-19 je pokazala, da je zdravljenje z dnevnim odmerkom 6 mg deksametazona pomembno zmanjšalo smrtnost bolnikov s covidom-19 in potrebo po kisiku. Učinek je bil najbolj izražen pri bolnikih na mehanski ventilaciji (28-dnevna smrtnost 29,3 % v zdravljeni skupini in 41,4% smrtnost v kontrolni skupini).²³ Objava rezultatov je zaustavila druge klinične raziskave, saj je

zdravljenje z deksametazonom postalo standardno. Svetovna zdravstvena organizacija je zato pripravila metaanalizo rezultatov sedmih prospektivnih randomiziranih kliničnih raziskav, s katero je potrdila, da zdravljenje covid-19 s kortikosteroidi zmanjša smrtnost (deksametazon razmerje obetov (RO) 0,64; hidrokortizon RO 0,69; metilprednizolon RO 0,91).²⁴

Poleg omenjenih zdravil je veliko učinkovin še v postopkih kliničnega preizkušanja ali pa se v prospektivnih randomiziranih kontroliranih raziskavah niso izkazale, npr. hidroksiklorokin. Omenimo le še inhibitorje IL-6 in IL-6 receptorja (npr. tocilizumab), za katere sta raziskavi RECOVERY²⁵ in REMAP-CAP²⁶ pokazali, da v skupini bolnikov s covidno-19 pljučnico in zelo izraženim vnetnim odgovorom zmanjšata smrtnost, kljub nekaterim raziskavam, ki niso pokazale koristi.

Zanimiv pristop k zdravljenju covid-19 je tudi uporaba plazme prebolevnikov in monoklonskih protiteles, usmerjenih proti beljakovinom virusa. Kljub evforiji tako laične kot tudi strokovne javnosti pa se je zdravljenje s plazmo prebolevnikov izkazalo za relativno neuspešno, razen pri bolnikih, pri katerih je zaradi prirojenih (npr. agamaglobulinemija) ali pridobljenih vzrokov (npr. uporaba anti-CD20 protiteles) moteno nastajanje protiteles. Nedavno so tako ustavili vključevanje bolnikov v del raziskave RECOVERY, ki je preizkušal plazmo prebolevnikov v primerjavi s standardnim zdravljenjem, saj je bila 28-dnevna smrtnost enaka v obeh skupinah (18 %).²⁷ Metaanaliza randomiziranih kontroliranih raziskav (4 recenziranih, 5 še v postopku recenzije in RECOVERY obvestila za javnost) je pokazala, da ni bilo statistično pomembnih razlik med smrtnostjo, dolžino hospitalizacije ali poslabšanjem oz. izboljšanjem bolezni.²⁸ Zdravljenje zgodaj v poteku bolezni je morda bolj uspešno, kot je to pokazala nedavna prospektivna randomizirana kontrolirana dvojno slepa raziskava na 160 starejših bolnikih (nad 75 let ali nad 65 let s pridruženim vsaj enim obolenjem), kjer je aplikacija hiperimune plazme z visokim titrom protiteles IgG (titer najmanj 1:1000) v 3 dneh po pojavu simptomov zmanjšala napredovanje v težjo obliko bolezni približno za polovico.²⁹ Kot alternativa hiperimuni plazmi se ponujajo monoklonska protitelesa. Tudi tu potekajo intenzivne klinične raziskave. Nevtralizirajoče protitelo bamlanivimab³⁰ ali kombinacija bamlanivimaba in etesevimaba,³¹ ki sta usmerjena proti S-proteinu SARS-CoV-2, je zmanjšala pogostost obiskov zdravnika ali hospitalizacije zaradi covid-19 pri ambulantnih bolnikih z blago obliko covid-19 v primerjavi s placebom. Bolniki so navajali tudi ublažitev simptomov. Podobno so ugotovili tudi v primeru monoklonskih protiteles casirivimab in imdevimab.³² Tudi pri monoklonskih protitelesih se je izkazalo, da dajanje zdravila pri hospitaliziranih bolnikih ni učinkovito.³³

CEPLJENJE

V Evropski uniji imajo začasno dovoljenje za promet štiri cepiva (Comirnaty, covid-19 cepivo AstraZeneca, Janssen in Moderna), nekaj cepiv pa je še pod drobnogledom.³⁴ Odobrena cepiva slonijo na tehnologiji prenosa mRNK, ki kodira S-protein SARS-CoV-2 v celice, ki nato S-protein izdelajo, kar sproži imunski odgovor. Cepivi Comirnaty in cepivo družbe Moderna uporabljata kot vektor liposome, medtem ko cepivi družb AstraZeneca in Janssen uporabljata adenovirusni vektor. Simptomatski covid je cepivo Comirnaty preprečilo s 95%,³⁵ cepivo družbe Janssen z okoli 66%,³⁶ cepivo družbe Moderna s 94%³⁷ in cepivo AstraZenece z 62,1% (standardni odmerek) oz. 90% (nizek nato standardni odmerek) učinkovitostjo.³⁸

Ker so cepiva usmerjena proti S-proteinu, pa mutacije S-proteina lahko pomenijo zmanjšano zaščito po cepljenju. Po svetu so se že pojavili sevi z več mutacijami v S-proteinu (trenutno najbolj aktualna B.1.351 in P.1), proti katerim so cepiva manj učinkovita. V nedavni raziskavi v Južni Afriki je bilo tako cepivo družbe AstraZeneca učinkovito le v 10,4 % proti simptomatski okužbi s sevom B.1.351.³⁵

ZAKLJUČEK

Pandemija covid-19 kljub mnogim naporom po svetu še ne pojenjuje, pač pa se v mnogih državah ponovno povečuje število okuženih oseb. Pojavljajo se tudi novi sevi, proti katerim je cepljenje in zdravljenje s pasivno zaščito manj učinkovito. Veliko je še neznank glede prenosa, patogeneze in zdravljenja. Trenutno potekajo raziskave po celem svetu, zato upanje ostaja, da bomo nekoč lahko bolj uspešno zajezili širjenje SARS-CoV-2 in tudi bolj učinkovito zdravili covid-19.

LITERATURA

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
2. WHO Dashboard [Internet]. [cited 2020 Jan 5]. Available from: <https://covid19.who.int/>
3. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782.
4. World Health Organization, editor. COVID-19 Clinical management: living guidance [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 23]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>

5. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2020 Apr 9]; Available from: <http://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x>
6. Kim M-C, Cui C, Shin K-R, Bae J-Y, Kweon O-J, Lee M-K, et al. Duration of Culturable SARS-CoV-2 in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(7):671–3.
7. Aydililo T, Gonzalez-Reiche AS, Aslam S, van de Guchte A, Khan Z, Obla A, et al. Shedding of Viable SARS-CoV-2 after Immunosuppressive Therapy for Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(26):2586–8.
8. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Mar;S0092867420302294.
9. HCA Lung Biological Network, Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*. 2020;26(5):681–7.
10. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*. 2020;m3862.
11. Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. Solomon CG, editor. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1757–66.
12. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. Solomon CG, editor. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2451–60.
13. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020 May 22;m1985.
14. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020[J]. *China CDC Weekly*. 2020;2(8):113–22.
15. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4570.
16. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann H-H, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4585.
17. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020;39(11):e340–6.
18. Siegel D, Hui HC, Doerffler E, Clarke MO, Chun K, Zhang L, et al. Discovery and Synthesis of a Phosphoramidate Prodrug of a Pyrrolo[2,1-*f*][triazin-4-amino] Adenine *C*-Nucleoside (GS-5734) for the Treatment of Ebola and Emerging Viruses. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;60(5):1648–61.
19. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 22]; Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2007764>
20. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 22]; Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2015301>
21. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497–511.
22. Veklury 100 mg concentrate for solution for infusion. SPC. [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 7]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_en.pdf
23. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Jul 17 [cited 2020 Jul 20]; Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2021436>
24. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic

- Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 5]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2770279>
25. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, Brightling CE, Sarkar R, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.02.11.21249258>
 26. The REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;NEJMoa2100433.
 27. RECOVERY Trial. Press release: RECOVERY trial closes recruitment to convalescent plasma treatment for patients hospitalised with COVID-19. [Internet]. 2021 [cited 2021 May 3]. Available from: <https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-recovery-trial-chief-investigators-15-january-2021-recovery-trial-closes-recruitment-to-convalescent-plasma-treatment-for-patients-hospitalised-with-covid-19>
 28. Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM, Gloy V, Ebrahimi F, Heprich M, et al. Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 5]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777060>
 29. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med*. 2021;384(7):610–8.
 30. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(3):229–37.
 31. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(7):632.
 32. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(3):238–51.
 33. REGN-COV2 Independent Data Monitoring Committee Recommends Holding Enrollment in Hospitalized Patients with High Oxygen Requirements and Continuing Enrollment in Patients with Low or No Oxygen Requirements [Internet]. Regeneron; 2020 [cited 2020 Oct 30]. Available from: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regn-cov2-independent-data-monitoring-committee-recommends/>
 34. European Medicines Agency. COVID-19 vaccines: authorised [Internet]. [cited 2021 Mar 25]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-authorised#authorised-covid-19-vaccines-section>
 35. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603–15.
 36. Oliver SE, Gargano JW, Scobie H, Wallace M, Hadler SC, Leung J, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Janssen COVID-19 Vaccine — United States, February 2021. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep*. 2021;70(9):329–32.
 37. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403–16.
 38. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, et al. Interim Results of a Phase 1–2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;NEJMoa2034201.
 39. NIJZ. Definicija za prijavo in spremljanje novega koronavirusa. [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 25]. Available from: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/12_2_2021_definicija_primer_a_okuzbe_s_sars_cov-2_koncna.pdf

PATOFIZIOLOŠKE SPREMEMBE PRI OKUŽBI S SARS-COV-2

Gregor Tratar

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

POVZETEK

Imunski odziv na okužbo s SARS-CoV-2 igra pomembno vlogo pri poteku COVID-19. Močan vnetni odgovor zlasti pri hudih oblikah bolezni je povezan z razvojem koagulopatije. Laboratorijsko beležimo zvišan D-dimer, ki je hkrati tudi pomemben prognostični kazalnik pri COVID-19. Koncentracija fibrinogena je normalna ali blago zvišana, koagulacijski časi niso pomembno podaljšani, pomembna trombocitopenija je redka. Klinično se kaže predvsem s prizadetostjo pljučne mikrocirkulacije in povečanim tveganjem za venske tromboembolizme, poročajo pa tudi o arterijskih trombotičnih zapletih.

Ključne besede: COVID-19, koagulopatija, mikrotromboze, venski tromboembolizmi.

UVOD

Konec leta 2019 so na Kitajskem začeli opazovati nenavadne primere pljučnic. Kasneje se je izkazalo, da gre za koronavirusno bolezen 2019 (*coronavirus disease* - COVID-19), ki jo povzroča SARS-CoV-2, ki je v prihodnjih mesecih prizadela ves svet. Poleg dihal, ki so v sklopu COVID-19 najpogosteje prizadeta, lahko bolezen prizadene tudi druge organe. V tem prispevku se bomo osredotočili zlasti na prizadetost žil in mehanizme aktivacije koagulacije pri bolnikih s COVID-19.

MEHANIZEM OKUŽBE S SARS-COV-2

Za vstopanje koronavirusov v celice je ključna koničasta beljakovina (angl. *spike protein*), ki je odgovorna tako za vezavo virusa na celični receptor kot za zlitje virusne in celične membrane.¹ Celični receptor za SARS-CoV-2 je angiotenzin konvertirajoči encim 2 (angl. *angiotensin converting enzyme 2* - ACE2).^{2,3} ACE2 je izražen na številnih celicah – v pljučih (pnevmociti II), srcu, črevesju, ledvicah, mehurju, žilnih endotelnih celicah.⁴ Po zlitju virusne in celične membrane virusna RNA vstopi v jedro, kjer se razmnožuje in uporabi za sintezo

virusnih beljakovin, iz katerih nastajajo novi virusni delci, ki se na koncu ob propadu celice iz nje sprostijo.⁵

Klinična slika COVID-19 ni povezana le z okužbo samo, pač pa tudi s stopnjo imunskega odziva nanjo. Pri slednjem igrajo osrednjo vlogo celice vrojene pljučne imunosti – epiteljske celice, alveolarni makrofagi in dendritične celice.⁶ Te delujejo kot antigen-predstavitvene celice za limfocite T, ki nato aktivirajo limfocite B, ti pa začnejo proizvajati specifična protitelesa.

Pri razvoju najhujših oblik bolezni s hudo prizadetostjo pljuč (angl. *Severe Acute Respiratory Syndrom* - SARS) gre za izjemno buren imunski odziv, pri katerem so poročali o močno povišanih koncentracijah številnih vnetnih citokinov (faktor tumorske nekroze alfa, interlevkin 1, interlevkin 6, interferon gama in drugi).^{7,8} Stanje primerjajo s citokinskim viharjem pri sindromu aktivacije makrofagov oz. pri sekundarni hemofagocitni limfohistiocitozi.

MEHANIZMI AKTIVACIJE KOAGULACIJE PRI COVID-19

Mehanizmi aktivacije koagulacije niso dokončno pojasnjeni, vse bolj pa postaja jasno, da so mnogoteri⁹ in da gre za povezavo z imunskimi mehanizmi in vnetjem (imunotromboza).¹⁰ Aktivacija vnetja s posledičnim citokinskim viharjem privede do spodbujanja koagulacije zaradi izražanja tkivnega faktorja tako na makrofagih kot na endotelnih celicah,¹¹ neposredna poškodba žilnega endotela pa privede do sproščanja koagulacijskega faktorja VIII ter von Willebrandovega faktorja in P-selektina, kar spodbuja agregacijo in adhezijo trombocitov. Izguba aktivnosti ACE2 v prizadetih celicah povzroča kopičenje angiotenzina II in znižanje koncentracije angiotenzina,¹⁻⁷ kar povzroča endotelno disfunkcijo, spodbuja lokalno vazokonstrikcijo, zmanjša produkcijo dušikovega oksida in poveča trombogenost.¹² Nekateri poročajo tudi o prisotnosti antikardiolipinskih protiteles¹³ in aktivaciji komplemента, vendar je o pomenu teh najdb pri COVID-19 zaenkrat še malo podatkov.

LABORATORIJSKE ZNAČILNOSTI KOAGULOPATIJE PRI COVID-19

Sprva je kazalo, da je koagulopatija, ki jo srečamo pri COVID-19, podobna tisti, ki jo lahko sprožijo tudi druge hude okužbe, na primer sepsa, v sklopu katere lahko pride do diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). Pri slednji aktivacija koagulacije privede do

porabe koagulacijskih faktorjev in se laboratorijsko pokaže tako s kazalniki aktivirane koagulacije (povišan D-dimer in drugi razgradni produkti fibrina) kot s kazalniki porabe koagulacijskih faktorjev (podaljšanje globalnih koagulacijskih časov, kot sta protrombinski čas in aktivirani parcialni tromboplastinski čas, znižanje koncentracije fibrinogena). Sprva so poročali, da je kar 70 % bolnikov, ki so umrli zaradi COVID-19, izpolnjevalo kriterije za DIK,¹⁴ vendar pa se je kasneje izkazalo, da se je DIK razvil šele kasneje v poteku bolezni in da je koagulaopatija pri COVID-19 drugačna. V začetku bolezni so namreč izraženi markerji aktivacije koagulacije, medtem ko je koncentracija fibrinogena normalna ali celo blago zvišana in tudi koagulacijski časi niso podaljšani, trombocitopenija je redka.^{11,14} Povečana koncentracija D-dimera je hkrati tudi pomemben prognostični dejavnik.

KLINIČNI ODRAZI KOAGULOPATIJE PRI COVID-19

V sklopu koagulopatije pri bolnikih s COVID-19 pride do trombotičnih zapletov tako v mikrocirkulaciji kot v venah in arterijah.

Trombotična mikroangiopatija pri covid-19

Trombotična mikroangiopatija igra pomembno vlogo pri prizadetosti pljuč v sklopu COVID-19. SARS-CoV-2 v pljučih napade pnevmocite in sproža močno aktivacijo vnetja in makrofagov ter sproščanje prokoagulantnih dejavnikov, ki prodrejo v alveolarno mikrocirkulacijo in povzročajo mikrotromboze.^{11,15} Nedavno so poročali o seriji avtopsij pri 11 bolnikih, umrlih zaradi COVID-19. Bolniki niso imeli znakov ali simptomov venskih tromboembolizmov (VTE), pri vseh pa so odkrili znake trombotične mikroangiopatije.¹⁶

Venski tromboembolizmi

Že zgodnji podatki so nakazovali, da je pojavnost VTE večja pri COVID-19, zlasti pri bolnikih, ki potrebujejo zdravljenje v enotah intenzivne terapije (EIT). Prvo sistematično poročilo francoskih raziskovalcev na seriji 107 bolnikov s COVID-19, ki so jih zdravili v EIT, je pokazalo veliko pojavnost pljučne embolije, ki so jo odkrili pri 20 % bolnikov. Incidenca je bila približno dvakrat večja kot pri seriji enako prizadetih bolnikov, ki so jih zdravili leto poprej.¹⁷ Nekoliko večja raziskava na Nizozemskem je pri 184 bolnikih, ki so jih zdravili v EIT, pokazala veliko incidenco arterijskih in venskih tromboemboličnih zapletov –

kar 49 %. V večini primerov je šlo za pljučno embolijo.¹⁸ K tveganju za nastanek VTE ne prispevajo le ustaljeni dejavniki tveganja (akutna bolezen, nepokretnost, venski katetri ...), temveč tudi koagulopatija v sklopu COVID-19. Pri bolnikih s sindromom akutne dihalne stiske (angl. *Acute Respiratory Distress Syndrome* - ARDS) je bila namreč pojavnost tromboemboličnih dogodkov večja, če je ARDS nastopil v sklopu COVID-19, kot če je bil posledica drugih vzrokov.¹⁹

Arterijske zapore

Pri bolnikih s COVID-19 poročajo tudi o arterijskih zaporah, vendar so ta poročila zaenkrat le posamezna. Največkrat omenjajo možgansko kap pri mladih posameznikih, večinoma brez pridruženih kardiovaskularnih obolenj. Poročajo o incidenci cerebrovaskularnih dogodkov med 2,8 in 3,8 %.²⁰ Poročajo pa tudi o bolnikih s trombozami koronarnih arterij²¹ ter aorte in arterij spodnjih udov.²²

ZAKLJUČEK

Imunski odziv na okužbo s SARS-CoV-2 pomembno vpliva na potek COVID-19. V sklopu burnega odziva pri bolnikih s hudo obliko bolezni se razvije tudi koagulopatija. Posledična trombotična mikroangiopatija igra pomembno vlogo pri prizadetosti pljuč v sklopu COVID-19, med makrovaskularnimi zapleti pa prednjačijo zlasti venski tromboembolizmi.

LITERATURA

1. Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CA, Rottier PJ. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol* 2003;77:8801-11.
2. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun* 2020.
3. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veasley D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 2020;181:281-92 e6.
4. Bertram S, Heurich A, Lavender H, Gierer S, Danisch S, Perin P, et al. Influenza and SARS-coronavirus activating proteases TMPRSS2 and HAT are expressed at multiple sites in human respiratory and gastrointestinal tracts. *PLoS One* 2012;7:e35876.
5. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol* 2020;215:108427.
6. Yoshikawa T, Hill T, Li K, Peters CJ, Tseng CT. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. *J Virol* 2009;83:3039-48.

7. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
8. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-4.
9. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res* 2020.
10. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1559-61.
11. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e437-e45.
12. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. COVID-19: ACE2centric Infective Disease? *Hypertension* 2020;76:294-9.
13. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:e38.
14. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844-7.
15. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med* 2020;48:1358-64.
16. Lax SF, Skok K, Zechner P, Kessler HH, Kaufmann N, Koelblinger C, et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome : Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med* 2020;173:350-61.
17. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation* 2020;142:184-6.
18. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res* 2020;191:148-50.
19. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020;46:1089-98.
20. Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res* 2020;192:152-60.
21. Dominguez-Erquicia P, Dobarro D, Raposeiras-Roubin S, Bastos-Fernandez G, Iniguez-Romo A. Multivessel coronary thrombosis in a patient with COVID-19 pneumonia. *Eur Heart J* 2020;41:2132.
22. Kashi M, Jacquin A, Dakhil B, Zaimi R, Mahe E, Tella E, et al. Severe arterial thrombosis associated with Covid-19 infection. *Thromb Res* 2020;192:75-7.

VPLETENOST VNETJA V TROMBEMBOLIČNE ZAPLETE PRI COVIDU-19

Pavel Poredoš

Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana

POVZETEK

Vnetje predstavlja enega od temeljnih patogenetskih mehanizmov venskih tromboembolizmov (VTE) in ima tudi prognoistični pomen. V trombogenezi je najverjetneje ključni dogodek poškodba in nato vnetje žilne stene, ki sproži sproščanje tkivnega dejavnika in drugih dejavnikov, ki aktivirajo v koagulacijsko verigo. Po drugi strani pa vnetje zavira fibrinolizo. Pri bolnikih s covidom-19 so tromboembolični zapleti najpogostejši vzrok umrljivosti bolnikov, zlasti tistih z napredovalimi oblikami bolezni. Ti bolniki imajo zelo visoke nivoje vnetnih pokazateljev, zlasti proinflammatoryh citokinov (citokinska nevihta), ki pripeljejo do protrombotične endotelijske disfunkcije. To pa vodi do mikro- in makrotromboz s posledično odpovedjo prizadetih organov.

Glede na vpletenost vnetja v nastanek krvnih strdkov se zastavlja vprašanje o pomenu protivnetnih zdravil pri preprečevanju in zdravljenju VTE. Zdi se, da bi lahko s kombiniranim protivnetnim in antikoagulacijskim zdravljenjem dosegali boljše uspehe pri obravnavi bolnikov z VTE. Kombinirano zdravljenje s terapevtskimi odmerki zdravil zvečuje tveganje za krvavitve. Izsledki raziskav kažejo, da je dolgoročno bolj učinkovita kombinacija manjših (subterapevtskih) odmerkov zdravil z antikoagulacijskim in protitrombocitnim delovanjem.

UVOD

Vnetje ima pomembno vlogo pri nastanku ateroskleroze in aterotrombotičnih zapletov, manj znana pa je vpletenost vnetja v venske tromboembolizme. Novejše raziskave kažejo, da je vnetje pomemben patogenetski mehanizem venskih tromboembolizmov in da različni dejavniki tveganja preko vnetja izzovejo okvaro žilne stene in spodbujajo koagulacijo.¹ Tako mehanski dejavniki (turbolenten tok krvi) kot biokemični dejavniki tveganja v kombinaciji s

prokoagulantnim stanjem izzovejo nastanek krvnega strdka. Po drugi strani pa vnetne bolezni, kot so revmatične in vnetne črevesne bolezni, preko vnetnih dejavnikov neposredno ukvarjajo žilni endotelij, ki izgubi antikoagulantne lastnosti in spodbuja koagulacijo.² Tudi pri covidu-19 je povečano tveganje za tromboembolične dogodke povezano z vnetnim odgovorom, zlasti z zvečanimi koncentracijami provnetnih citokinov, ki povzročijo okvaro endotelija in protrombotično endotelno disfunkcijo.³

POVEZAVA MED VNETJEM IN HEMOSTAZO

Na nastanek krvnega strdka vplivajo tri skupine dejavnikov: spremenjen tok krvi, okvara endotelija in hiperkoagolabilno stanje (Virchowova triada). Novejše raziskave so pokazale, da ima vnetje pomembno vlogo pri patogenezi venskih tromboembolizmov (VTE).⁴ Najverjetneje se tvorba krvnega strdka začne z vnetjem venske stene, ki pripelje do aktivacije in okvare endotelijskih celic, trombocitov in levkocitov. Posledično pride do tvorbe tkivnega faktorja. Vnetje je povezano s koagulacijskim sistemom tudi preko sproščanja polifosfata, ki je vskladiščen v trombocitih v obliki prostih granul. Ti se sproščajo ob aktivaciji trombocitov in pospešujejo koagulacijo z zvečanjem aktivnosti faktorja V in z zmanjševanjem inhibitorja tkivnega aktivatorja (PFPI). Sočasno se zmanjša tudi aktivnost inhibitorja fibrinolize (PAFI).⁵ Novejše raziskave so tudi pokazale povezavo med venskimi tromboembolizmi in različnimi cirkulirajočimi vnetnimi pokazatelji, kot je npr. C-reaktivni protein (CRP) interlevkin-6, interlevkin-8 in tumor nekrotizirajoči faktor- α .⁶ Vnetni citokini pospešujejo koagulacijo s povečanim sproščanjem tkivnega dejavnika. Poleg tega nekateri vnetni pokazatelji, kot so polifosfati, bradikinin in drugi, neposredno aktivirajo ekstrinzično pot koagulacije.⁷

Vpletenost vnetja v VTE podpirajo tudi klinične raziskave. V eni od naših raziskav je bilo ugotovljeno, da imajo bolniki z idiopatsko vensko trombozo še 4 leta po preboleli akutni bolezni zvečane koncentracije CRP, IL-6, IL-8 in TNF α . Koncentracija protivnetnega interlevkina 10 pa je bil znižana.⁸ Ti rezultati kažejo, da vnetni odgovor po preboleli bolezni ni posledica, temveč vzrok za nastanek VTE.⁹ Obstaja torej tesna povezava med koagulacijo in vnetjem, pri čemer vnetje po eni strani spodbuja koagulacijo, koagulacijski proces pa pospešuje vnetni odgovor. Tkivni dejavnik ne spodbuja le nastajanja koagulacijskih dejavnikov, ampak izražanje s proteazo aktiviranega receptorja (PAR), ki pospešuje sproščanje vnetnih citokinov in adhezijskih molekul, hkrati pa zavira nastanek zaščitnih

endotelijskih molekul, kot je trombomodulin.¹⁰ Aktivirane koagulacijske proteaze torej spodbudijo posebne receptorje na vnetnih in endotelijskih celicah in s tem nadzirajo vnetni odgovor.

VNETJE IN FIBRINOLIZA

Vnetje je vpleteno tudi v raztapljanje krvnih strdkov. Že takoj po nastanku venskega krvnega strdka vanj vstopajo nevtrofilci, ki imajo pomembno vlogo v zgodnji fazi raztapljanja krvnega strdka.¹¹ Nevtrofilci spodbujajo vstopanje monocitov v strdek, ki sproščajo različne proteaze, ki sodelujejo pri trombolizi. Po drugi strani pa vnetni dejavniki, zlasti interleukini, zavirajo fibrinolizo in spodbujajo fibrotično preobrazbo krvnega strdka. V eni od raziskav je nevtralizacija IL-6 s protitelesi pospešila razgradnjo krvnega strdka in zmanjšala fibrozo venske stene.¹² V naši raziskavi smo ugotovili, da je bil odstotek rekanaliziranih venskih zapor obratno sorazmeren z nivojem vnetnih pokazateljev.¹³ Novejše raziskave so pokazale, da je z vnetjem tesno povezan inhibitor tkivnega aktivatorja plazminogena (PAI – 1) ter da so njegove koncentracije zvečane na mestih, kjer je prisotno vnetje.¹⁴

COVID-19, VNETJE IN VENSKI TROMBEMBOLIZMI

Okužba s koronavirusom je povezana s povečanim tveganjem za VTE in tromboemboličnimi zapleti, ki so povezani s povečanim tveganjem za zbolevanje in umiranje bolnikov s covidom-19.¹⁵ Metaanaliza raziskav tromboembolizmov, povzročenih s covidom-19, je pokazala, da so VTE odgovorni za 74 % smrti.¹⁶ Covid-19 veča tveganje za tromboembolične dogodke na različne načine. Najverjetneje sistemski vnetni odgovor predstavlja temeljni mehanizem za povečano tveganje za tromboembolizme. Pri bolnikih s težjo obliko covidne bolezni pride do izjemnega povečanja provnetnih citokinov (citokinska nevihta).¹⁶ Veliko raziskav je pokazalo, da nivo citokinov, zlasti IL-1, TNF α in IL-6, korelira z okvaro pljuč in prizadetostjo drugih organov.¹⁷ Zvečan sistemski vnetni odgovor pripelje do okvare endotelija in povzroči protrombotično endotelijsko disfunkcijo.¹⁸ Najnovejše avtopsijske raziskave so odkrile, da pri bolnikih s covidom-19 skorajda ni organa, ki bi bil obvarovan pred mikro- ali makrotrombozami.¹⁹ Pogostost venskih tromboembolizmov je pri bolnikih s covidom znatno večja kot pri drugih pandemičnih virusnih boleznih. Za covid pa je značilno tudi, da obstaja tesna povezava med resnostjo bolezni in tveganjem za tromboembolične

dogodke.²⁰ Ta povezava najverjetneje temelji na zvečanju aktivacije trombocitov in večjemu sproščanju citokinov, ki aktivirajo koagulacijsko kaskado.²¹ Citokini so odgovorni tudi za zvečano sproščanje tkivnega dejavnika, ki spodbuja koagulacijo. Trombin, ki je sicer zadolžen za tvorbo fibrina, inhibira fibrinolizo in s tem pospešuje nastanek krvnih strdkov. Pri napredovalih oblikah covidne bolezni koagulacijo pospešujejo tudi dejavniki, ki jih sproščajo nevtrofilci.²²

POMEN PROTIVNETNEGA ZDRAVLJENJA VENSKIH TROMBEMBOLIZMOV

Antikoagulantno zdravljenje je temelj za preprečevanje in zdravljenje VTE. Glede na to, da je vnetje verjetno eden od temeljnih patogenetskih mehanizmov VTE in tudi zavira trombolizo, se zastavlja vprašanje, ali ne bi morda s hkratnim protivnetnim zdravljenjem uspešneje zdravili bolnike z VTE. V preteklosti se je aspirin, ki je protivnetno zdravilo, uporabljal za preprečevanje venskih trombembolizmov, toda učinkovitost je bila v primerjavi z antikoagulantnimi zdravili bistveno manjša. Zato se aspirina ne priporoča kot zdravila izbora v primarni preventivi VTE.²³ Po drugi strani pa so novejša raziskava pokazale, da je aspirin učinkovit pri preprečevanju ponovnih VTE kot nadaljevalno zdravljenje po končanem antikoagulantnem zdravljenju.²⁴ Hkrati pa nesteroidna protivnetna zdravila celo zvečajo tveganje za VTE. Ena od raziskav je pokazala, da se pri bolnikih, ki jemljejo ta zdravila, tveganje za VTE poveča za 1,8-krat.²⁵ Druge raziskave so pokazale, da so inhibitorji protivnetnih dejavnikov, kot so P-selektin in inhibitorji nekaterih interleukinov, učinkoviti pri preprečevanju vnetja in venskih trombembolizmov.⁵ Tudi pri bolnikih s covidom-19 so poleg zdravil z antikoagulantnim delovanjem preizkusili protitrombocitna zdravila, kot so aspirin, ticagrelol, dipiridamol. Preliminarni rezultati so obetajoči.²⁶

LITERATURA

1. Poredos P, Jezovnik MK. The role of inflammation in venous thromboembolism and the link between arterial and venous thrombosis. *Int Angiol.* 2007;26(4):306-11.
2. Tieken C, Versteeg HH. Anticoagulants versus cancer. *Thromb Res.* 2016;140 Suppl1: S148-53. doi: 10.1016/S0049-3848(16)30114-1.
3. Rodger M, Versteeg HH. An inflammatory fascination for thrombosis. *Thromb Res.* 2016;144:224-5.
4. Wakefield TW, Myers DD, Henke PK. Mechanisms of venous thrombosis and resolution. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(3):387-91.

5. Branchford BR, Carpenter SL. The Role of Inflammation in Venous Thromboembolism. *Front Pediatr*. 2018;6:142. doi: 10.3389/fped.2018.00142
6. Gao Q, Zhang P, Wang W, et al. The correlation analysis of tumor necrosis factor-alpha-308G/A polymorphism and venous thromboembolism risk: A meta-analysis. *Phlebology*. 2016;31(9):625-31.
7. Long AT, Kenne E, Jung R, Fuchs TA, Renné T. Contact system revisited: an interface between inflammation, coagulation, and innate immunity. *J Thromb Haemost*. 2016;14(3):427-37.
8. Jezovnik MK, Poredos P. Idiopathic venous thrombosis is related to systemic inflammatory response and to increased levels of circulating markers of endothelial dysfunction. *Int Angiol*. 2010;29(3):226-31.
9. Jezovnik MK, Fareed J, Poredos P. Patients with a history of idiopathic deep venous thrombosis have long-term increased levels of inflammatory markers and markers of endothelial damage. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23(2):124-31.
10. Sower LE, Froelich CJ, Carney DH, Fenton JW 2nd, Klimpel GR. Thrombin induces IL-6 production in fibroblasts and epithelial cells. Evidence for the involvement of the seven-transmembrane domain (STD) receptor for alpha-thrombin. *J Immunol*. 1995;155(2):895-901.
11. Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *J Clin Invest* 2012;122(7):2331-6.
12. Nosaka M, Ishida Y, Kimura A, et al. Contribution of the TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α)-TNF-Rp55 (Tumor Necrosis Factor Receptor p55) Axis in the Resolution of Venous Thrombus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;38(11):2638-50.
13. Poredos P, Spirkoska A, Jezovnik MK. In patients with superficial vein thrombosis the inflammatory response is increased and related to the recanalization rate. *Arch Med Sci* 2019;15(2):393-401.
14. Lin H, Xu L, Yu S, Hong W, Huang M, Xu P. Therapeutics targeting the fibrinolytic system. *Exp Mol Med*. 2020;52(3):367-79.
15. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020;29:100639.
16. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
17. Gao Y, Li T, Han M, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(7):791-6.
18. Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favalaro EJ, Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta*. 2020;507:167-73.
19. Rapkiewicz AV, Mai X, Carsons SE, et al. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: A case series. *EClinicalMedicine*. 2020;24:100434.
20. Bunce PE, High SM, Nadjafi M, Stanley K, Liles WC, Christian MD. Pandemic H1N1 influenza infection and vascular thrombosis. *Clin Infect Dis*. 2011;52(2):e14-7.
21. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033-40.
22. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11):e138999.
23. Becattini C, Agnelli G. Aspirin for prevention and treatment of venous thromboembolism. *Blood Rev*. 2014;28(3):103-8.
24. Simes J, Becattini C, Agnelli G, et al. INSPIRE Study Investigators (International Collaboration of Aspirin Trials for Recurrent Venous Thromboembolism). Aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the INSPIRE collaboration. *Circulation*. 2014;130(13):1062-71.
25. Ungprasert P, Srivali N, Wijarnpreecha K, Charoenpong P, Knight EL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:736-42.
26. Yuan S, Chen P, Li H, Chen C, Wang F, Wang DW. Mortality and pre-hospitalization use of low-dose aspirin in COVID-19 patients with coronary artery disease. *J Cell Mol Med*. 2020. doi: 10.1111/jcmm.16198.

VENSKI TROMBEMBOLIZMI IN COVID-19

Tjaša Vižintin Cuderman

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

POVZETEK

Venski trombembolizmi so relativno pogost zaplet bolezni covid-19, predvsem pri hospitaliziranih bolnikih. Še posebno so ogroženi tisti bolniki, ki potrebujejo zdravljenje v intenzivnih enotah. Pri vseh hospitaliziranih bolnikih s covidom-19 je zato pomembno ustrezno preprečevanje venskih trombembolizmov. Praviloma posežemo po običajnih preprečevalnih odmerkih heparina, pri bolj ogroženih pa lahko tudi po nekoliko večjih odmerkih. Akutne venske trombembolizme, ki nastanejo v povezavi s covidom-19, zdravimo v skladu z ustaljenimi smernicami od 3 do 6 mesecev.

Ključne besede: covid-19, venski trombembolizmi, preprečevanje

ABSTRACT

Venous thromboembolism is a relatively common occurrence in COVID-19, especially in hospitalized patients. Risk is highest in critically ill patients. Therefore, prevention of venous thromboembolism is extremely important in all hospitalized COVID-19 patients. We use standard prophylactic doses of heparin, however, in selected high-risk patients, higher doses can be used. Acute thromboembolic events in COVID-19 patients are usually treated according to established guidelines.

Keywords: COVID-19, venous thromboembolism, prevention

UVOD

Že zelo zgodaj v poteku epidemije z virusom SARS-CoV-2 se je pokazalo, da se pri koronavirusni bolezni 2019 (*coronavirus disease* – COVID-19) pomembno aktivira koagulacija,¹ v sklopu koagulopatije pa pri bolnikih s covidom-19 pogosto prihaja do

trombotičnih zapletov, najpogosteje v venah, redkeje v arterijah in v mikrocirkulaciji. V tem prispevku se bomo osredotočili na venske trombembolične zaplete (VTE) pri bolezni covid-19 in predstavili možnosti terapevskega ukrepanja za njihovo preprečevanje in zdravljenje.

POJAVNOST VENSKIH TROMBEMBOLIZMOV PRI COVIDU-19

Pogosto pojavljanje VTE pri bolnikih s covidom-19 je najprej zbudilo pozornost pri bolnikih, ki so potrebovali zdravljenje v enotah intenzivne terapije (EIT). Prvo sistematično poročilo francoskih raziskovalcev na seriji 107 bolnikov s covidom-19, ki so jih zdravili v EIT, je pokazalo veliko pojavnost pljučne embolije, ki so jo odkrili pri 20 % bolnikov. Incidenca je bila približno dvakrat večja kot pri seriji enako prizadetih bolnikov, ki so jih zdravili leto poprej.² Kasneje objavljena velika metanaliza, v katero so vključili 66 raziskav in več kot 28.000 bolnikov, je pokazala, da se kljub preprečevalnemu zdravljenju VTE v povprečju pojavlja pri 14 % bolnikov, zdravljenih v bolnišnici.³ Če so pri bolnikih serijsko opravljali ultrazvok ven, je bilo VTE pričakovano več (40 %) kot pri bolnikih, kjer serijskih ultrazvokov niso opravljali (9 %). Pojavnost se je pomembno razlikovala tudi med bolniki, zdravljenimi na navadnih oddelkih (8 %), in tistimi, zdravljeni v EIT (23 %). Pojavnost VTE je bila tudi statistično značilno povezana z večjo smrtnostjo.⁴

O pojavnosti VTE pri bolnikih s covidom-19, ki so zdravljeni v domačem okolju, je podatkov malo. Zaenkrat se zdi, da v tej populaciji pojavnost VTE ni povečana,⁵ čeprav so prav ti bolniki tisti, ki zaradi velikega števila zbolelih v populaciji predstavljajo večinski delež VTE v povezavi s covidom-19.⁶

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA NASTANEK VENSKIH TROMBEMBOLIZMOV PRI COVIDU-19

K tveganju za nastanek VTE poleg koagulopatije ter prizadetosti bolnika v sklopu bolezni prispevajo tudi drugi, dodatni dejavniki tveganja: starost, čezmerna telesna teža, moški spol, slaba pomičnost in hospitalizacija, nosečniški zapleti in porod ter spremljajoče bolezni in stanja (maligna bolezen, predhodne VTE, sočasna sistemska bakterijska okužba, srčno popuščanje, respiratorna odpoved, ledvična okvara).⁷

PREPREČEVANJE VENSKIH TROMBOTIČNIH ZAPLETOV PRI COVIDU-19

Smernice za preprečevanje VTE pri bolnikih s covidom-19 so bile oblikovane kmalu v poteku epidemije,^{8,9} vendar pretežno temeljijo na mnenju strokovnjakov, saj so randomizirane raziskave s tega področja večinoma še v teku. Splošno sprejeto priporočilo je, da bolniki, zaradi covid-19 zdravljeni v bolnišnici, potrebujejo zaščito z antikoagulacijskimi zdravili, nedorečen pa ostaja najustreznejši odmerek antikoagulacijskega zdravila. Že zaključene raziskave¹⁰ kažejo, da pri kritično bolnih terapevtski odmerek heparina v primerjavi s preprečevalnim odmerkom ne vpliva na klinični izid in ne zmanjšuje smrtnosti, pri bolnikih, ki EIT ne potrebujejo, pa lahko uporaba terapevtskih odmerkov heparina v primerjavi s preprečevalnimi ugodno vpliva na klinični izid, predvsem morda zmanjša potrebo po mehanski ventilaciji. Pred spremembo trenutno veljavnih smernic pričakujemo še rezultate drugih velikih randomiziranih raziskav.

Zaenkrat velja, da bolniki, ki se zaradi bolezni covid-19 zdravijo doma, preprečevanja VTE z zdravili ne potrebujejo. Smiselno je, da upoštevajo splošna priporočila za preprečevanje VTE (dobra hidracija, gibanje v okviru zmožnosti).¹¹

Pri bolnikih, ki so zaradi bolezni covid-19 zdravljeni v bolnišnici, VTE vedno preprečujemo tudi z zdravili. Pri bolnikih na navadnem oddelku praviloma zadoščajo običajni preprečevalni odmerki heparina,^{8,9} pri bolnikih v intenzivnih enotah pa lahko po individualni presoji posežemo tudi po večjih odmerkih.⁸

V nadaljevanju podajamo priporočila za obravnavo hospitaliziranih bolnikov s covidom-19, ki so bila oblikovana spomladi 2020 in revidirana februarja 2021 na Kliničnem oddelku za žilne bolezni v sodelovanju s Klinikom za infekcijske bolezni in vročinska stanja Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani.

Pri bolnikih, zdravljenih na navadnih oddelkih, največkrat predpišemo preventivne odmerke nizkomolekularnega heparina (tabela 1).

Zadržki za uporabo nizkomolekularnih heparinov so:

- akutna ledvična odpoved – v tem primeru uporabimo nefrakcioniran heparin: heparin 5000 E/12 h s.c.;
- trombocitopenija $< 30 \times 10^9/L$;
- aktivna krvavitev;

- bolnik, ki pri katerem nadaljujemo peroralno antikoagulacijsko zdravljenje.

Tabela 1. Preprečevalni odmerki nizkomolekularnega heparina.

Nizkomolekularni heparin	Odmerek
Dalteparin	5000 E/24 s.c
Nadroparin	TT < 70 kg: 0,4ml/24 h s.c.* TT > 70 kg: 0,6 ml/24 h sc *
Enoksaparin	40 mg/24 h sc*

*Pri kronični ledvični okvari z oGF pod 30 ml/min odmerek odmerka ustrezno znižamo

Pri bolnikih v EIT, ki so za nastanek VTE bolj ogroženi, se praviloma, če za to ni zadržkov, odločimo za večji, t.i. »vmesni« odmerek nizkomolekularnega heparina. Najraje predpišemo dalteparin v odmerku 100 E/kgTT/24 ur. Ob stabilni kronični ledvični bolezni z oGFR 15–30 ml/min odmerek ustrezno znižamo.

Zadržek za uporabo nizkomolekularnega heparina predstavlja akutna ledvična odpoved ali kronična ledvična odpoved z oGF pod 15 ml/min. V tem primeru uporabimo nefrakcioniran heparin v odmerku 5000 E/8 h sc (pri telesni teži pod 50 kg uporabimo odmerek 5000 E/12 h sc).

Pri izboru zdravila in odmerka upoštevamo tudi število trombocitov, vrednosti koagulacijskih testov, tveganje za krvavitev ter druge značilnosti bolnika in poteka bolezni.

Preprečevanje VTE z zdravili traja ves čas zdravljenja v bolnišnici, ob odpustu ga praviloma ukinemo. Zaenkrat ni dokazov, da bi bila VTE v 30 dneh po odpustu zaradi zdravljenja covid-19 pogostejša kot po bolnišničnem zdravljenju zaradi drugih akutnih bolezni.¹² O podaljševanju zdravljenja s preventivnimi odmerki heparina do 30 dni po odpustu zato razmišljamo le izjemoma pri bolnikih, ki tudi po odpustu ostajajo slabo pomični in imajo več dejavnikov tveganja za nastanek VTE .9,11

ZDRAVLJENJE VENSKIH TROMBEMBOLIZMOV PRI COVIDU-19

Bolnike s potrjeno VTE zdravimo po ustaljenih smernicah za zdravljenje VTE.^{13,14} Pri izboru zdravila in odmerka upoštevamo ledvično funkcijo, telesno težo, število trombocitov, vrednosti koagulacijskih testov, tveganje za krvavitev ter druge značilnosti bolnika in poteka bolezni.

Zdravljenje običajno začnemo s terapevtskimi odmerki heparina, če za to ni zadržkov. Praviloma posežemo po nizkomolekularnem heparinu v deljenih odmerkih. Ob kronični stabilni ledvični bolezni z oGF 30–60 ml/min odmerek ustrezno zmanjšamo. Anti-Xa za nizkomolekularni heparin določamo le ob zapletih. Ob okrnjeni ledvični funkciji z oGFR pod 30 ml/min ali ob akutni ledvični odpovedi posežemo po nefrakcioniranem heparinu. Začnemo z bolusom 5.000 E intravensko, nato nadaljujemo z infuzijo v odmerku 18 E/kg TT/uro. Spremljanje zdravljenja z nefrakcioniranim heparinom z določanjem aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa je lahko pri bolnikih z zvišanim fibrinogenom težavno, zato si pomagamo tudi z določanjem ravni anti-Xa za nefrakcionirani heparin (ciljno območje anti-Xa je 0,3–0,7 IE/mL).¹⁵

Trombolitično zdravljenje je rezervirano za bolnike s pljučno embolijo in hemodinamsko nestabilnostjo.¹⁴

Ob uvedbi antikoagulacijskega zdravljenja pri vsakem bolniku pretehtamo tudi tveganje za krvavitev, ki je predvsem pri kritično bolnih povečano tako zaradi okvare žilnega endotela kot zaradi drugih zapletov v sklopu bolezni.

Najkasneje pred odpustom iz bolnišnice premislimo o prehodu na peroralna antikoagulacijska zdravila. Idealno je, da izberemo tako antikoagulacijsko zdravilo, ki v prvih tednih po odpustu ne zahteva pogostih stikov z zdravstvenim sistemom.¹¹ Če ni zadržkov, najraje predpišemo enega od neposrednih peroralnih antikoagulacijskih zdravil, lahko pa nadaljujemo tudi po odpustu z nizkomolekularnim heparinom.

VTE v sklopu bolezni covid-19 obravnavamo kot sproženo VTE. Antikoagulacijsko zdravljenje traja od 3 do 6 mesecev. Bolnike spremljamo kot običajno v antikoagulacijskih ambulantah.

ZAKLJUČEK

Venski trombembolizmi kot relativno pogost zaplet bolezni covid-19 zaradi v epidemiji velikega števila zbolelih predstavljajo pomembno breme za zdravstveni sistem, zato bi jih želeli v kar največji meri preprečiti, vendar ostaja na tem področju zaenkrat še veliko neznank. V kratkem pričakujemo rezultate randomiziranih raziskav, za katere upamo, da nam bodo dale odgovore glede najustrežnejšega odmerka antikoagulacijskega zdravila za preprečevanje VTE pri hospitaliziranih bolnikih. Želeli bi si tudi raziskav, ki bi nam pojasnile, ali bi morda bilo smiselno zdraviti preprečevalno tudi izbrane ambulantne bolnike, ter pri katerih hospitalno zdravljenih bolnikih je smiselno podaljšati preprečevalno zdravljenje še v čas po odpustu.

LITERATURA

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20.
2. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation* 2020;142:184-6.
3. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4(7):1178-91.
4. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res* 2020;191:148-50.
5. Dalager-Pedersen M, Lund LC, Mariager T, Winther R, Hellfritsch M, Larsen TB, et al. Venous thromboembolism and major bleeding in patients with COVID-19: A nationwide population-based cohort study. *Clin Infect Dis.* 2021 Jan 5. Epub ahead of print.
6. Tratar G, Mavri A, Vižintin Cuderman T, Vene N, Žitko M, Rehberger Likozar A et al. Management of COVID-19 related venous thromboembolism-data from Ljubljana registry. 2021, poslano v objavo.
7. Schulman S, Hu Y, Konstantinides S. Venous thromboembolism and COVID-19. *Thromb Haemost* 2020;120:1642-53.
8. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1859-65.
9. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2020 Sep;158(3):1143-63.
10. Houston BL, Lawler PR, Goligher EC, Farkouh ME, Bradbury C, Carrier M, et al. Anti-Thrombotic Therapy to Ameliorate Complications of COVID-19 (ATTACC): Study design and methodology for an international, adaptive Bayesian randomized controlled trial. *Clin Trials.* 2020 Oct;17(5):491-500.
11. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2950-73.
12. Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, Giron G, Czuprynska J, Rea C, et al. Post-discharge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood.* 2020 Sep 10;136(11):1347-50.

13. 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.
14. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020. 41(4):543-603.
15. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e24S-e43S.

NOSEČNOST, POPORODNO OBDOBJE IN COVID-19

Mirjam Druškovič, Marijana Vidmar Šimic, Tanja Premru Sršen, Andreja Trojner Bregar, Lili Steblovnik, Lilijana Cerar Kornhauser, Vita Andreja Mesarič, Gorazd Kavšek, Miha Lučovnik

Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

POVZETEK

Decembra 2019 se je v Wuhanu na Kitajskem pojavil novi sev koronavirusa SARS-CoV-2, ki povzroča bolezen covid-19. Nosečnice se okužijo enako pogosto kot splošna populacija, pri njih bolezen običajno poteka kot blaga gripa oz. prehlad, predvsem s povišano telesno temperaturo in kašljem, redkeje s težkim dihanjem, bolečinami v mišicah, glavobolom, spremembo občutka za okus in vonj ali gastrointestinalnimi težavami. Nosečnice so pogosteje hospitalizirane kot enako stare nenoseče ženske in pogosteje potrebujejo mehansko ventilacijo, predvsem v tretjem trimesečju. Vertikalni prenos okužbe s SARS-CoV-2 je možen, vendar redek. Pri simptomatskih nosečnicah z okužbo s SARS-CoV-2 je povečano tveganje za carski rez in prezgodnji porod. Na Kliničnem oddelku za perinatologijo UKC so bila izdana » Priporočila za strokovno obravnavo nosečnic in novorojenčkov ob okužbi s SARS-CoV-2« in »Klinična pot obravnave nosečnice/otročnice z boleznijo COVID-19«.

Ključne besede: nosečnost, porod, poporodno obdobje, SARS-CoV-2, bolezen covid-19

UVOD

Decembra 2019 se je v Wuhanu na Kitajskem pojavil novi sev koronavirusa SARS-CoV-2, ki povzroča bolezen covid-19. Bolezen se kaže s povišano telesno temperaturo, kašljem, bolečinami v mišicah, težkim dihanjem, glavobolom, anosmijo, prebavnimi težavami.¹

COVID-19 V NOSEČNOSTI

Nosečnice se okužijo enako pogosto kot splošna populacija.² Nosečnice spadajo v starostno skupino, kjer je okužba s SARS-CoV-2 najštevilčnejša (vir: Covid sledilnik). Bolezen pri

nosečnicah običajno poteka kot blaga gripa oz. prehlad, predvsem s kašljem (50,3 %), glavobolom (42,7 %), bolečinami v mišicah (36,7 %), povišano telesno temperaturo (32 %), suhim grlom (28,4 %), težjim dihanjem (25,9 %), spremembo občutka za okus in voh (21,5 %) in redkeje z gastrointestinalnimi težavami.³ Ocenjuje se, da okoli 75 % nosečnic preboli covid-19 brez simptomov bolezni.²

Laboratorijska slika

V laboratorijski sliki nosečnic s covidom-19 izstopajo: limfopenija (35 %), levkocitoza (27 %), povišana vrednost prokalcitonina (21 %), povišane vrednosti jetrnih encimov (11 %) in trombocitopenija (8 %).^{4,5}

Zapleti v nosečnosti zaradi covid-19

Zapleti v nosečnosti zaradi covid-19 so respiratorna obolenja (pljučnica, dihalna odpoved, ARDS), srčna obolenja (aritmije, akutna srčna okvara), tromboembolični zapleti, sekundarne okužbe, akutna ledvična odpoved, nevrološka obolenja (glavobol, vrtoglavice, mialgija, motnje voha in okusa, šibkost, možganska kap, napadi), kožne spremembe, gastrointestinalna in jetrna obolenja, psihiatrične motnje (anksioznost, depresija).

Dejavniki tveganja za hujši potek okužbe s covidom-19 v nosečnosti

NOSEČNOST

Po trenutnih podatkih je tveganje za zaplete pri okužbi z virusom SARS-CoV-2 v nosečnosti večje v primerjavi z enako starimi nenosečimi ženskami. Tveganje je večje, če nosečnica zboli s katerim od simptomov, med katerimi ima največjo težo oteženo dihanje.⁵

Večje je tveganje za:

sprejem v enoto intenzivne terapije (10,5/1000 vs. 3,9/1000; relativno tveganje (RR) 3; 95% (interval zaupanja 2,6–3,4). Pri tem je treba izpostaviti, da je po nekaterih podatkih odločitev za sprejem v enoto intenzivne terapije hitrejša pri nosečnicah kot pri enako starih nenosečih ženskah;

potrebo po mehanski ventilaciji (2,9/1000 vs. 1,1/1000; RR 2,9; 95% CI 2,2–3,8);

potrebo po zunajtelesni membranski oksigenaciji (ECMO) (0,7/1000 vs. 0,3/1000; RR 2,4; 95% CI 1,5-4,0)³;

Po nekaterih podatkih covid-19 v nosečnosti tudi večkrat privede do smrtega izida kot v skupini nenosečih žensk iste starostne skupine (1,5/1000 vs. 1,2/1000; RR 1,7; 95% CI 1,2–2,5), vendar druge raziskave povečanega tveganja za smrt niso potrdile.^{4,6}

VIŠINA NOSEČNOSTI OB OKUŽBI

Glede na podatke iz literature je hujši potek bolezni pogostejši v drugem ali tretjem trimesečju, kar se sklada s podatki o večji maternalni umrljivosti in obolevnosti v tretjem trimestru pri drugih respiratornih okužbah (npr. gripi).^{7,8,5}

PRIDRUŽENA STANJA

Dejavniki tveganja za hujši potek bolezni so:⁴ starost več kot 35 let, ITM več kot 30 kg/m², kronična hipertenzija, prednosečnostna sladkorna bolezen, nižji socioekonomski status⁷ in pomanjkanje vitamina D.⁹

Pomanjkanje vitamina D je povezano s povečanim vnetnim odgovorom pri akutnem respiratornem distress sindromu (ARDS)¹⁰ in s citokinskim viharjem¹¹, ki je opisan tudi pri covidu-19. Zimske epidemije gripe so povezane s sezonskim nihanjem vitamina D¹² in v začetku leta 2020 objavljena raziskava je pokazala, da ima v Sloveniji 80 % odraslih v jesensko-zimsko-spomladanskem času nezadostno raven vitamina D.¹³

Vpliv na plod

Raziskave niso potrdile podatkov o povečanem tveganju za splav² ali o prirojenih napakah ploda zaradi okužbe s SARS-CoV-2.¹⁴ V Združenem kraljestvu v spomladanskem obdobju pandemije v populaciji niso opazili porasta mrtvorojenosti,^{15,36} posamezne raziskave pa kažejo značilno povečane obete za mrtvorojenost predvsem pri simptomatskih nosečnicah.^{5,16}

Predvsem pri simptomatskih nosečnicah začetne mednarodne raziskave kažejo,^{5,16} da okužba s SARS-CoV-2 lahko povzroči zastoj plodove rasti, najverjetneje zaradi vnetnega dogajanja s posledično placentalno insuficienco. Ob okužbi prihaja do akutnega in kroničnega

interviloznega vnetja in fokalnih avaskularnih delov in trombov v placenti, kar lahko vodi v placentarno vaskularno malperfuzijo in posledično slabšo rast ploda.

OBRAVNAVA NOSEČNICE S COVIDOM-19 NA KLINIČNEM ODDELKU ZA PERINATOLOGIJO UKC LJUBLJANA

V Porodnišnici Ljubljana so po razglasitvi pandemije SARS-CoV-2 sledili ostri ukrepi, katerih cilj je bil omejevanje širjenja virusa. Za optimalno oskrbo vseh nosečnic smo na Kliničnem oddelku za perinatologijo izdali »Priporočila za strokovno obravnavo nosečnic in novorojenčkov ob okužbi s SARS-CoV-2« in »Klinična pot obravnave nosečnice/otročnice z boleznijo COVID-19«, s katerimi smo natančno opredelili in organizirali delovanje vseh zdravstvenih delavcev, ki sodelujejo pri obravnavi nosečnic.

Porodnišnico smo razdelili na tri območja: belo območje za zdrave nosečnice, sivo območje za nosečnice, pri katerih sumimo na okužbo s SARS-CoV-2, vendar ta še ni bila potrjena, in rdeče območje, kjer obravnavamo dokazano pozitivne nosečnice. Znotraj posameznega območja smo natančno določili vstopna merila, organizacijo prostora, opremo, ki jo osebe uporabljajo pri delu z nosečnico, in potek dela babice, porodničarja, anesteziologa, medicinske sestre in strežnice.¹⁷

Na vhodu v porodnišnico smo postavili tako imenovano predtriažo, kjer nosečnica izpolni epidemiološki vprašalnik in ji izmerimo telesno temperaturo.

Sprejem v porodnišnico

Pri vseh asimptomatskih nosečnicah, pri katerih načrtujemo sprejem v porodnišnico, opravimo hitri antigenski test in v primeru pozitivnega rezultata odvzamemo bris nosno-žrelnega prostora na SARS-CoV-2 z metodo PCR.

Sum na okužbo

Pri simptomatskih nosečnicah odvzamemo bris nosno-žrelnega prostora na SARS-CoV-2 z metodo PCR in nosečnico obravnavamo po ustaljeni klinični praksi v sivem območju porodnišnice – izolirni triažni ambulantni, kjer so na voljo vsi aparati in testi, ki jih uporabljamo vsakodnevno (CTG, ultrazvočni aparat itd.). V primeru potrebnega sprejema v

porodnišnico jo sprejememo v sivo območje porodnega bloka ali oddelka za patološko nosečnost, kjer čaka na izid brisa nasofarinksa.

V primeru negativnega PCR-testa porodnico preselimo v belo območje ali jo obdržimo v sivem območju, kadar zaradi epidemioloških podatkov in/ali tipične simptomatike obstaja tveganje za okužbo. V primeru pozitivnega PCR-izvida nosečnico glede na vzrok sprejema (popadki, razpok plodovih ovojev, krvavitev, sumljiv/patološki CTG) premestimo v rdeče območje porodnega bloka ali pa v rdeče območje oddelka za intenzivno perinatalno medicino.

Potrjena okužba

Asimptomatske ali simptomatske nosečnice, ki so pozitivne na SARS-CoV-2 in potrebujejo reden pregled, obravnavamo v prilagojeni Ambulanti za patološko nosečnost za COVID-19 (APN-C). V ambulanti nosečnico obravnavata dva zdravnika in babica, vsi so v osebni varovalni opremi – OVO (maska FFP2 in več, očala ali vezir, kapa, plašč, nitrilne rokavice, zaščita za čevlje).

V ambulanti vzamemo anamnezo, izmerimo vitalne funkcije nosečnice, naredimo UZ-preiskavo, odzamemo kri in urin za laboratorijske preiskave ter bris nožnice na patogene bakterije. Odločimo se, ali je potrebna tromboprofilaksa z nizkomolekularnim heparinom glede na »Priporočila za preprečevanje tromboemboličnih zapletov pri nosečnicah in otročnicah s potrjeno ali možno okužbo z virusom SARS-CoV-2« (glej točko 12 spodaj) ter svetujemo dodajanje vitamina D glede na strokovna priporočila. Nosečnicam, kjer je potreben intenzivnejši domači nadzor, svetujemo telemetrijo. Ob vključitvi v telemetrijo nosečnica prejme navodila, termometer, pulzni oksimeter, merilec krvnega tlaka in telefon, preko katerega sporoča izmerjene meritve. Telemetrijo izvajamo v sodelovanju s Klinikom za infektivne bolezni in vročinska stanja v Ljubljani. Vsaki nosečnici ponudimo tudi Edinburški vprašalnik za presejanje na obporodno depresijo in anksioznost ter vprašalnik WAST za presejanje o domačem nasilju. V času epidemije covid-19 je namreč zaznano povečanje psihiatričnih obolenj in domačega nasilja.^{18,19}

V primeru povišane telesne temperature, pridruženih porodniških stanj (neurejena sladkorna bolezen, hipertenzija, preeklampsija, predčasni prezgodnji razpok plodovih ovojev, krvavitev, grozeč prezgodnji porod), prisotnih simptomov zmerne ali hude bolezni (saturacija O₂ pod 95 %, frekvenca dihanja nad 30 vdihov na minuto) ali v primeru kritičnega poteka bolezni

(dihalna odpoved, hipotenzija, multiorganska odpoved) je potrebna hospitalizacija nosečnice. Nosečnico, pri kateri je potek bolezni hud ali kritičen, je treba premestiti na Kliniko za infektivne bolezni in vročinska stanja in potrebuje multidisciplinarno oskrbo.

Pri vseh nosečnicah, ki kažejo znake covid-19, moramo diferencialnodiagnostično izključiti tudi druga stanja, ki imajo podobno klinično sliko in lahko zapletajo nosečnost: druga infektivna stanja, preeklampsija, sindrom HELLP.

Nosečnico po koncu izolacije spremljamo v ambulanti za patološko nosečnost ali ultrazvočni ambulanti. Nosečnice po preboleli okužbi lahko opisujejo znake utrujenosti in bolečine v mišicah. Z UZ spremljamo rast in stanje ploda, saj obstaja tveganje za zastoj plodove rasti.²⁰⁻

22

V primeru okužbe v prvem trimesečju se svetuje natančna morfologija v terciarnem centru in kontrolni UZ rasti ploda med 32. in 36. tednom nosečnosti.

Porod

Okužba nosečnice s SARS-CoV-2 je po nekaterih raziskavah povezana z večjim tveganjem za prezgodnji porod in carski rez,^{4,7,23} predvsem pri simptomatskih nosečnicah s hudim ali kritičnim potekom bolezni²⁴ v primerjavi z asimptomatskimi nosečnicami.

Čas poroda določamo individualno in je odvisen od stanja nosečnice in ploda, višine nosečnosti in pridruženih obolenj. Bolezen covid-19 sama po sebi sicer ni indikacija za dokončanje nosečnosti in način poroda, vendar zahteva individualno presojo glede na potek bolezni (stanje nosečnice) in tveganja pri plodu.

Pri *blagem poteku bolezni covid-19* (asimptomatske in blago simptomatske nosečnice) se odločamo o prekinitvi nosečnosti glede na višino nosečnosti.

Pri nosečnicah ≥ 39 tednov nosečnosti razmislimo o indukciji poroda zaradi tveganja za poslabšanje stanja nosečnice ali ploda.²⁵

Pri nosečnicah < 39 tednov nosečnosti, ki nimajo internističnega ali porodniškega razloga za prekinitve nosečnosti, počakamo na spontan začetek poroda po koncu predvidene izolacije.

V primeru internistične in/ali porodniške indikacije za prekinitve nosečnosti (npr. razpok plodovih ovojev, preeklampsija) je treba upoštevati sprejeto klinično prakso, značilno za posamezno internistično in porodniško diagnozo/stanje.

Pri nosečnicah s hudim ali kritičnim potekom bolezni covid-19 je treba obravnavati več vprašanj, čas poroda pa je treba prilagoditi posamezni nosečnici.^{26,27} Pri nosečnicah, ki prebolevajo covid-19, se v akutni fazi bolezni še ne tvorijo protitelesa, zato se pasivna imunost novorojenčka še ne uspe razviti.

Hud potek bolezni lahko delimo v dve skupini:

hud potek bolezni brez intubacije: v primeru hospitaliziranih nosečnic s covidom-19, ki imajo pljučnico in niso intubirane, je v primeru višine nosečnosti nad 32 tednov treba razmisliti o porodu. Prekinitev nosečnosti je smiselna pred pojavom hipoksemije pri nosečnici, kar predstavlja tveganje za plod. Pri nosečnicah, ki so noseče manj kot 32 tednov, je treba skrbno pretehtati odločitev za porod, predvsem zaradi posledic zelo prezgodnjega poroda in posledičnega vpliva na perinatalno umrljivost in obolevnost;

hud potek bolezni z intubacijo: če se stanje nosečnice poslabša in je potrebna intubacija, je takšno nosečnost treba zaključiti s carskim rezom. V primeru prezgodnjega poroda se svetuje maturacijsko terapijo (antenatalna aplikacija kortikosteroidov).

Porod nosečnice s covidom-19 poteka v izoliranem COVID-porodnem bloku. Porodni blok smo razdelili na sivo območje (porodnice s sumom na okužbo s SARS-CoV-2) in rdeče območje (porodnice s potrjeno okužbo na novi koronavirus).

Med porodom je ena izmed babic ves čas v porodni sobi s porodnico, oblečena v OVO, s porodničarjem in drugimi babicami v porodnem bloku komunicira po vnaprej določenem telefonu. Porod poteka po ustaljeni klinični praksi, porodnici merimo vitalne funkcije (telesno temperaturo, frekvenco dihanja, nasičenost krvi s kisikom, krvni tlak), plod nadzorujemo s kontinuiranim CTG, za lajšanje obporodne bolečine svetujemo epiduralno analgezijo, saj se s tako zmanjša potreba po splošni anesteziji v primeru urgentnega carskega reza.

Glede na dosedanje rezultate je večina novorojenčkov, rojenih SARS-CoV-2 pozitivnim nosečnicam, v dobrem stanju ob porodu, večina jih je asimptomatskih. Nekaj novorojenčkov okuženih mater, ki so prebolevale covid-19, je razvilo blage simptome okužbe. Neonatalna obolevnost je bila povezana s prezgodnjim porodom in fetalnim distresom kot posledico hudega poteka bolezni covid-19 pri materi.^{28,29} Glede na trenutne podatke ni razlike v

incidenci neonatalne umrljivosti med nosečnicami, pozitivnimi na SARS-CoV-2, in nosečnicami, negativnimi na SARS-CoV-2.³⁰

Poporodno obdobje

Po porodu otročnico s covidom-19 skupaj z novorojenčkom premestimo v rdeče območje na oddelku. Mednarodne smernice svetujejo hranjenje novorojenčka z materinim mlekom. Ob uporabi zaščitne maske in upoštevanju pravil higijene rok je tveganje za prenos okužbe z mame na novorojenčka zelo majhno, vsekakor pa ne pretehta koristi dojenja in stalnega stika otročnice in novorojenčka, zato svetujemo dojenje. Porodnica je hospitalizirana krajši čas, po porodu prejme antitrombotično profilakso in terapijo glede na klinično sliko. Novorojenčku pred odpustom odvzamemo bris nazofarinksa PCR na SARS-CoV-2.

Vertikalni prenos okužbe SARS-COV-2

O vertikalnem prenosu okužbe govorimo, kadar pride do prenosa okužbe z matere na plod/novorojenčka med nosečnostjo v maternici ali med porodom.

Številne raziskave na velikem številu nosečnic vertikalnega prenosa niso potrdile.² Druge raziskave pa so v posameznih primerih potrdile prisotnost imunoglobulinov M (IgM) za SARS-CoV-2 v popkovnični krvi,^{31,32} prisotnost SARS-CoV-2 v posteljici ob prisotnosti materine viremije in dokazani okužbi novorojenca po porodu.³³ Virus so dokazali tudi v nožnici,³³ v plodovnici,³⁴ v materinem mleku³⁵ in brisu nazofarinksa pri novorojenčku po porodu.⁷

Po trenutnih podatkih je okužba novorojenca s SARS-CoV-2 možna, vendar redka, neodvisna od načina poroda, dojenja ali izolacije od matere po rojstvu.²⁹

PREPREČEVANJE TROMBEMBOLIČNIH ZAPLETOV PRI NOSEČNICAH IN OTROČNICAH S COVIDOM-19

Tveganje za trombembolične zaplete je po okužbi z virusom SARS-CoV-2 večje. Ker nosečnost in poporodno obdobje sama po sebi predstavljata dejavnik tveganja za te zaplete, lahko domnevamo, da se ob covidu-19 to tveganje še poveča, čeprav za to trenutno nimamo trdnih dokazov.^{36,37} Zato so bila že med prvim valom epidemije pri nas pripravljena

priporočila za preprečevanje trombemboličnih zapletov pri nosečnicah (tabela 1) in otročnicah (tabela 2) s potrjeno ali možno okužbo z virusom SARS-CoV-2. Priporočila sta pripravila prof. dr. Kozak in dr. Vižintin Cuderman iz KO za žilne bolezni UKC Ljubljana v sodelovanju s KO za perinatologijo Ljubljana.

Tabela 1. Priporočila za preprečevanje trombemboličnih zapletov pri nosečnicah s potrjeno ali možno okužbo z virusom SARS-CoV-2.

Priporočila veljajo za nosečnice, ki sicer ne potrebujejo profilakse z nizkomolekularnim heparinom (NMH) v nosečnosti. Če profilakso v nosečnosti že prejemajo, je potreben posvet z Ambulanto za zdravljenje venskih trombembolizmov v nosečnosti KO za žilne bolezni glede prilagoditve odmerka NMH.

	SARS-CoV-2 pozitiven status, brez simptomov [#]	COVID-19, blaga oblika [¶] (zdravljenje doma)	COVID-19 zmerna do huda oblika (hospitalizacija zaradi covida-19)	COVID-19 kritično bolna nosečnica (v enoti intenzivne terapije)
NMH	Ne, razen če manj kot 14 dni do PDP – profilaksa do poroda	Profilaktični odmerek, če vsaj en dodatni dejavnik tveganja ^{\$}	Profilaktični odmerek	Polovični terapevtski odmerki (individualna presoja)
trajanje		10 dni ^{**}	med hospitalizacijo + 10 dni po odpustu [*]	Med hospitalizacijo, nato vsaj 10 dni po odpustu profilaktični odmerek (individualna presoja, posvet) [*]
Ostala priporočila	Dobra hidracija, gibanje	Dobra hidracija, gibanje		

^{\$} BMI > 30, starost > 35 let, obsežne varice, večplodna nosečnost, slaba pomicnost, sočasne internistične bolezni in operativni posegi

^{*} nosečnica v 3. trimesečju, podaljšamo do poroda

** če < 14 dni do PDP, podaljšamo do poroda

#če hospitalizirana zaradi zapletov v nosečnosti in ne zaradi okužbe, profilaksa med hospitalizacijo in še 10 dni po odpustu

Tabela 2. Priporočila za preprečevanje tromboemboličnih zapletov pri otročnicah s potrjeno ali možno okužbo z virusom SARS-CoV-2.

Velja za porodnice, ki jim dokažejo pozitivni bris na SARS-CoV-2 v zadnjih 14 dneh pred predvidenim datumom poroda, okrog poroda ali v puerperiju. Priporočila veljajo za porodnice, ki sicer v puerperiju ne potrebujejo profilakse z NMH v nosečnosti. Če je profilaksa v puerperiju potrebna iz drugih razlogov, posvet z Ambulanto za zdravljenje venskih tromboembolizmov v nosečnosti KO za žilne bolezni glede prilagoditve odmerka NMH.

	SARS-CoV-2 pozitiven status, brez simptomov	COVID-19, blaga oblika (zdravljenje doma)	COVID-19 zmerna do huda oblika (hospitalizacija zaradi covid-19)	COVID-19 kritično bolna (v enoti intenzivne terapije)
NMH	Profilaktični odmerek	Profilaktični odmerek	Profilaktični odmerek	Polovični terapevtski odmerki (individualna presoja)
trajanje	10 dni po porodu	10 dni po porodu	med hospitalizacijo + 6 tednov po porodu	Med hospitalizacijo, nato profilaksa do 6. tedna po porodu
Ostala priporočila	Dobra hidracija, gibanje	Dobra hidracija, gibanje		

PREPREČEVANJE OKUŽBE S SARS-CoV-2 – CEPLJENJE

O cepljenju nosečnic in doječih mater z mRNA in vektorskimi cepivi proti covidom-19 je razmeroma malo podatkov, ker so bile nosečnice in otročnice izključene iz randomiziranih kliničnih raziskav tretje faze. Do sedaj dostopni podatki ne kažejo, da bi bila ta cepiva škodljiva za nosečnice, plodove in/ali novorojence. V prihodnje je treba spremljati podatke o

morebitnih varnostnih signalih cepljenja proti covidu-19 v nosečnosti, vključno z analizami tveganj za trombembolične zaplete po cepljenju.

POVZETEK PRIPOROČIL KO ZA PERINATOLOGIJO UKC LJUBLJANA GLEDE CEPLJENJA NOSEČNIC IN DOJEČIH MATER PROTI COVIDU-19

Cepljenje nosečnic in doječih mater proti covidu-19 je strokovno upravičeno, vendar je pred tem potreben posvet ginekologa/porodničarja z nosečnico o koristih in morebitnih tveganjih.

Cepljenje je zlasti koristno pri nosečnicah z dejavniki tveganja za hujši potek bolezni covid-19 in pri nosečnicah, ki so pri svojem delu bolj izpostavljene tveganju za okužbo.

Ženske, ki ugotovijo, da so noseče ob ali kmalu po cepljenju, naj zaradi tega nosečnosti ne prekinjajo.

Ženskam, ki načrtujejo naravno ali medicinsko asistirano zanositev, zanositve po cepljenju ni treba odlagati.

Ni dokazov o pojavu neplodnosti po cepljenju proti covidu-19.

Dojenje ne predstavlja kontraindikacije za cepljenje proti covidu-19. Obstaja celo razmeroma velika možnost zaščite novorojenca preko matere, saj protitelesa po cepljenju prehajajo preko mleka in tako omogočajo zaščitijo novorojenca.

ZAKLJUČEK

Epidemija covid-19 je spomladi in jeseni 2020 botrovala velikim spremembam na vseh področjih življenja. Ustanove, kot so porodnišnice, ki obsega dela niso mogle zmanjšati, so se morale na nove okoliščine dela prilagoditi tako rekoč čez noč.

Na Kliničnem oddelku za perinatologijo UKC Ljubljana so bila oblikovana Priporočila za strokovno obravnavo nosečnic in novorojenčkov s covidom-19, na podlagi katerih je potekala reorganizacija dela v porodnišnici Ljubljana in obravnava nosečnice s covidom-19. Uvedli smo prilagojen režim obravnave okuženih nosečnic, porodnic ter novorojenčkov.

LITERATURA

1. Lovato A, de Filippis C, Marioni G. Upper airway symptoms in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Am J Otolaryngology*. 2020; 41 (3): 102474. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102474 PMID: 32278470.
2. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) Infection in pregnancy.(cited 2020 May 20). Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-03-21-covid19-pregnancy-2118.pdf>.
3. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et.al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69 (44): 1641–7. doi: 10.15585/mmwr.mm6944e3. PMID: 33151921; PMCID: PMC7643892.
4. Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020; 370: m3320. doi: 10.1136/bmj.m3320 PMCID: PMC7459193.
5. WAPM (World Association of Perinatal Medicine) Working Group on COVID-19. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021; 57 (2): 232–41.
6. Ellington S, Strid P, Tong VT, et al. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jun 26;69(25):769-775. doi: 10.15585/mmwr.mm6925a1. PMID: 32584795; PMCID: PMC7316319.
7. Knight M, Bunch K, Vousden N, et. Al. UK Obstetric Surveillance System SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy Collaborative Group. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ*. 2020 Jun 8;369:m2107. doi: 10.1136/bmj.m2107. PMID: 32513659; PMCID: PMC7277610.
8. Badr DA, Mattern J, Carlin A, et al. Are clinical outcomes worse for pregnant women at ≥ 20 weeks' gestation infected with coronavirus disease 2019? A multicenter case-control study with propensity score matching. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Nov; 223(5): 764–768.
9. Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, et al. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *FEBS J*. 2020 Sep;287(17):3693-3702.
10. Dancer RC, Parekh D, Lax S, et al. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax*. 2015;70:617–24.
11. Parlak E, Erturk A, Cag E, et al. The effect of inflammatory cytokines and the level of vitamin D on prognosis in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:18302–10.
12. Bergman P, Lindh AU, Björkhem-Bergman L, et. al. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2013 Jun 19;8(6):e65835. doi: 10.1371/journal.pone.0065835. PMID: 23840373; PMCID: PMC3686844.
13. Hribar M, Hristov H, Gregorič M, et. al. Nutrihealth Study: Seasonal Variation in Vitamin D Status Among the Slovenian Adult and Elderly Population. *Nutrients*. 2020 Jun 19;12(6):1838. doi: 10.3390/nu12061838. PMID: 32575612; PMCID: PMC7353282.
14. Woodworth KR, Olsen EO, Neelam V, et.al.. Birth and Infant Outcomes Following Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy - SET-NET, 16 Jurisdictions, March 29-October 14, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Nov 6;69(44):1635-1640. doi: 10.15585/mmwr.mm6944e2. PMID: 33151917; PMCID: PMC7643898.
15. Stowe J, Smith H, Thurland K, et al. Stillbirths During the COVID-19 Pandemic in England, April-June 2020. *JAMA*. 2021 Jan 5;325(1):86-87. doi: 10.1001/jama.2020.21369. PMID: 33284314; PMCID: PMC7786243.
16. Di Mascio D, Sen C, Saccone G, Galindo A, Grünebaum A, Yoshimatsu J et al. Risk factors associated with adverse fetal outcomes in pregnancies affected by Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a secondary analysis of the WAPM study on COVID-19. *J Perinat Med*. 2020 Nov 26;48(9):950-958.
17. Mesarič VA, Košir Pogačnik R, Kavšek G, et. al. Reorganizacija dela v Porodnišnici Ljubljana v času izrednih razmer zaradi pandemije virusa SARS-CoV-2. *Zdrav Vestn*. 2020;89(11–12):671–9.

18. Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun*. 2020 Oct;89:531-542. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.048. Epub 2020 May 30. PMID: 32485289; PMCID: PMC7260522.
19. Vora M, Malathesh BC, Das S, Chatterjee SS. COVID-19 and domestic violence against women. *Asian J Psychiatr*. 2020 Oct;53:102227. doi: 10.1016/j.ajp.2020.102227. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32574942; PMCID: PMC7295494.
20. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, et al. Placental Pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol*. 2020 Jun 8;154(1):23-32. doi: 10.1093/ajcp/aqaa089. PMID: 32441303; PMCID: PMC7279066.
21. Smithgall MC, Liu-Jarin X, Hamele-Bena D, et al. Third-trimester placentas of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-positive women: histomorphology, including viral immunohistochemistry and in-situ hybridization. *Histopathology*. 2020 Dec;77(6):994-999. doi: 10.1111/his.14215. Epub 2020 Sep 26. PMID: 32692408; PMCID: PMC7405484.
22. Sharps MC, Hayes DJL, Lee S, et al. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Placenta*. 2020 Nov;101:13-29. doi: 10.1016/j.placenta.2020.08.018. Epub 2020 Aug 23. PMID: 32911234; PMCID: PMC7443324.
23. Rasmussen SA, Lyerly AD, Jamieson DJ. Delaying Pregnancy during a Public Health Crisis - Examining Public Health Recommendations for Covid-19 and Beyond. *N Engl J Med*. 2020 Nov 26;383(22):2097-2099. doi: 10.1056/NEJMp2027940. Epub 2020 Sep 30. PMID: 32997931.
24. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, et al. Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol*. 2021 Feb 8. doi: 10.1097/AOG.0000000000004339. Epub ahead of print. PMID: 33560778.
25. Society for Maternal-Fetal Medicine. Management Considerations for Pregnant Patients With COVID-19. (Accessed on October 27, 2020). Available at: https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2401/SMFM_COVID_Management_of_COVID_pos_preg_patients_6-16-20_PDF.pdf.
26. Donders F, Lonnée-Hoffmann R, Tsiakalos A, Mendling W, Martinez de Oliveira J, Judlin P, Xue F, Donders GGG, Isidog Covid-Guideline Workgroup. ISIDOG Recommendations Concerning COVID-19 and Pregnancy. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Apr 22;10(4):243. doi: 10.3390/diagnostics10040243. PMID: 32338645; PMCID: PMC7235990.
27. Chen D, Yang H, Cao Y, et al. Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020 May;149(2):130-136. doi: 10.1002/ijgo.13146. Epub 2020 Apr 1. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet*. 2020 Jul;150(1):136. PMID: 32196655.
28. Yanes-Lane M, Winters N, Fregonese F, et al. Proportion of asymptomatic infection among COVID-19 positive persons and their transmission potential: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Nov 3;15(11):e0241536. doi: 10.1371/journal.pone.0241536. PMID: 33141862; PMCID: PMC7608887.
29. Walker KF, O'Donoghue K, Grace N, et al. Maternal transmission of SARS-COV-2 to the neonate, and possible routes for such transmission: a systematic review and critical analysis. *BJOG*. 2020 Oct;127(11):1324-1336. doi: 10.1111/1471-0528.16362. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32531146; PMCID: PMC7323034.
30. Huntley BJF, Mulder IA, Di Mascio D, et al. Adverse Pregnancy Outcomes Among Individuals With and Without Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2021 Mar 10. doi: 10.1097/AOG.0000000000004320. Epub ahead of print. PMID: 33706357.
31. Zeng H, Xu C, Fan J, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *JAMA*. 2020 May 12;323(18):1848-1849. doi: 10.1001/jama.2020.4861. PMID: 32215589; PMCID: PMC7099444.
32. Dong L, Tian J, He S, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA*. 2020 May 12;323(18):1846-1848.
33. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 2020 Jul 14;11(1):3572. doi: 10.1038/s41467-020-17436-6. PMID: 32665677; PMCID: PMC7360599.

34. Kirtsman M, Diambomba Y, Poutanen SM, et al. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. *CMAJ*. 2020 Jun 15;192(24):E647-E650. doi: 10.1503/cmaj.200821. Epub 2020 May 14. PMID: 32409520; PMCID: PMC7828840.
35. Chambers C, Krogstad P, Bertrand K. et al Evaluation for SARS-CoV-2 in Breast Milk From 18 Infected Women *JAMA*. 2020;324(13):1347-1348.
36. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium, 2015. (cited 2020 May 20). Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>.
37. Bikdeli M, Madhavan, M, Jimenez D et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *Journal of the American College of Cardiology* April 17, 2020, 27284; DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.

COVID-19 IN VENSKI ZAPLETI – IZKUŠNJE IZ KIRURŠKEGA CENTRA AVELANA

Eva Rauh, Andrej Šikovec

Kirurški center Avelana Otočec

POVZETEK

Okužba s covidom-19 je povezana z motnjami koagulacije s hiperkoagulabilnim stanjem, ki se kaže v obliki venskih in arterijskih trombotskih dogodkov, v napredovalih fazah tudi kot diseminirana intravaskularna koagulacija. V laboratorijskih vrednostih izstopajo zlasti povišane vrednosti D-dimera, pri resneje obolelih tudi trombocitopenija in podaljšan protrombinski čas. Te spremembe so premosorazmerne z resnostjo okužbe, uporabne pa so tudi za napoved prognoze bolezni. Trombotske dogodke pri covidu-19 povzročajo različni procesi, ki jih sproži neposreden vstop virusa v endotelijske celice in njihova poškodba, kot tudi endotelijska aktivacija prek citokinske nevihte ob okužbi. Omenjeni mehanizmi povečujejo incidenco tromboflebitisov in globoke venske tromboze. V Kirurškem centru Avelana smo opazili, da se je v letu epidemije povečala incidenca venskih trombotskih dogodkov v primerjavi z letom pred epidemijo. Naši podatki kažejo, da so tudi domnevno asimptomatski bolniki in tisti, ki prebolevajo lažjo obliko okužbe v domačem okolju, ogroženi za nastanek trombotskih žilnih zapletov.

Ključne besede: koagulopatija, covid-19, tromboflebitis, globoka venska tromboza

ZNAČILNOSTI KOAGULOPATIJE PRI BOLNIKI, OKUŽENIH S SARS-CoV-2

Med drugim je covid-19 vzbudil pozornost tudi v povezavi s pogostimi tromboemboličnimi zapleti okuženih bolnikov. Znano je, da okužba s SARS-CoV-2 povzroča motnje koagulacije s hiperkoagulabilnim stanjem, pogostejše so na primer venske in mikrovaskularne tromboze, v napredovalih primerih tudi diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK). Hiperaktivacija koagulacije in z njo povezana stanja zapletajo osnovno okužbo s SARS-CoV-2.¹ V primerjavi z nekaterimi sorodnimi RNA-virusi, kot so filovirus, arenavirus in flavivirus, ki povzročajo

virusne hemoragične mrzlice, so pri bolnikih s covidom-19 hemoragični zapleti mnogo redkejši od trombotskih dogodkov.²

Klinične in laboratorijske značilnosti koagulopatije pri covidu-19 imajo podobnosti z nekaterimi drugimi poznanimi koagulacijskimi motnjami. To sta na primer DIK in trombotična mikroangiopatija. Vendarle pa je v nekaterih pogledih koagulopatija pri covidu-19 edinstvena in se od drugih motenj koagulacije tudi razlikuje. Pri okužbi s SARS-CoV-2 je v ospredju zlasti večja pojavnost venskih tromboembolij in arterijskih tromboz.³ Približno 20–50 % hospitaliziranih bolnikov s covidom-19 ima patološke spremembe v koagulacijskih testih.⁴ Izstopajo zlasti povišane vrednosti D-dimera. Izmerjene vrednosti pri okuženih so v povprečju višje od petkratnika zgornje normalne vrednosti. Študije množično poročajo o premosorazmerni povezavi med vrednostjo D-dimera in resnostjo bolezni, zato se veliko govori tudi o njegovi uporabnosti za napoved prognoze bolezni. Ugotavlja se, da so vrednosti D-dimera višje pri tistih hospitaliziranih bolnikih, ki okužbe niso preživeli. Spremembe v protrombinskem času (PČ) in številu trombocitov so sprva minimalne. V napredovalih stadijih bolezni pa je možno zaznati tudi trombocitopenijo, medtem ko PČ ostaja sorazmerno nespremenjen oziroma le minimalno podaljšan. Zaradi tega večina okuženih ne doseže kriterijev za DIK ali pa jih dosežejo šele v zelo napredovalih stadijih bolezni.³ Študije dokazujejo, da je okrog 70 % hospitaliziranih umrlih bolnikov izpolnilo kriterij DIK in le 0,6 % preživelih hospitaliziranih.⁵ Retrospektivna kohortna opazovalna študija 380 bolnikov iz Wuhana prav tako poroča o sorazmerni povezanosti med patološkimi laboratorijskimi vrednostmi motenj hemostaze in resnostjo okužbe. Trombocitopenija, podaljšan PČ in povišan D-dimer so bili medsebojno neodvisno povezani s težjim potekom bolezni in povišano smrtnostjo. Avtorji so mnenja, da bi si z meritvami teh parametrov lahko pomagali pri ugotavljanju resnosti in napovedi prognoze bolezni, smrtnosti in umrljivosti.⁶

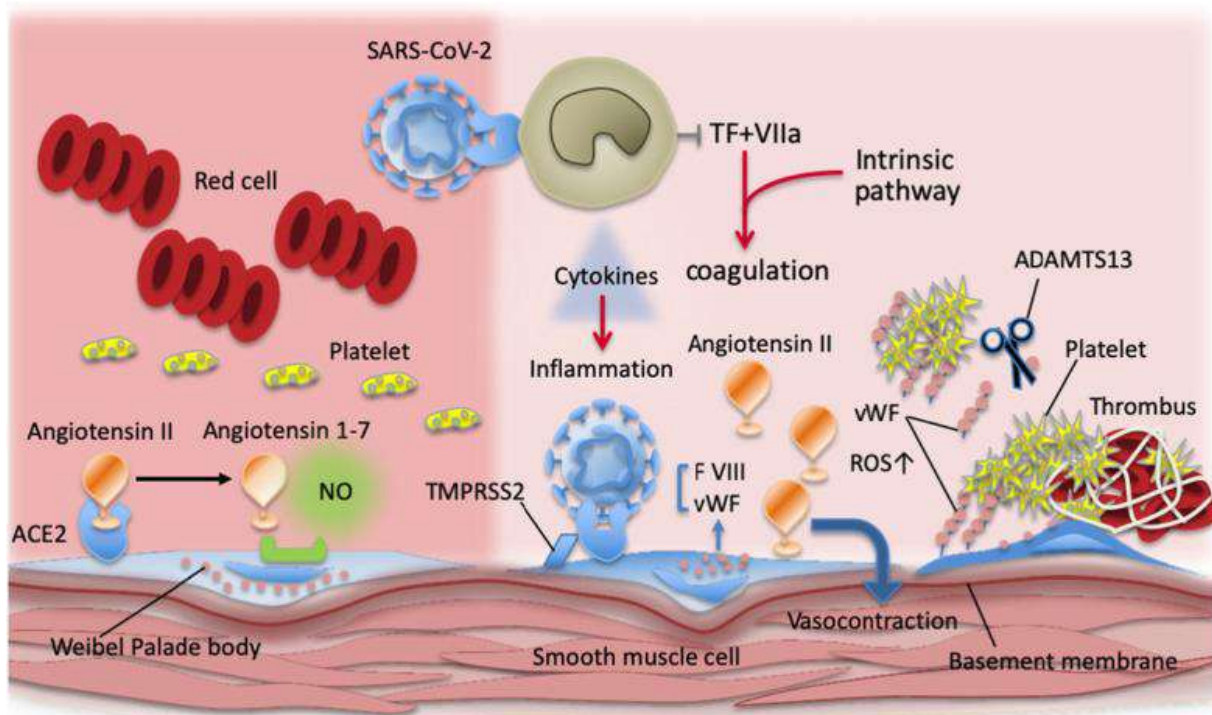
Patofiziologija s covidom-19 povezane koagulopatije je kompleksna in multifaktorska ter se še vedno raziskuje. Trombotski dogodki pri covidu-19 so povzročeni tako z neposredno virusno poškodbo endotelija kot tudi posredno prek aktivacije endotelija s citokini, ki se sproščajo ob vztrajajoči virusni okužbi.

Virus SARS-CoV-2 vstopa v celico z vezavo na receptor angiotenzinsko konvertazo-2 (ACE-2), ki je membranski protein z encimsko aktivnostjo. Ta mehanizem je specifičen za

koronaviruse. Angiotenzinska konvertaza-2 je v večji meri izražena v alveolarnih celicah pljuč in žilnih endotelnih celicah, tudi v kardiomiocitih in drugih telesnih celicah. Fiziološko sodeluje pri vzdrževanju normalnega delovanja in ohranjanju fizioloških lastnosti žilnega endotela. Ko SARS-CoV-2 prek ACE-2 vstopi v celico, povzroči njeno okvaro.^{3,4} Poškodba endotelnih celic vodi v izražanje subendotelijskega tkivnega faktorja in aktivacijo koagulacijske kaskade. V cirkulacijo se sprošča tudi von Willebrandov faktor (vWf), shranjen v Weibel-Paladejevih telescih endotelija. Vrednosti vWf so pri bolnikih s covid-19 izjemno povišane. Opisani procesi povzročajo mikrocirkulatorno disfunkcijo, koagulopatijo in trombotske dogodke. To poslabša oksigenacijo tkiv, lokalna hipoksija tkiva pa sklene pozitivno tromboinflamatorno zanko.^{3,4,7} Vstop virusa v endotelijske celice povzroča tudi masivno sproščanje tkivnega aktivatorja plazminogena (tPA) in s tem fibrinolizo, kar pojasnjuje visoke vrednosti D-dimera pri okuženih. Ob naraščanju resnosti okužbe prevlada prokoagulacija s povišanjem vrednosti inhibitorjev aktivatorja plazminogena-1 (PAI-1), ki zavre fibrinolizo, tvorba fibrinske mreže pa je pospešena.³ Po vstopu virusa v celico prek ACE-2 se zmanjša tudi samo izražanje tega encima na celični površini. Posledično narastejo vrednosti angiotenzina II, ki ga ACE-2 fiziološko sicer razgrajuje. To dodatno vodi v vazokonstrikcijo, zmanjšan lokalni pretok krvi, proinflammatoryno stanje ter oksidativni stres.

Poleg neposredne virusne okvare endotelija okužba s covidom-19 povzroča tudi citokinsko nevihto, ki vključuje izrazito povečane vrednosti številnih proinflammatorynih citokinov in kemokinov (ferritina, IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, TNF- α).⁶ Citokini povzročajo nenehno endotelno aktivacijo, ki prek različnih mehanizmov (sekrecija vWf iz Weibel-Paladejevih telesci, izražanje tkivnega faktorja, modulacija lokalnih procesov hemostaze ...) povzroča žilno vnetje, povečano žilno prepustnost in protrombotsko stanje.⁸

Sistemske vnetne odzive, hipoksija in spremembe v laboratorijskih testih koagulacije povečujejo incidenco venskih zapletov, kot so tromboflebitis, globoka venska tromboza (GVT) in pljučna embolija (PE). K njihovi pojavnosti pripomore tudi imobilizacija hospitaliziranih bolnikov, zlasti tistih v intenzivni enoti (IE).⁴ V hamburški študiji so maja 2020 avtopsije umrlih bolnikov, ki so bili okuženi s covidom-19, razkrile na novo odkrito GVT pri 58 % preiskovancev. Pri kar 33 % je bila prisotna PE kot neposreden vzrok smrti.⁹ Študije hospitaliziranih bolnikov, ki niso bili zdravljeni v IE, so dokazale prisotnost GVT in PE tudi pri bolnikih na ustrezni trombopofilaksi. V eni izmed francoskih kohortnih študij so bolnikom ob odpustu (ali prej v primeru ustreznega suma) z ustrežno slikovno diagnostiko kljub ustrezni trombopofilaksi v 22,5 % odkrili GVT in v 10 % PE.¹⁰



Slika 1. Nastanek tromba pri covidu-19. V fizioloških pogojih ACE-2 pretvarja angiotenzin II v angiotenzin 1–7. Ta spodbuja endotelne celice k tvorbi dušikovega oksida (NO), ki je pomemben vazodilatator in zaviralec agregacije trombocitov. Pri okužbi s covidom-19 se izražanje ACE-2 zmanjša. Posledično narastejo vrednosti angiotenzina II, kar vodi v vazokonstrikcijo in lokalno zmanjšan pretok krvi. V cirkulacijo se ob poškodbi endotelnih celic iz Weibel-Paladejevih teles sprošča vWf, ki spodbuja nastanek tromba. Poškodba endotelnih celic in citokinska nevihta povečata izražanje tkivnega faktorja in aktivacijo koagulacijske kaskade.³

IZKUŠNJE IZ KIRURŠKEGA CENTRA AVELANA

V Kirurškem centru Avelana večji obseg dela posvečamo diagnostiki in zdravljenju venskih obolenj. Naše delo je usmerjeno zlasti v odkrivanje in zdravljenje kronične venske bolezni (KVB) in kronične venske insuficience (KVI) spodnjih okončin. Letno opravimo okrog 3000 ambulantnih ultrazvočnih pregledov ven spodnjih udov. Večina bolnikov ne prihaja zaradi akutnih obolenj, srečujemo pa se tudi z bolniki z akutno in kronično vensko trombozo povrhnjih (tromboflebitis) in globokih (GVT) ven spodnjih okončin.

Retrospektivno smo analizirali in primerjali pojavnost venskih tromboz (tromboflebitis in GVT), ki smo jih obravnavali v obdobju enega leta pred epidemijo covid-19 (1. 3. 2019–1. 3. 2020) in v obdobju razglašene epidemije covid-19 (2. 3. 2020–2. 3. 2021). V obeh letih se skupno število ambulantno pregledanih bolnikov ni bistveno razlikovalo. V času epidemije

smo beležili občutno povišano število bolnikov z novo nastalimi venskimi zapleti. V letu pred epidemijo smo obravnavali 4 bolnike z na novo odkritim tromboflebitisom debelnih ven ali povrhnjih varic in 2 bolnika z akutno GVT proksimalno od nivoja kolenske vene (*vena poplitea*). Povprečna starost bolnikov je bila ob pregledu $62,5 \pm 9,5$ leta. V času epidemije pa je skupno število obravnavanih bolnikov z venskimi trombozami naraslo, in sicer smo v tem letu obravnavali 14 bolnikov z aktivnim tromboflebitisom in 6 bolnikov z GVT. Povprečna starost teh bolnikov je bila $58,8 \pm 7,7$ leta. Od tega je pri petih bolnikih (3 s tromboflebitisom in 2 s proksimalno GVT) do zapleta prišlo v času potrjene okužbe s covido-19 ali najkasneje v štirih tednih po preboleli okužbi, zato smo pojav pripisali zapletu covid-19. Dva bolnika sta bila zaradi covid-19 hospitalizirana na IE in pri obeh je do venskega zapleta prišlo v času njune hospitalizacije. Venske zaplete smo zdravili v skladu z uveljavljenimi smernicami antikoagulantne terapije.¹¹ Podatki o povečani incidenci so zgovorni, vendar statistične značilnosti ne moremo dokazati, ker nimamo podatkov za več zaporednih let in variabilnosti incidence. Glede na to, da naj bi bilo kar 40–45 % okužb s SARS-Cov-2 asimptomatskih, sklepamo, da je bilo še več pri nas obravnavanih venskih zapletov povezanih ravno s covidom-19.¹² Kliničnega suma na PE (še) nismo beležili. Obstaja možnost, da je bila prisotna subklinična PE, ki pa je zaradi odsotnosti simptomatike nismo odkrivali.

RAZPRAVA

Večina študij tromboemboličnih zapletov covid-19 je bila opravljena pri hospitaliziranih bolnikih.¹³ Naši podatki iz obdobja epidemije se nanašajo na dve skupini bolnikov: manjša skupina (2 bolnika) sta prebolevala covid-19 v bolnišnici, trombotski zaplet je bil že tam ugotovljen in zdravljen. Pri treh bolnikih, ki so bili potrjeno SARS-CoV-2 pozitivni, pa je bil trombotski zaplet odkrit pri nas, saj so okužbo covid-19 prebolevali doma. Pri 15 bolnikih infekcija s SARS-CoV-2 ni bila potrjena.

Samo na podlagi naših podatkov bi težko zanesljivo trdili, da je povečana incidenca trombotskih zapletov v času epidemije povezana z motnjo koagulabilnosti ob simptomatski ali asimptomatski okužbi s covidom-19. Z ozirom na v literaturi navedene mehanizme hiperkoagulabilnosti meniva, da povečano število trombotskih dogodkov v času epidemije ni naključno.¹⁴ Naši (sicer maloštevilni) podatki kažejo, da so tudi domnevno asimptomatski bolniki in tisti, ki prebolevajo lažjo obliko okužbe doma, zaradi omenjenih mehanizmov hiperkoagulabilnosti ogroženi za nastanek trombotskih žilnih zapletov. Pojavnost le-teh se

zaradi covida-19 povečuje, kar bi moralo v obzir vzeti tudi zdravstveno osebje, ki v stik z bolniki prihaja tako ali drugače prek ambulantnih pregledov.

LITERATURA

1. Biswas I, Khan GA. Coagulation Disorders in COVID-19: Role of Toll-like Receptors. *J Inflamm Res.* 2020; 13: 823–8.
2. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18 (9): 2103–9.
3. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care.* 2020; 24: 360.
4. Gómez-Mesa JE, Galindo-Coral S, Montes MC, Muñoz Martín AJ. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Curr Probl Cardiol.* 2021; 46 (3): 100742.
5. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18 (4): 844–7.
6. Kander T. Coagulation disorder in COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020; 7 (9): e630-e632.
7. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology.* 2021; 88 (1): 15–27.
8. Jin Y, Ji W, Yang H, Chen S, Zhang W, Duan G. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduct Target Ther.* 2020; 5 (1): 293.
9. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020; 173 (4): 268–77.
10. Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Boutoille D, Raffi F, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis.* 2020; 50 (1): 211–6.
11. Kozak M, Štalc M, Ježovnik M, Šabovič M, Mavri A, Žuran I, et al. Slovenska priporočila za odkrivanje in zdravljenje venske tromboze. *Zdrav Vestn.* 2016; 85: 443–57.
12. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review. *Ann Intern Med.* 2020; 173 (5): 362–7.
13. Mesas AE, Caverro-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Sarriá Cabrera MA, Maffei de Andrade S, Sequí-Dominguez I, et al. Predictors of in-hospital COVID-19 mortality: A comprehensive systematic review and meta-analysis exploring differences by age, sex and health conditions. *PLoS One.* 2020; 15 (11): e0241742.
14. Carli G, Nichele I, Ruggeri M, Barra S, Tosetto A. Deep vein thrombosis (DVT) occurring shortly after the second dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccine. *Intern Emerg Med.* 2021; 1–2.

ARTERIJE IN COVID-19

Barbara Krevel

Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana

POVZETEK

Koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (SARS-CoV-2) ne prizadene le dihalnega sistema, temveč lahko vključuje prizadetost številnih organskih sistemov. Še posebno pri bolnikih s težjim potekom okužbe pogosto opazamo trombotične zaplete, ki so v arterijskem sistemu bistveno redkejši kot v venskem. Trombotični zapleti so posledica kompleksnih mehanizmov, ki vodijo v razvoj hiperkoagulabilnega stanja; pojavljajo se lahko tako pri bolnikih z že znano žilno boleznijo oz. dejavniki tveganja za srčno-žilna obolenja kot tudi pri posameznikih brez predhodnih obolenj. Prizadenejo lahko enega ali več arterijskih povirij ter pomembno vplivajo na potek bolezni in tudi preživetje prizadetih bolnikov.

Ključne besede: SARS-CoV-2, arterije, koagulopatija, endotelijska disfunkcija, trombembolični zapleti

UVOD

Koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma (angl. *severe acute respiratory distress syndrome coronavirus 2*), ki povzroča koronavirusno bolezen 19 (covid-19), je sprva veljal za respiratorni virus, ki prednostno prizadene dihalni sistem. Kmalu pa se je pokazalo, da SARS-CoV-2 povzroča izredno heterogeno klinično sliko, ki lahko vključuje prizadetost srčno-žilnega sistema, gastrointestinalnega trakta in jeter, centralnega in perifernega živčevja, ledvic, kože, endokrinega sistema in oči.¹ Številni avtorji so že v prvih mesecih pandemije začeli opozarjati na pogostost trombemboličnih zapletov (predvsem venskih, redkeje arterijskih zapor) pri bolnikih s covidom-19. Tvrstne zaplete, ki so povezani s pomembno večjo umrljivostjo, so beležili pri skoraj tretjini bolnikov, zdravljenih v enotah intenzivne terapije, in to kljub kljub ustreznemu tromboprolaktičnemu zdravljenju.²

Razvoj koagulopatije kot posledica okužbe s SARS-CoV-2, ki vodi v razvoj trombotičnih zapletov tako na nivoju mikrocirkulacije (trombotična mikroangiopatija je pomemben mehanizem okvare pljuč v sklopu covid-19) kot tudi večjih žil, je zelo kompleksen. Okužba

sproži akutni vnetni odgovor, ki je lahko izjemno buren in vodi v spodbujanje sistema koagulacije prek aktivacije endotelnih celic, trombocitov in levkocitov ter izražanja tkivnega faktorja.³ SARS-CoV-2 v celice vstopa z vezavo na angiotenzin konvertirajoči encim 2 (angl. *angiotensin converting enzyme 2* - ACE2), membransko beljakovino, najizraziteje izraženo v alveolnih epitelnih celicah pljuč in enterocitih tankega črevesa, pa tudi srčnih miocitih in žilnih endotelnih celicah.^{4,5} Po zlitju virusne in celične membrane v gostiteljski celici pride do razmnoževanja virusne mRNA in tvorbe virusnih proteinov, ki omogočajo tvorbo virusnih delcev oz. virionov. Ti se nato izločijo iz gostiteljske celice in okužijo nove celice.⁶ ACE2 je ključna komponenta renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAS); izpad njegove aktivnosti vodi v kopičenje angiotenzina II in zmanjšanje koncentracije angiotenzina¹⁻⁷ ter posledično spodbujanje lokalne vazokonstrikcije in zmanjšanje tvorbe dušikovega oksida, povečanje trombogenosti in razvoja endoteljske disfunkcije.^{3,6} Dodatno k disfunkciji endotelija doprinese tudi neposredna okvara endotelnih celic, saj virusna replikacija vodi v apoptozo gostiteljske celice. Pomen prisotnosti antikardiolipinskih protiteles in znakov aktivacije komplementa pri nekaterih bolnikih s trombotičnimi zapleti v sklopu covid-19 za zdaj še ni opredeljen.

Raziskave kažejo, da so bolniki s prisotnimi dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni, kot so arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen in debelost (stanja, povezana z endotelno disfunkcijo), pa tudi bolniki z že izraženo srčno-žilno boleznijo, bolj ogroženi za težak potek covid-19, kar še dodatno poudarja pomen disfunkcije žilnega endotelija v poteku okužbe s SARS-CoV-2.⁷

COVID-19 IN AKUTNE ZAPORE PERIFERNIH ARTERIJ

Točna incidenca akutnih zapor perifernih arterij s posledično klinično sliko akutne ishemije okončine pri bolnikih s covidom-19 ni znana; glede na dostopne podatke jih beležimo pri < 1 % bolnikov.^{8,9} Pojavljajo se tako pri bolnikih s prisotnimi dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni oz. znano periferno arterijsko boleznijo (PAB) kot tudi pri mlajših bolnikih brez znane PAB ali dejavnikov tveganja ter celo pri bolnikih z ustreznim tromboprotivnim zdravljenjem.^{9,10} Pri nekaterih bolnikih opazamo sočasno pojavljanje zapor različnih telesnih arterij.¹⁰ V laboratorijskih izvidih običajno beležimo višjo raven D-dimera in sistemskih kazalnikov vnetja.^{9,10} Slikovna diagnostika pretežno pokaže sliko in situ tromboze, pri prizadetosti večjih arterij pa neredko ugotovimo tudi lokalno zadebeljeno arterijsko steno na

mestu zapore, kar kaže na pomen vnetnega dogajanja.¹¹ Zdravljenje akutnih tromboz perifernih arterij je lahko kirurško ali znotrajžilno; glede na to, da k pojavljanju zapor pomembno doprinese hiperkoagulabilno stanje, do razrešitve zapore pride v poštev tudi prehodno antikoagulacijsko zdravljenje.

COVID-19 IN AKUTNI KORONARNI DOGODKI

Po podatkih iz literature pri 8–28 % bolnikov s covidom-19 že zgodaj v poteku bolezni beležimo povišano raven troponina, ki je odraz okvare srčne mišice.¹² Ti bolniki imajo do 5-krat večje tveganje za težak potek bolezni s potrebo po mehanski ventilaciji, večje tveganje za pojav ventrikularnih motenj srčnega ritma ter tudi večjo umrljivost.¹² Povišana vrednost troponina je lahko posledica okvare miokarda in miokarditisa ali pa odraz akutne ishemije miokarda. Ta se pojavlja pri 7–17 % hospitaliziranih bolnikov s covidom-19 in preko 20 % bolnikov, zdravljenih v enotah intenzivne terapije.^{10,13} Tveganje za akutni koronarni dogodek je v prvih dneh okužbe veliko zaradi systemskega vnetnega odziva, ki lahko vodi v rupturo aterosklerotičnega plaka.^{10,13} V sklopu okužbe s covidom-19 je možna tudi ishemična okvara miokarda brez predhodne rupturo plaka oz. obstruktivne koronarne bolezni, in sicer kot posledica citokinskega viharja, hipoksične okvare, koronarnega spazma in endotelijske oz. žilne okvare.¹⁰ Klinična slika je včasih neznačilna; namesto prsne bolečine je lahko v ospredju predvsem dispneja oz. dihalna stiska. Pri bolnikih z miokardnim infarktom z dvigom ST-veznice (STEMI) se kot prednostna metoda zdravljenja priporoča skozikožni poseg.^{14,15} Pri bolnikih z neznačilno klinično sliko in brez značilnih sprememb v EKG ter s sumom na covid-19 je pred invazivno diagnostiko priporočljivo opraviti dodatne preiskave, npr. ehokardiogram in spremljanje EKG, saj morda pri nekaterih zadošča konservativno zdravljenje, ki je enako kot pri bolnikih brez okužbe s SARS-CoV-2.^{14,15} Pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih ukrepamo tako kot pri bolnikih s STEMI.^{14,15}

COVID-19 IN AKUTNI MOŽGANSKO-ŽILNI DOGODKI

Pojavnost akutnega ishemičnega možgansko-žilnega dogodka pri bolnikih s covidom-19 ocenjujejo na 0,9–2,7 %.¹⁶ Gre za resen nevrološki zaplet, ki je lahko – podobno kot zapore v drugih arterijskih povirjih – prvi znak okužbe s SARS-CoV-2.¹⁰ Pogosteje ga sicer opazamo po pojavu značilnih znakov okužbe s covidom-19, glede na podatke iz literature 10 ± 8 dni po pojavu simptomov.¹⁶ Akutne ishemične možganske kapi se večinoma pojavljajo pri starejših

bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni ali že izraženo žilno boleznijo ter s številnimi soobolenji, kot so npr. pljučna, jetrna ali ledvična bolezen, rakava obolenja, itd.¹⁰ Opisane pa so tudi pri mlajših bolnikih s covidom-19 ter pri bolnikih brez znanih dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni oz. brez znanih soobolenj.^{17,18} Glede na izsledke slikovnih preiskav gre v večini primerov za prizadetost večjih možganskih žil s posledično vsaj zmerno do hudo izraženo klinično sliko; neredko (pri okoli 15 % prizadetih bolnikov) gre za sočasno prizadetost večjih arterij v različnih povirjih.¹⁶ Pri zdravljenju so se avtorji večinoma odločali za akutno rekanalizacijsko zdravljenje (intravensko trombolizo ali znotrajžilno trombebektomijo) ter protitrombotično zdravljenje (antiagregacijsko ali antikoagulacijsko zdravljenje). Akutni možgansko-žilni dogodki pri bolnikih s covidom-19 so povezani z zelo veliko umrljivostjo (skoraj 40%) in tudi pomembno večjim tveganjem za hemoragične zaplete v smislu hemoragične transformacije.¹⁶

COVID-19 IN PRIZADETOST DRUGIH ARTERIJ

Pri bolnikih s covidom-19 prihaja tudi do akutnih zapor prsne in trebušne aorte s posledično eno- ali obojestransko ishemijo spodnjih okončin, oslabeledostjo ali senzoričnimi motnjami v spodnjih okončinah ali akutno periumbilikalno bolečino v trebuhu.¹⁰ V laboratorijskih izvidih poleg izrazito povišane ravni D-dimera beležimo višje vrednosti sistemskih kazalnikov vnetja. Redkeje se pri bolnikih s covidom-19 srečujemo z mezenterialno ishemijo, ki pa je povezana z veliko umrljivostjo.¹⁰ Pri obeh skupinah bolnikov pride v poštev uvedba antikoagulacijske terapije ter posvet z žilnim kirurgom in interventnim radiologom o možnostih in najustreznejšem načinu zdravljenja.

ZAKLJUČEK

Trombotični zapleti v sklopu covid-19 se v arterijskem sistemu sicer pojavljajo razmeroma redko, vendar pa pomembno vplivajo na potek in izvid bolezni. Zgodnja prepoznavna in hitro ukrepanje ključno vplivata na uspešnost zdravljenja in preživetje bolnikov.

LITERATURA

1. Gavriatopoulou M, Korompoki E, Fotiou D, et al. Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. *Clin Exp Med.* 2020;20(4):493-506. doi:10.1007/s10238-020-00648-x

2. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res.* 2020 Jul;191:148-150. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.041.
3. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res.* 2020 Dec;69(12):1181-1189. doi: 10.1007/s00011-020-014.
4. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
5. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004 Jun;203(2):631-7. doi: 10.1002/path.1570.
6. Del Turco S, Vianello A, Ragusa R, et al. COVID-19 and cardiovascular consequences: Is the endothelial dysfunction the hardest challenge? *Thromb Res.* 2020 Dec;196:143-151. doi: 10.1016/j.thromres.2020.08.039.
7. Nägele MP, Haubner B, Tanner FC, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis.* 2020 Dec;314:58-62. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014.
8. Rey J.R., Caro-Codón J., Poveda Pineda D. Arterial thrombotic complications in hospitalized patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 23] *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2020;S1885–5857(20) doi: 10.1016/j.rec.2020.05.008. 30205-X.
9. Ogawa M, Doo FX, Somwaru AS, et al. Peripheral arterial occlusion due to COVID-19: CT angiography findings of nine patients [published online ahead of print, 2020 Nov 14]. *Clin Imaging.* 2020;73:43-47. doi:10.1016/j.clinimag.2020.11.023.
10. Avila J, Long B, Holladay D, et al. Thrombotic complications of COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2021;39:213-218. doi:10.1016/j.ajem.2020.09.065
11. Indes JE, Koleilat I, Hatch AN, et al. Early experience with arterial thromboembolic complications in patients with COVID-19. *J Vasc Surg.* 2021;73(2):381-389.e1. doi:10.1016/j.jvs.2020.07.089
12. Liu PP, Blet A, Smyth D, et al. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation.* 2020 Jul 7;142(1):68-78. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549.
13. Long B, Brady WJ, Koyfman A, et al. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020;38(7):1504-1507. doi:10.1016/j.ajem.2020.04.048.
14. Welt F.G.P., Shah P.B., Aronow H.D. Catheterization laboratory considerations during the coronavirus (COVID-19) pandemic: from the ACC's interventional council and SCAI. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2372–2375.
15. Mahmud E., Dauerman H.L., Welt F.G. Management of acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic [published online ahead of print, 2020 Apr 21] *J Am Coll Cardiol.* 2020;S0735–1097(20) 35026-9.
16. Tan YK, Goh C, Leow AST, et al. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Oct;50(3):587-595. doi: 10.1007/s11239-020-02228-y.
17. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *New Engl J Med.* 2020;382(20):25. doi: 10.1056/nejmc2009787.
18. Viguier A, Delamarre L, Duplantier J, Olivot J-M, Bonneville F. Acute ischemic stroke complicating common carotid artery thrombosis during a severe COVID-19 infection. *J Neuroradiol.* 2020 doi: 10.1016/j.neurad.2020.04.003.

TROMBOZA ASCENDENTNE AORTE IN EMBOLIJA KORONARNE ARTERIJE PO NEDAVNI OKUŽBI S COVIDOM-19 – PRIKAZ PRIMERA

¹Urška Bačovnik Janša, ²Andreja Strmčnik

¹Oddelek za angiologijo, endokrinologijo in revmatologijo, Splošna bolnišnica Celje

²Kardiološki oddelek, Splošna bolnišnica Celje

POVZETEK

Bolniki s koronavirusno boleznijo 2019 (covid-19) imajo pogostejše venske in arterijske trombembolične zaplete. Čeprav je tromboza aorte redek pojav, se pri koagulopatiji, ki spremlja covid-19, pojavljajo tromboze tudi na neobičajnih mestih. V prispevku predstavljamo primer bolnika s trombozo ascendentne aorte in embolijo koronarne arterije kot poznim zapletom po preboleli lažji obliki covid-19.

Ključne besede: covid-19, koagulopatije, tromboza ascendentne aorte, miokardni infarkt

UVOD

Covid-19, ki ga povzroča novi koronavirus (SARS-CoV-2), se večinoma kaže z blagimi do zmernimi simptomi, podobnimi gripi, s povišano telesno temperaturo, suhim kašljem, z bolečinami v mišicah, občutkom težke sape in glavobolom. Lahko se razvije pljučnica, ki pri manjšem številu bolnikov vodi v sindrom akutnega oteženega dihanja (ARDS) in večorgansko odpoved.^{1,2}

Pri bolnikih s covidom-19 se pojavljajo koagulopatije in pogostejši trombemboličnimi zapleti. Glede na ugotovitve metaanalize 49 študij te zaplete kljub profilaktičnemu zdravljenju beležijo pri kar 17 % vseh hospitaliziranih bolnikov, 28 % vseh hospitaliziranih v intenzivnih enotah ter 7 % bolnikov na navadnem oddelku.³ Pri rutinskem presejanju je delež še višji (33 % nasproti 10 %).³ Arterijske tromboze in embolije so redkejše, vendar vedno pogosteje opisan zaplet, predvsem miokardni infarkt in ishemična možganska kap.^{5,6}

V nadaljevanju predstavljamo primer 45-letnega bolnika brez znanih dejavnikov tveganja za srčno-žilna obolenja, ki je en mesec po preboleli lažji obliki covid-19 utrpel neokluzivno trombozo ascendentne aorte in embolijo leve koronarne arterije s klinično sliko miokardnega infarkta.

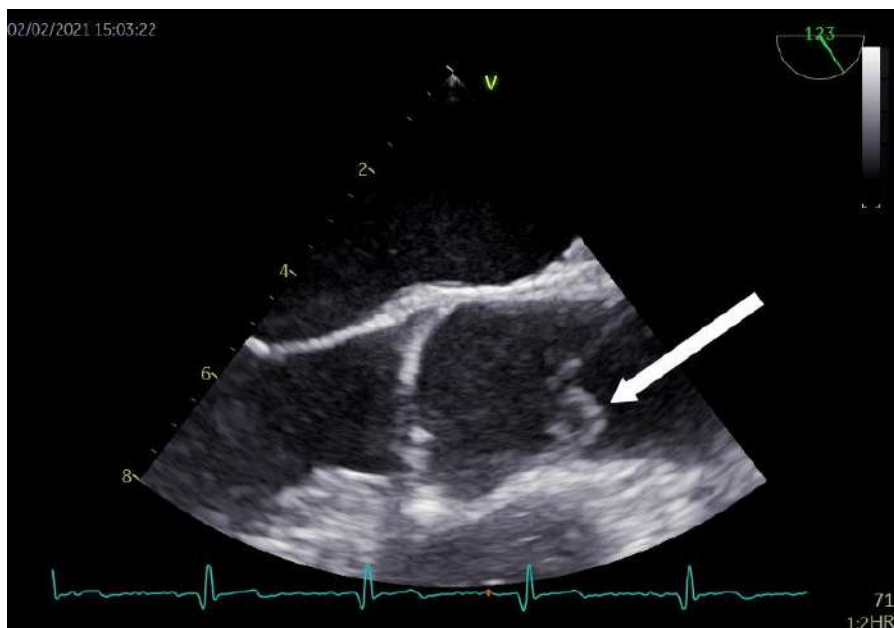
PRIKAZ PRIMERA

45-letnega bolnika so urgentno pripeljali v katetrski laboratorij UKC Maribor zaradi nenadne hude bolečine v prsnem košu, ki se je širila v obe zgornji okončini, in EKG-sprememb, značilnih za akutni koronarni dogodek. Izvedena je bila urgentna koronarografija, ki je pokazala svežo embolično okluzijo leve koronarne arterije v proksimalnem delu. Opravili so aspiracijo tromba, po kateri je bila žila normalno prehodna z dobrim pretokom. Na mestu embolije in tudi v vseh treh koronarnih arterijah ni bilo videti aterosklerotičnih sprememb. Žilna opornica ni bila vstavljena. V laboratorijskih izvidih je bila prisotna blaga levkocitoza ($14,6 \times 10^9/L$; normalno $4-10 \times 10^9/L$), normalni trombociti, CRP manj kot 3 (normalno 0 do 10 mg/L), blaga hepatopatija s povišanim gamaGT (1,85 mg/L; do 0,9 mg/L). Tudi vrednosti fibrinogena, protrombinskega, trombinskega in aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa so bile normalne. Vrednosti D-dimera niso bile določene. Vrednosti troponina so bile povišane in so dosegle najvišjo vrednost 24 ur po koronarografiji (34414 ng/L ; normalna vrednost do 14 ng/L), v nadaljevanju zdravljenja pa so pričakovano postopoma upadale. Skladno s smernicami zdravljenja akutnega koronarnega dogodka je bilo uvedeno dvotirno antiagregacijsko zdravljenje z acetilsalicilno kislino in prasugrelom. Bolnik je bil dan po posegu na nadaljnje zdravljenje premeščen v Splošno bolnišnico Celje.

Pred tem dogodkom je bil telesno dobro zmogljiv in ni imel kroničnih zdravstvenih težav. 45 dni pred tem je prebolel lažjo obliko covid-19. Dobil je visoko vročino, pojavile so se bolečine v mišicah in težko dihanje. Pri osebem zdravniku so s hitrim antigenskim testom potrdili okužbo z novim koronavirusom. Prizadetosti pljuč niso ugotavljali, vitalne funkcije so bile v mejah normale. Bolnik se je zdravil v domačem okolju. Težave so v nekaj dneh povsem izzvenele. Leta 2011 si je poškodoval desno koleno in ob imobilizaciji utrpel trombozo velike safenske vene s širjenjem v skupno femoralno veno. Po 6 mesecih terapije z varfarinom je bila doplersko potrjena popolna prehodnost omenjenih ven. Kasneje so mu veliko safensko veno odstranili. Bil je

nekadilec, s primerno telesno težo, redno telesno aktiven. Družinska anamneza glede srčnožilnih obolenj je bila negativna.

Bolnik je bil v nadaljevanju zdravljenja v bolnišnici Celje hemodinamsko stabilen. Krvni tlak in utrip sta bila normalna, motenj ritma med hospitalizacijo ni bilo. Zaradi na novo ugotovljene hiperholesterolemije je začel prejemati rosuvastatin 40 mg. Ultrazvok srca je bil v mejah normale. Ker je pred leti utrpel popoškodbeno trombozo, tokrat pa je šlo za embolični dogodek v koronarni arteriji, je bil postavljen sum na trombofilijo. Antikardiolipinska protitelesa in anti-beta 2 GPI ter lupusna protitelesa niso bila prisotna (lab. Revmatološka klinika UKC Ljubljana). Mutaciji v genu za protrombin in Faktor V Leiden sta bili izključeni. Druga manj specifična testiranja niso bila opravljena. Da bi diagnosticirali možne vzroke embolije, je bil pred odpustom opravljen tudi transezofagealni ultrazvok srca (TEE), s katerim je bil ugotovljeno manjše odprto ovalno okence. V ascendentni aorti v področju sinotubularnega stika za odcepiščem leve koronarne arterije pa je bila vidna približno 1 cm velika gibljiva hiperehogena pecljata tvorba, na vrhu katere sta bili pripeti še dve manjši zelo gibljivi (slika 1). Za natančno opredelitev je bila opravljena CT-angiografija (sliki 2a in 2b), s katero je bila potrjena neokluzivna tromboza v predelu ascendentne aorte s plavajočimi trombi. Drugje v aorti trombotičnih oz. aterosklerotičnih žilnih sprememb ni bilo. Glede na lego tromboze v bližini ustja koronarne arterije je bil to najverjetnejši vzrok za embolijo koronarne arterije. Ob ugotovljeni trombozi je bil prasugrel ukinjen, bolnik pa je dodatno prejel deljene terapevtske odmerke dalteparina.



Slika 1. Transezofagealni prikaz ascendentne aorte v vzdolžnem preseku s tromбом v področju sinotubularnega stika (puščica). DP-desni prekat



Slika 1 a in b. Prikaz ascendentne aorte z računalniško tomografsko angiografijo s tromбом v področju levega koronarnega sinusa (puščica). DP-desni prekat

Po opravljeni celotni diagnostiki jasnega vzroka za nastanek tromboze v ascendentni aorti nismo odkrili, zato lahko sklepamo, da gre za pozen zaplet nedavno prebolelega covid-19. Ker je od

prebolevanja okužbe s SARS-Cov-2 z blažjim potekom minilo že več kot en mesec, okužba pa je bila potrjena samo s hitrim antigenim testom, je bilo opravljeno še serološko testiranje, ki je okužbo še dodatno potrdilo (IgG: 1,3; pozitivno več kot 1,1). Po posvetu z angiologom iz UKC Ljubljana smo bolnika za morebitno kirurško zdravljenje predstavili na kardiokirurškem konziliju, kjer so priporočali nadaljnje medikamentozno zdravljenje do kontrolnega TEE, kirurško zdravljenje pa le ob njegovi neučinkovitosti. Na kontrolni TEE-preiskavi 5 dni kasneje prej opisanih gibljivih tvorbo v ascendentni aorti ni bilo več videti. Tudi kontrolni CT sedem dni po uvedeni antikoagulantni terapiji trombov ni pokazal. Zaradi dobrega odziva na terapijo brez kliničnih simptomov mikroembolij je bil bolnik po 13 dneh odpuščen domov. Bolnikova dokumentacija je bila predstavljena na antikoagulacijskem konziliju v UKC Ljubljana, kjer so potrdili zastavljeno terapijo in svetovali morebitno zdravljenje z varfarinom.

RAZPRAVA

Pri bolnikih s covidom-19 predstavljajo venske trombembolije pogost zaplet bolezni, vedno več je tudi podatkov o arterijskih trombembolijah, vključno s prizadetostjo aorte.^{3,5-8} Koagulopatija predstavlja verjetno enega izmed najpomembnejših patofizioloških mehanizmov, ki ključno vpliva na izid bolezni in ni povsem pojasnjen. Venska staza in porušena koagulacijska kaskada, pri kateri se zvišajo koncentracije faktorjev V, VII, VIII, X, von Willenbrandovega faktorja in ADAMTS13, zavrite fibrinolize in aktivacije trombocitov, so verjetni mehanizmi za nastanek tromboz.⁹⁻¹² Vnetje in tkivna hipoksija dodatno povzročata endotelno disfunkcijo in posledično trombozo predvsem malih in srednjih žil. Vezava na receptorje ACE-2 endotelnih celic in vstop virusa v celice je najverjetnejši mehanizem lokalne poškodbe žilne stene in posledične tvorbe strdka na predhodno zdravi žilni steni.^{13,14}

Vzroki za nastanek strdkov v aorti in drugih velikih arterijah so predhodne poškodbe žilne stene (ulcerirajoči plaki, tumorji), vnetja (vaskulitisi), spremenjen pretok (anevrizme) ali hiperkoagulabilnega stanja.¹⁵ Pri virusnih okužbah so neobičajen pojav. Tromboza aorte in velikih arterij s posledično embolijo tarčnih organov je vedno pogosteje opisan zaplet pri bolnikih s covidom-19, kjer je lahko prizadet katerikoli del aorte. Gibljivi trombi ascendentne aorte po preboleli okužbi s Sars-Cov-2, ki smo jih odkrili tudi pri našem bolniku, so bili po nam dostopnih podatkih do sedaj opisani le v štirih primerih.^{8,16-18} Vsem je bil skupen težji potek okužbe,

pridružena srčno-žilna obolenja in embolije v različne organe. Zdravljenje je bilo kirurško ali z zdravili. V dveh primerih so beležili smrtni izid.

Posebnost našega primera je, da gre za predhodno zdravega mlajšega moškega brez dejavnikov tveganja za srčno-žilna obolenja. Kljub lažji obliki covid-19 je prišlo do nastanka plavajočih trombov v ascendentni aorti tik ob ustju leve koronarne arterije, kar se je klinično izrazilo s povsem neobičajno sliko akutnega miokardnega infarkta zaradi embolije koronarne. V našem primeru je bila postavitev diagnoze tromboze aorte ključna za ustrezno zdravljenje in dober izid. Zdravljenje z nizkomolekularnim heparinom, ki je bilo uvedeno v skladu s slovenskimi priporočili, je bilo učinkovito.¹⁹

ZAKLJUČEK

Arterijski trombembolični dogodki so vedno pogosteje opisani kot pozen zaplet covid-19 in se lahko pojavijo tudi pri bolnikih po preboleli lažji obliki bolezni in brez jasnih dejavnikov tveganja. Neustrezna diagnoza in nepravilno zdravljenje imata lahko trajne posledice, tudi smrt.

Pri arterijski emboliji, ki etiološko ni pojasnjena, je pri okužbi z novim koronavirusom treba pomisliti tudi na hiperkoagulabilno stanje in aktivno iskati trombozo velikih arterij.

Vprašanje uvedbe preventivnega antikoagulacijskega zdravljenja pri bolnikih s covidom-19, ki prebolevajo lažjo obliko okužbe in so v preteklosti že preboleli trombotični zaplet, ostaja odprto in predmet nadaljnjih raziskav.

LITERATURA

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: 497–506.
2. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020; 323: 2052–9.
3. Jimenez D, Garcia-Sanchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2021; 159 (3): 1182–96.
4. Klok FA, Kruij M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020; 191: 145–7.

5. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E et al.. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020;75: 2950–2973.
6. Klok FA, Kruip M, Van Der Meer N, Arbous MS, Gommers D, Kant KM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID19. *Thrombosis Research* 2020;191:145–147.
7. de Carranza M, Salazar DE, Troya J, Alcázar R, Peña C, Aragón E, et al. Aortic thrombus in patients with severe COVID-19: review of three cases. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(1):237-242
8. Buikema JW, Asselbergs FW, Tekstra J. COVID-19 related thrombi in ascending and descending thoracic aorta with peripheral embolization: a case report. *European Heart journal. Case Reports*. 2021;5(2):ytaa525.
9. Stefely JA, Christensen BB, Gogakos T, Cone Sullivan JK, Montgomery GG, Barranco JP and Van Cott EM. Marked factor V activity elevation in severe COVID-19 is associated with venous thromboembolism. *Am J Hematol*. 2020;95:1522-1530.
10. Mancini I, Baronciani L, Artoni A, Colpani P, Biganzoli M, Cozzi G, et al. The ADAMTS13-von Willebrand factor axis in COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2021 ;19(2):513-521.
11. Loo J, Spittle DA and Newnham M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. *Thorax*. 2021;0:1-10.
12. Talasaz AH, Sadeghipour P, Kakavand H, Aghakouchakzadeh M, Kordzadeh-Kermani E, Van Tassel B, et al. Antithrombotic Therapy in COVID-19: Systematic Summary of Ongoing or Completed Randomized Trials. medRxiv preprint. 2021:doi.org/10.1101/2021.01.04.21249227.
13. V. Kumar, Understanding the complexities of SARS-CoV2 infection and its immunology: A road to immune-based therapeutics, *International Immunopharmacology*, Volume 88, 2020, 106980, ISSN 1567-5769, <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106980>.
14. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, Chang CH, Zhang H, Bahel P, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*. 2020;7:575-582.
15. Fayad Z.Y. Semaan E. Fahoum B. Briggs M. Tortolani A. D’Ayala M. Aortic mural thrombus in the normal or minimally atherosclerotic aorta. *Ann Vasc Surg*. 2013; 27: 282-290
16. Schmidt P, Vasquez J, Gagliano B, Moore AJ, Roberts CS. Ascending aortic thrombus with multiple emboli associated with COVID-19. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2020 Nov 10;34(1):178-179.
17. Rodrigues, CMB, Pala JS, Melro LMG, Baraldi MP, Sardenberg RAS. *Vascular disease management* 2021;18(2):247-250.
18. Mukherjee, A., Ghosh, R., & Furment, M. M. Case Report: COVID-19 Associated Renal Infarction and Ascending Aortic Thrombosis, *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2021;103: 1989-1992.
19. Vene N, Mavri A, Kozak M, Vižintin-Cuderman T, Tratar G, Miklič M. Koagulopatija pri bolnikih z infekcijo COVID-19 in priporočila za preprečevanje tromboemboličnih zapletov. <https://www.zdravniskazbornica.si/docs/default-source/koronavirus/2020-d...>

ZDRAVLJENJE KRVAVITEV OB COVIDU-19

Jernej Lučev, Aleš Slanič, Silva Breznik

Oddelek za radiologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

POVZETEK

Decembra 2019 so se na Kitajskem pojavila prva poročila o primerih pljučnic, povzročenih z novim betakoronavirusom SARS-CoV-2. Bolezen, ki jo virus povzroča, so poimenovali covid-19. Covid-19 v prvi vrsti povzroča respiratorne simptome, ki segajo od blagih respiratornih simptomov in pljučnice do sindroma akutne respiratorne stiske (ARDS), znana pa je tudi široka paleta zunajpljučnih težav.

Predstavljamo primer spontanega mišičnega hematoma pri bolnici, okuženi s SARS-CoV-2. Bolnica je bila med hospitalizacijo zdravljena s terapevtskimi odmerki nizkomolekularnega heparina (LMWH). Med hospitalizacijo so pri bolnici opazili rdečino na levi strani sprednje trebušne stene, laboratorijske preiskave pa so pokazale znaten padec hemoglobina. Opravili smo znotrajžilno embolizacijo krvavitve. Znano je, da imajo bolniki, okuženi s SARS-CoV-2, motnje koagulacije. Gre predvsem za hiperkoagulabilna stanja, ki vodijo v pljučno embolijo in druge tromboembolične dogodke. Posledično so ti bolniki zdravljeni s terapevtskimi odmerki LMWH, kar pri nekaterih vodi v spontane krvavitve. Predstavljeni primeri in primeri iz objavljene literature kažejo, da je pri bolnikih, okuženih s SARS-CoV-2, potrebno aktivno spremljanje glede možnosti spontanih krvavitvev.

Ključne besede: covid-19, spontane krvavitve, znotrajžilno zdravljenje, embolizacija

UVOD

Decembra 2019 so v mestu Vuhan na Kitajskem poročali o prvih primerih pljučnic neznane etiologije. Povzročitelj te bolezni je betakoronavirus SARS-CoV-2, ki se širi s prenosom med ljudmi.^{1,2} Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) je koronavirusno bolezen uradno imenovala covid-19 in leta 2020 razglasila pandemijo.

Razpon kliničnih manifestacij okužbe s SARS-CoV-2 je širok in sega od vročine, utrujenosti, mialgije, kašlja in dispneje, do pljučnice in celo sindroma akutne dihalne stiske (ARDS).

Pogosti so tudi zunajpljučni simptomi, kot so težave s prebavili (driska, slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu), prizadetost srčnožilnega sistema (aritmije, prizadetost miokarda) in prizadetost ledvic (akutna ledvična odpoved).³

Velik problem pri bolnikih s covidom-19 pa predstavlja tudi žilna prizadetost. V objavljeni literaturi se vse bolj nakazuje vloga disfunkcije endotelija v kombinaciji z nereguliranim vnetjem in hiperkoagulabilnim stanjem.⁴

Predstavljamo primer starejše bolnice z okužbo s SARS-CoV-2, ki je bila zdravljena s terapevtskimi odmerki nizkomolekularnega heparina (LMWH) in pri kateri je prišlo do spontane krvavitve v trebušno steno.

SPONTANE KRVAVITVE PRI COVIDU-19

Pri bolnikih s covidom-19 prihaja do hiperkoagulabilnega stanja. Z namenom, da bi zmanjšali tveganje za vensko tromboembolijo, je antikoagulantno zdravljenje z LMWH postalo del standardne terapije pri hospitaliziranih bolnikih, okuženih s covidom-19.⁵ Uporaba LMWH pa poveča tveganje za spontano krvavitev, zlasti pri starejših bolnikih s komorbiditetami.⁶

Čeprav trombotični dogodki predstavljajo najpogostejši zaplet motenj koagulacije, pa nekateri dejavniki, kot so trombocitopenija, hiperfibrinolitično stanje, intrinzična poraba koagulacijskih faktorjev in seveda aplikacija antikoagulantov, vodijo v povečanje tveganje za krvavitve.^{7,8}

Spontani hematomi mehkih tkiv je dobro znan in potencialno življenje ogrožajoč zaplet antikoagulacijske terapije. Kadar konservativni ukrepi niso zadostni, predstavlja znotrajžilno zdravljenje primarno terapevtsko metodo zdravljenja krvavitve.⁶

Embolizacija krvavitve pri bolnikih s covidom-19 je relativno zahtevna iz dveh razlogov. Prvi je, da gre po navadi za starejše bolnike z več sočasnimi boleznimi, drugi pa, da je heparin nujen za terapijo, z namenom zmanjševanja verjetnosti pojava življenjsko nevarnih zapletov.⁶ Za potrebe uspešne embolizacije krvavitve je tako potrebno zmanjšanje odmerka heparina oz. njegova zamenjava, ki pa mora biti prilagojena splošnemu kliničnemu statusu bolnika.⁶

PRIKAZ PRIMERA

Predstavljamo primer 64-letne bolnice, ki je obolela za covidom-19. Bolnica se je zdravila za sarkoidozo, dilatativno kardiomiopatijo, kronično atrijsko fibrilacijo, arterijsko hipertenzijo in sladkorno boleznijo tipa 2. Pred hospitalizacijo je bila na terapiji z direktnimi antikoagulanti (rivaroksaban). Bolnico so hospitalizirali zaradi hujšega poteka pljučnice covid-19. Tekom hospitalizacije so bolnici ukinili terapijo z rivaroksabanom in uvedli nadomestno terapijo z LMWH.

Četrty dan hospitalizacije so pri bolnici opazili rdečino levo na trebuhu in padeč vrednosti hemoglobina iz 114 g/L na 79 g/L.

Postavljen je bil sum na krvavitev in opravljena je bila CTA-preiskava, ki je pokazala hematoma in aktivni ekstravazat iz povirja leve arterije epigastrike inferior (sliki 1 in 2).



Slika 1. CT-angiografija, arterijska faza. Hematom sprednje trebušne stene levo z aktivnim ekstravazatom (puščica).



Slika 2. CT-angiografija, pozna faza. Hematom sprednje trebušne stene levo z aktivnim ekstravazatom (puščica).

Opravljena je bila embolizacija krvavitve. Odločili smo se za kontralateralni pristop. Pod UZ-kontrolo smo s Seldingerjevo tehniko retrogradno punkturali desno skupno femoralno arterijo in uvedli 6 Fr žilno uvajalo dolžine 45 cm.

Selektivno smo kateterizirali levo zunanjo iliakalno arterijo in opravili angiografijo, ki je pokazala področje, kjer se z veliko verjetnostjo nahaja aktivni ekstravazat iz povirja leve arterije epigastrije inferior (slika 3).



Slika 3. Superselektivna angiografija leve arterije epigastrike inferior z nakazanim področjem krvavitve (puščica).

Z mikrokatetrom (Progreat, 2,4 Fr) smo nato superselektivno kateterizirali suspektne veje in jih embolizirali, najprej z resorbilno embolizacijsko peno (Gelfoam), nato pa še s spiralami dimenzij 3 mm in 4 mm (Concerto). Kontrolna angiografija je pokazala stazo emboliziranih vej (slika 4) in komunikacijo med levo arterijo epigastriko inferior in levo arterijo cirkumflekso ilii lateralis (slika 5).



Slika 4. Kontrolna angiografija povirja leve arterije iliake eksterne s stazo v embolizirani levi arteriji epigastriki inferior (puščica).



Slika 5. Kontrolna angiografija povirja leve arterije iliake eksterne s prikazom komunikacije med levo arterijo epigastriko inferior in levo arterijo cirkumflekso ilii lateralis in retrogradno polnjenje arterije epigastrike interne distalno od mesta embolizacije (puščice).

Sledila je superselektivna kateterizacija leve arterije cirkumflekse ilii lateralis (slika 6) in embolizacija z resorbilno embolizacijsko peno in s spiralami dimenzij 2 mm.



Slika 6. Superselektivna angiografija leve arterije cirkumflekse ilii lateralis pred embolizacijo.

Kontrolna angiografija je pokazala odsotnost jasnega ekstravazata (slika 7), zato smo poseg zaključili.



Slika 7. Kontrolna angiografija leve arterije iliake eksterne s prikazom staze v embolizirani levi arteriji epigastriki inferior in levi arteriji cirkumfleksi ilii lateralis ter odsotnost aktivnega ekstravazata.

Hemostaza vbodnega mesta je bila kompresijska.

Kontrolna CT-preiskava, ki je bila pri bolnici opravljena 6. dan hospitalizacije, je pokazala odsotnost aktivnega ekstravazata in delno resorbiran hematoma trebušne stene (sliki 8 in 9).



Slika 8. Kontrolna CT-angiografija, arterijska faza. Stanje po embolizaciji s prikazom embolizacijskih spiral (puščica).



Slika 9. Kontrolna CT-angiografija, pozna faza. Stanje po embolizaciji s prikazom embolizacijskih spiral (puščica).

RAZPRAVA

V objavljeni literaturi poročajo o več primerih žilnih zapletov pri bolnikih, okuženih s SARS-CoV-2. Večina zapletov je povezana s hiperkoagulabilnimi stanji.³

Melissano s sod. je poročal o večjem številu primerov, hospitaliziranih zaradi pljučnice, povzročene s SARS-CoV-2, pri katerih je prišlo do zapletov v smislu ishemije spodnjih in

zgornjih okončin. Opisovali so tudi povečano pojavnost globokih venskih tromboz med obolelimi bolniki. Večina bolnikov je prejela antitrombotično zaščito.⁴

Llitjos in sod. so v retrospektivni študiji, ki so jo izvedli v dveh francoskih enotah za intenzivno terapijo, ugotovili visoko stopnjo pojavnosti venske tromboembolije pri antikoaguliranih bolnikih z ARDS, povezanim s covid-19.⁹

Gattinoni in sod. so opazili neskladje med dobro ohranjeno pljučno complianco in resnostjo hipoksemije pri bolnikih s pljučnico covid-19. Možna razlaga, da se pri pljučnicah covid-19 razvije tako huda hipoksemija pri ohranjeni complianci pljuč, bi lahko bila, da pri bolnikih s pljučnico covid-19 pride do izgube regulacije perfuzije pljuč in s hipoksemijo povezane vazokonstrikcije.¹⁰ Nedavno objavljene raziskave nakazujejo, da bi lahko bila ta netipična predstavitev ARDS povezana z mikrovaskularno poškodbo in trombozo drobnih žil.¹¹ V primerjavi z naraščajočo pozornostjo, ki je namenjena hiperkoagulabilnosti, povezani s covidom-19, je poročil o spontanah krvavitvah pri bolnikih z okužbo s SARS-CoV-2 relativno malo. Spontani mišični hematomi so pogosti pri starejših bolnikih, ki so zdravljeni z LMWH, zato je pri bolnikih, okuženih z covidom-19, potrebno aktivno spremljanje zapletov povezanih z aktivno krvavitvijo.¹²⁻¹⁵

Guotao in sod. so opisali primer 83-letnega moškega z okužbo s SARS-CoV-2 s hematohezijo, pri katerem pa s kolonoskopijo in CT-angiografijo niso ugotovili aktivnega ekstravazata in mesta krvavitve.¹⁶ Zulfiqar in sod. so opisali primer 65-letne ženske s covidom-19 z imunsko trombocitopenično purpuro in s subarahnoidno mikrokrvavitvijo.¹⁷ Sharifi-Razavi in sod. so poročali o primeru 79-letnega moškega s covidom-19, z anamnezo vročine in kašlja ter akutno izgubo zavesti. CT možganov je razkril intracerebralno krvavitev. Bolnik je bil normotenziven in ni bil na antikoagulantni terapiji.¹⁸ Conti in sod. so poročali o dveh primerih spontanah hematomov v mišici ileopsoas pri hospitaliziranih bolnikih zaradi obojestranske intersticijske pljučnice, povezane s SARS-CoV-2. Šlo je za 76-letnega moškega in 72-letno žensko. Oba bolnika sta prejela LMWH. Bolnik je prejel profilaktični odmerek nizkomolekularnega heparina, bolnica pa zaradi globoke venske tromboze terapevtski odmerek. Preiskave koagulacije so pri obeh bolnikih pokazale normalne PLT, PT in PTT. Pri obeh opisanih primerih so izvedli znotrajžilno embolizacijo spodnje epigastrične arterije.¹⁹ Mattioli in sod. so objavil primer spontanega hematoma na vratu in zgornjem delu prsnega koša pri 84-letnem bolniku, ki je prejel profilaktični odmerek LMWH.²⁰

Iz objavljene literature je videti, da je konservativno zdravljenje krvavitev pri bolnikih s covidom-19 skoraj pri vseh poskusih neuspešno in da je potrebno znotrajžilno zdravljenje. Selektivno embolizacijo je treba izvesti tudi v primeru, ko ni vidnega jasnega aktivnega ekstravazata. Priporočljivo je tudi, da se zaradi porušene koagulacije opravi kombinirana embolizacija spiral in dodatnega embolizacijskega sredstva (npr. Gelfoam, lepilo ...).⁶

ZAKLJUČEK

Novi podatki potrjujejo široko paleto zapletov pri covidu-19. Zdi se, da žilni zapleti pri covidu-19 niso povezani le s hiperkoagulabilnostjo, ampak tudi s krvavitvami. Smiselna bi bila previdnost in aktiven nadzor morebitnih hemoragičnih zapletov pri bolnikih z okužbo s SARS-CoV-2, zlasti pri tistih, ki se zdravijo z LMWH in imajo večje tveganje za krvavitve.

LITERATURA

1. Chan JF, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 514–23.
2. Li Q, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020; 382 (13): 1199–207.
3. Rogani, S., Calsolaro, V., Franchi, R. *et al.* Spontaneous muscle hematoma in older patients with COVID-19: two case reports and literature review. *BMC Geriatr* 20, 539 (2020).
4. Melissano G, et al. Pattern of vascular disease in Lombardy, Italy, during the first month of the COVID-19 outbreak. *J Vasc Surg*. 2020; 72 (1): 4–5.
5. Lucatelli, P., Rocco, B., Nardis, P.G. *et al.* Bleeding in COVID Patients: What We Have Understood So Far. *Cardiovasc Intervent Radiol* (2021).
6. Hippensteel JA, LaRiviere WB, Colbert JF, Langou t-Astri CJ, Schmidt EP. Heparin as a therapy for COVID-19: Current evidence and future possibilities. *Am J Physiol—Lung Cell Mol Physiol*. 2020; 319 (2): 211–7.
7. Dohan A, Darnige L, Sapoval M, Pellerin O. Spontaneous soft tissue hematomas. *Diagn Interv Imaging*. 2015; 96 (7–8): 789–96.
8. Lucatelli P, De Rubeis G, Citone M, et al. Heparin-related major bleeding in Covid-19-Positive patient: perspective from the outbreak. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2020; 43 (8): 1216–7.
9. Llitjos JF, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020; 18 (7): 1743–6.
10. Gattinoni L, et al. COVID-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201 (10): 1299–300.
11. Magro C, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res*. 2020; 220: 1–13.
12. Di Ascenzo L, et al. Major rectus abdominis hematoma complicating low molecular weight heparin therapy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008; 9 (7): 758–9.
13. Manckoundia P, et al. [Muscle hematoma in the very elderly receiving low-molecular-weight heparins]. *Presse Med*. 2000; 29 (13): 702.

14. Nourbakhsh E, Anvari R, Nugent K. Abdominal wall hematomas associated with low-molecular-weight heparins: an important complication in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59 (8): 1543–5.
15. Dorgalaleh A. Bleeding and bleeding risk in COVID-19. *Semin Thromb Hemost.* 2020; 46 (7): 815–8.
16. Guotao L, et al. SARS-CoV-2 infection presenting with hematochezia. *Med Mal Infect.* 2020; 50 (3): 293–6.
17. Zulfiqar AA, et al. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382 (18): e43.
18. Sharifi-Razavi A, Karimi N, Rouhani N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? *New Microbes New Infect.* 2020; 35: 100669.
19. Conti CB, et al. Bleeding in COVID-19 severe pneumonia: the other side of abnormal coagulation pattern? *Eur J Intern Med.* 2020; 77: 147–9.
20. Mattioli M, et al. Atypical spontaneous hematomas in a patient with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Semin Thromb Hemost.* 2020; 46 (7): 856–8.

TUDI SRČNI ZASTOJ JE LAHKO PRVI ZNAK OKUŽBE S SARS-COV-2: KLINIČNI PRIMER

Maša Jelinčič Rušt

Kardiološki oddelek, SB dr. Franca Derganca

UVOD

Po začetni okužbi v Vuhanu se je SARS-CoV-2 hitro razširil po svetu. Pandemija virusa SARS-CoV-2 je postala globalni zdravstveni problem. Kljub velikemu napredku v razumevanju mehanizmov bolezni in zdravljenju okuženih bolnikov se predvsem pri bolnikih s težjo klinično sliko še vedno srečujemo s številnimi neodgovorjenimi vprašanji. Okužba s SARS-CoV-2 je pogosto asimptomatska, neredko pa vodi do burnih imunskih reakcij in multiorganske odpovedi. Bolniki z okužbo s SARS-CoV-2 imajo večje tveganje za pojav venskih trombembolizmov. V sestavku bomo predstavili primer 80-letnega bolnika s sekundarnim srčnim zastojem zaradi masivne pljučne embolije in sočasno okužbo s SARS-CoV-2.

PRIKAZ PRIMERA

80-letni gospod je bil pripeljan na intenzivno prvo pomoč (IPP) v spremstvu urgentne ekipe zaradi izgube zavesti. Ob prihodu je bil hipoton, tahikarden, zaradi dihalne odpovedi je potreboval intubacijo. V EKG smo beležili atrijsko fibrilacijo s tahikardnim odgovorom, zaradi česar je prejel antiaritmik, po katerem pa je prišlo do srčnega zastoja ob prisotnosti električne aktivnosti (PEA). Po 12 minutah temeljnih in dodatnih postopkov oživljanja se je povrnil spontan krvni obtok. Zaradi hipotonije je nato bolnik potreboval zdravljenje z vazopresorjem. Po stabilizaciji je bila opravljena CT-angiografija pljučnih arterij, ki je pokazala masivno pljučno embolijo. Bolnik je prejel trombolitično zdravljenje, nato pa je bil za nadaljevanje zdravljenja sprejet v intenzivno enoto, kjer so s hitrim PCR-testom potrdili okužbo s SARS-CoV-2. Premeščen je bil v intenzivno enoto za bolnike s covidom, kjer so mu uvedli standardni heparin. Po treh dneh mehanične ventilacije je bil gospod ekstubiran, smiselno se je zbudil. Namesto standardnega so mu uvedli nizkomolekularni heparin, ob premestitvi na navaden oddelek za bolnike s covidom pa peroralno antikoagulantno

zdravljenje z dabigatranom. Prehodno je imel težave z delirijem, prebolel je tudi okužbo spodnjih sečil. Ob odpustu je bil zmožen narediti le par korakov, zato je bil premeščen v specializiran rehabilitacijski center.

RAZPRAVA

Po pregledu podatkov iz švedskega registra za kardiopulmonalno oživljanje je bilo pri srčnih zastojih izven bolnišnice v času pandemije približno 10 % bolnikov okuženih s SARS-CoV-2. Pri bolnikih, okuženih s SARS-CoV-2, ki so srčni zastoj doživeli v bolnišnici, pa je bil delež nekoliko večji, in sicer dobrih 16 %. Preživetje pri bolnikih, okuženih s SARS-CoV-2, ki so doživeli srčni zastoj v bolnišnici, je bilo izredno majhno. Kar 60,5 % bolnikov je umrlo v 24 urah po zastoj, preračunano 30-dnevno preživetje po srčnem zastoj v bolnišnici pa je bilo le 23,1 %. Takojšnje ukrepanje in hitra prepoznava možnega vzroka srčnega zastoja lahko pomembno doprineseta k izboljšanju preživetja bolnikov.

ZAKLJUČEK

Prikazali smo primer bolnika s sekundarnim srčnim zastojem zaradi masivne pljučne embolije ob sočasni okužbi s SARS-CoV-2, ki je bila najverjetnejši sprožitelj tromboemboličnega dogodka. Bolnik je prejel sistemsko trombolitično zdravljenje, ob katerem ni bilo pomembnejših zapletov. Po prehodnem zdravljenju s heparinom (sprva s standardnim, pozneje z nizkomolekularnim) smo se odločili za uvedbo peroalnega antikoagulacijskega zdravljenja. Glede na to, da imamo na voljo le malo podatkov o morebitnih poznih zapletih antikoagulacijskega zdravljenja po tromboemboličnih dogodkih v sklopu okužbe SARS-CoV-2 in glede na dostopen antitod idacurizumab, smo se odločili za uvedbo dabigatrana. Gospod bo glede na masivno pljučno embolijo namreč potreboval dolgotrajno antikoagulantno zdravljenje.

LITERATURA

1. Vene N et. al. Koagulopatija pri bolnikih z infekcijo Covid 19 in priporočila za preprečevanje tromboemboličnih zapletov
2. Vadakul P, Sharma DS, Vincent P. BMJ Case Rep 2020; 13: e238168
3. Hedge S, Yesodharan G et al, Massive pulmonary embolism complicating coronavirus disease 2019 pneumonia :A case report; Case reports in critical care, volume 2020, article ID 8875330

4. Pedram S et al; Cardiac arrest in Covid 19: characteristics and outcome od in and out hospital cardiac arrest. A report from Sweidsh Registry for Cardiopulmonal Resuscitation; EHJ (2021) 00; 1-13
5. Amarilys Alarcon-Calderon Diego et al, Massice pulmonary embolism treated with thrombolysis in Covid 19: A case series; Chest annual meeting, Pulomnary Vascular disease posters

VPLIV EPIDEMIJE COVIDA-19 NA OSKRBO BOLNIKOV S KRITIČNO ISHEMIJO UDOV V SPLOŠNI BOLNIŠNICI “DR. FRANCA DERGANCA” NOVA GORICA

Gabrijel Fišer, Matija Šatej

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

POVZETEK

Kritična ishemija uda je stanje nezadostne prekrvljenosti uda, ki se kaže z bolečino v mirovanju, ishemičnimi razjedami in gangreno. Nezdravljena v velikem odstotku vodi v nepovratno okvaro uda s posledično amputacijo. V prispevku smo obravnavali vpliv epidemije covid-19 na odkrivanje in zdravljenje bolnikov s kritično ishemijo udov.

Ključne besede: covid-19, periferna arterijska bolezen, kritična ishemija uda, velika amputacija uda

UVOD

Zdravljenje bolnikov s covidom-19 je pomembno obremenilo zdravstveni sistem, pri čemer je zaradi prerazporejanja omejenih zdravstvenih kapacitet prišlo do zmanjšanja oskrbe drugih (nekovidnih) bolnikov. Zaradi zmanjšane dostopa do zdravstvene oskrbe smo pričakovali povečanje števila zapletov in slabših izhodov zdravljenja pri bolj ogroženih bolnikih. Med bolniki s periferno arterijsko boleznijo (PAB) so najbolj ogroženi tisti s kritično ishemijo uda.

Kritična ishemija uda (KIU) je klinični sindrom, ki ga označuje prisotnost PAB v kombinaciji z bolečino v mirovanju, gangreno ali ulceracijo. KIU je povezana z amputacijami, povečano smrtnostjo in slabšo kakovostjo življenja. Zdravljenje KIU je lahko konservativno (zdravljenje z antitrombotičnimi zdravili in statini, ureditev protibolečinske terapije in zdravljenje pridruženih kroničnih bolezni) ali invazivno (znotrajžilno ali kirurško – z revaskularizacijo ali z amputacijo uda). Po 12 mesecih 22 % bolnikov s KIU potrebuje veliko

amputacijo uda, od teh jih 44 % v enem letu umre. Ohranitev uda povečuje kakovost življenja bolnikov.¹⁻⁴

Ameriško kirurško združenje (*American College of Surgeons*, ACS) je izdalo priporočila za triažiranje kirurških bolnikov v obdobju epidemije covid-19.⁵ Priporočila so bila predstavljena tudi v slovenskem prostoru.

Predlagane so bile štiri triažne kategorije izvajanja posegov glede na njihovo nujnost:

- kategorija 1: odložitev kirurškega posega (npr. operativno zdravljenje asimptomatske karotidne stenoze, krčnih žil),
- kategorija 2a: premislek o odložitvi posega pri bolnikih, kjer zaradi odložitve ni pričakovati resnih zapletov (npr. operativno zdravljenje asimptomatske periferne anevrizme),
- kategorija 2b: odložitev posega, če je to le mogoče (npr. operativno zdravljenje KIU, kronične mezenterijske ishemije),
- kategorija 3: takojšnja obravnava brez odložitve (npr. operativno zdravljenje razpoka anevrizme abdominalne aorte).

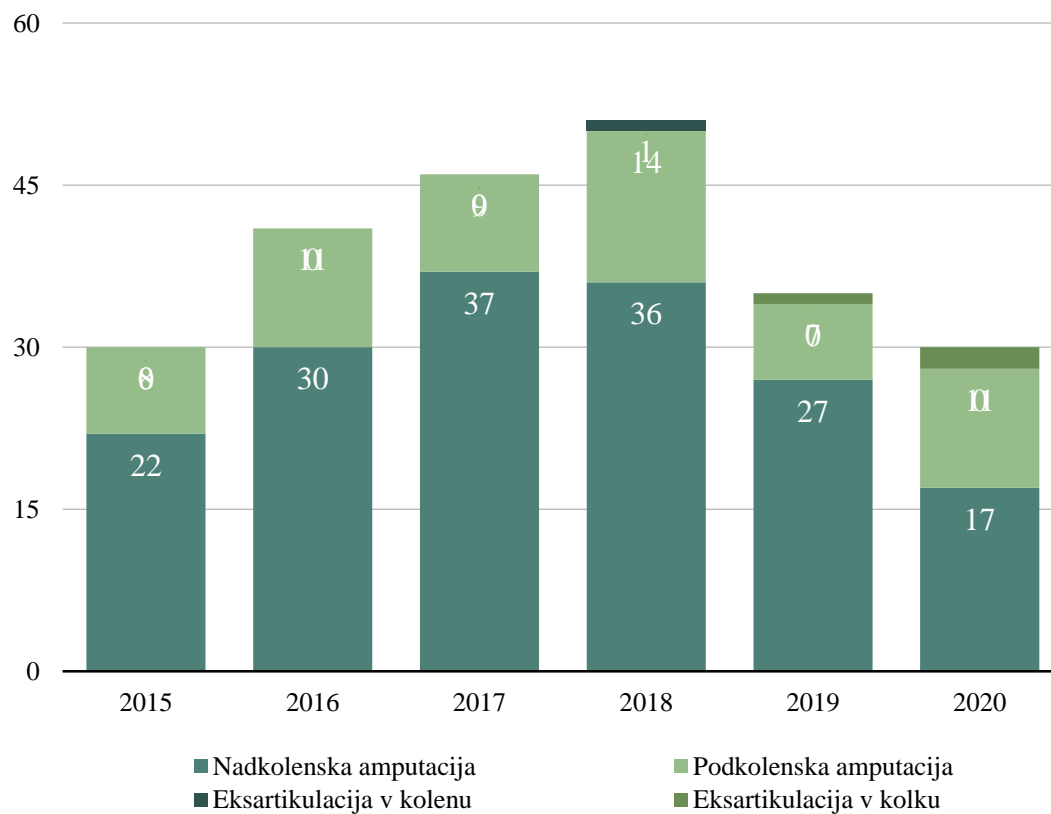
Kirurški poseg pri bolniku s KIU je bil umeščen v kategorijo 2b, kjer je svetovana odložitev posega, če je to le mogoče. Avtorji priporočil poudarjajo, da je zlasti v kategorijah 2a in 2b potrebna previdnost in individualizirana odločitev o izvedbi posega. Upoštevati je treba bolnikove pridružene dejavnike tveganja, ki pomembno vplivajo za izhod zdravljenja.

Schuivens in sod. so analizirali opravljene žilne posege v obdobju epidemije covid-19 in ugotovili, da je bilo v primerjavi s prejšnjimi leti opravljenih več amputacij spodnjih udov in obravnavanih več bolnikov s KIU z nekrotičnimi spremembami.⁶ Sena in sod. so podobno opazali povečano število amputacij pri bolnikih s KIU v primerjavi s prejšnjim letom.⁷

Zaradičasne odložitve nenujnih operativnih posegov in zmanjšane dostopnosti zdravstva (manjša dosegljivost patronažne službe in osebnega zdravnika, diagnostika na daljavo, obremenjenost urgence, zmanjšanje kadrov in podobno) smo tudi pri nas pričakovali več bolnikov, ki prihajajo v poznejših stadijih bolezni, in zaplete, ki so povezani z večjo obolevnostjo in umrljivostjo. Goriška statistična regija ni imela velikega bremena bolnikov s covidom-19, glede na ukrepe za omejevanje širjenja okužb pa je bil dostop do zdravstvene oskrbe nekovidnih bolnikov vseeno okrnjen. Naredili smo analizo obravnave naših bolnikov.

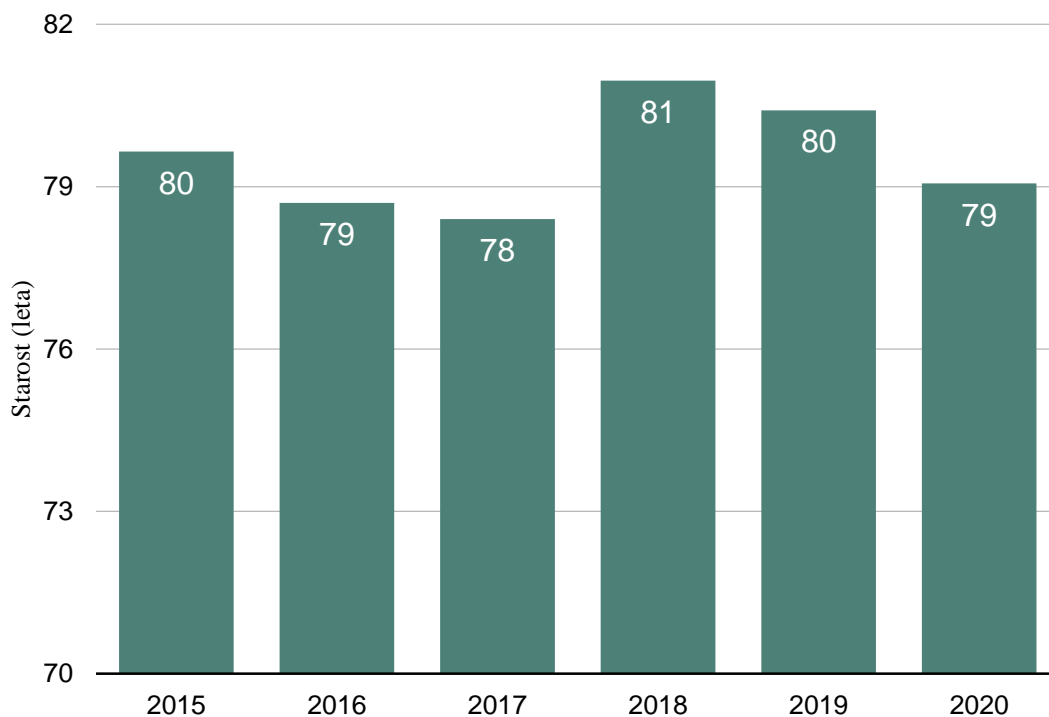
REZULTATI

Z retrospektivno analizo smo primerjali letno število opravljenih velikih amputacij spodnjih udov pri bolnikih s KIU od leta 2015 do leta 2020 (slika 1).



Slika 1. Prikaz amputacij udov v letih 2015–2020. Podatki so predstavljeni kot absolutne vrednosti, v številu amputacij udov med posameznimi leti ni statistično značilnih razlik.

Primerjali smo tudi povprečno starost bolnikov ob amputaciji uda v analiziranem časovnem obdobju (slika 2).



Slika 2. Primerjava starosti bolnikov ob amputaciji uda. Podatki so predstavljeni kot srednje vrednosti, v starosti bolnikov med posameznimi leti ni statistično značilnih razlik.

Podatke smo primerjali s t-testom. V letu 2020 nismo opazili statistično značilnega povečanja števila amputacij v primerjavi s prejšnjimi leti. Prav tako nismo dokazali statistično pomembne razlike v starosti amputirancev glede na prejšnja leta.

RAZPRAVA

Ne glede na to, da nam statistično značilnega povečanega števila velikih amputacij ni uspelo dokazati, smo v posameznih primerih obravnavali bolnike, pri katerih je bil končni izid zdravljenja zaradi epidemije covid-19 slabši od pričakovanega. Teh bolnikov ni bilo toliko, da bi zaznali statistično značilno razliko v številu amputacij, je pa epidemija pomembno vplivala na njihov izid zdravljenja.

V nadaljevanju je predstavljen klinični primer, pri katerem je epidemija covid-19 vplivala na izid zdravljenja.

KLINIČNI PRIMER

D. M., rojen leta 1960, je bil sprejet na naš oddelek preko urgentne ambulante zaradi celulitisa desnega stopala in nekrotičnega ulkusa desne goleni, ki je nastopil po udarcu.

Gospod je bil v zadnjih dveh tednih pred sprejemom večkrat pregledovan v urgentni ambulanti, kjer so opravljali le toaleta ulkusa. Ker se stanje ni popravilo, so ga naposled predali kirurgu, ki je stanje opredelil kot KIU in bolnika sprejel v bolnišnico.

Ob sprejemu je imel gospod neznosne bolečine v levem spodnjem udu z znaki ishemije do kolena. Stopalo je bilo vlažno in lividne barve. Pulzi na obeh spodnjih udih niso bili tipni, izražena je bila pareza peronealnega živca obojestransko, gospod je bil sicer pokreten brez opore. V laboratorijskih izvidih krvi je izstopalo št. levkocitov $19 \times 10^9/L$, CRP 330 mg/L, vrednost troponina v sivem območju in zmerno povišan mioglobin (oboje najverjetneje na račun nekroze mišičnine). Poleg občasnih zagonov revmatoidnega artritisa gospod ni imel drugih spremljajočih bolezni.

Pri gospodu smo opravili CT-angiografijo (CTA) pelvičnih arterij in arterij spodnjih okončin, ki je pokazala izrazito napredovalo periferno arterijsko okluzivno bolezen s stenozo distalne aorte in iliakalnih žil (sindrom Leriche) ter napredovale spremembe na ožilju obeh nog (hemodinamsko pomembne stenoze femoralnih in poplitealnih arterij).

Glede na splošno slabo stanje gospoda in zelo povišane vnetne kazalnike smo se takoj odločili za nadkolensko amputacijo desnega spodnjega uda, ki se je zapletla z okužbo krna. To smo sanirali z dodatno nekrektomijo, usmerjeno antibiotično terapijo in VAC-terapijo.

Na levi strani smo se v nadaljevanju odločili za aksilofemoralni obvod z umetnim materialom (PTFE). Kljub prehodnemu izrazitemu izboljšanju se je gospodovo stanje čez nekaj dni poslabšalo. Kontrolna CTA je potrdila zaporo obvoda, ob tem pa podala še možnost pretiska obvoda s pektoralno mišico. Zato smo bolnika revidirali, vendar ob reviziji nismo opazili pretiska. Najverjetnejši vzrok za zaporo je bil tako slab iztok. Vseeno smo napravili trombektomijo obvoda, po kateri se je pretok po obvodu vzpostavil. Opazili pa smo slabši retrogradni iztok iz femoralne arterije.

Čez nekaj dni je prišlo do ponovne zapore obvoda. Interventni radiologi so ocenili, da glede na stanje znotrajžilni poseg ni smiseln. Tudi kirurgi so bili mnenja, da so možnosti izčrpane. Sledila je nadkolenska amputacija. Krna sta se zacelila. Končni izid zdravljenja 60-letnega bolnika je bila nadkolenska amputacija obojestransko.

Gospod je povedal, da dotlej ni hodil k zdravniku, je pa imel že dlje časa težave. Opažal je klavdikacije na vse krajšo razdaljo, ki so napredovale do bolečine v mirovanju. Kdaj so se mu pojavile pareze peronealnih živcev, se ni natančno spomnil, ocenjuje pa, da tri mesece pred pregledom. Z obiskom zdravnika je odlašal skoraj leto dni, ker se je bal okužbe s SARS-CoV-2. Izid zdravljenja je vsekakor tudi posledica tega.

ZAKLJUČEK

Bolniki s kritično ishemijo uda predstavljajo ranljivo skupino, kjer lahko odloženo zdravljenje pomembno vpliva na njihovo kakovost življenja in umrljivost. V naši ustanovi nismo opazili statistično značilnega povečanja števila zapletov ali zamujenih primerov zdravljenja, ki bi vodili k amputaciji uda, kar kaže, da smo ustrezno triažirali tiste, ki so kljub pandemiji covid-19 potrebovali prednostno obravnavo. Pomembno je ohraniti zgodnje prepoznavanje, sledenje in zdravljenje takih bolnikov tudi med prihodnjimi stanji omejenega dostopa do zdravstvene oskrbe tako na primarnem kakor tudi na sekundarnem nivoju.

LITERATURA

1. Duff S, Mafilios MS, et al. The burden of critical limb ischemia: a review of recent literature. *Vasc Health Risk Manag.* 2019; 15: 187–208.
2. Steunenbergh SL, Raats JW, et al. Quality of life in patients suffering from critical limb ischemia. *Ann Vasc Surg.* 2016; 36: 310–9.
3. Klaphake S, de Leur K, Mulder P, et al. Life expectancy and outcome of different treatment strategies for critical limb ischemia in the elderly patient. *Ann Vasc Surg.* 2018; 46: 241–8.
4. Klaphae S, de Leur K, Mulder P, et al. Mortality after major amputation in patients with critical limb ischemia. *Clin Interv Aging.* 2017; 12: 1985–92.
5. American College of Surgeons. COVID-19 guidelines for triage of vascular surgery patients. Dosegljivo na: www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case/vascular-surgery.
6. Schuivens P, Bujis M, et al. Impact of COVID-19 Lockdown Strategy on Vascular Surgery Practice: More Major Amputations than Usual. *Ann Vasc Surg.* 2020; 69: 74–9.
7. Sena G, Galleli G. An increased severity of peripheral arterial disease in the COVID-19 era. *J Vasc Surg.* 2020; 72: 752.

PREISKAVE HEMOSTAZE PRI BOLNIKU S COVIDOM-19

Mojca Božič Mijovski

*Laboratorij za hemostazo in aterotrombozo, Klinični oddelek za žilne bolezni,
Univerzitetni klinični center Ljubljana*

Ključne besede: hemostaza, covid-19, laboratorijske preiskave

UVOD

Koronavirusna bolezen 2019 (covid-19), ki jo povzroča virus SARS-CoV-2, je od odkritja leta 2019 do danes povzročila številne smrti po celem svetu. Eden izmed najpomembnejših napovednikov slabega izida bolezni covid-19 je pojav koagulopatije, ki je bil opisan že pri prvih bolnikih v Wuhanu.¹ Med rezultati laboratorijskih preiskav so prva poročila navajala daljši protrombinski čas (PČ), aktivirani parcialni tromboplastinski čas (APTČ) in višje koncentracije D-dimera,² kasnejša pa tudi višjo aktivnost koagulacijskega faktorja VIII in proteina C, višjo koncentracijo fibrinogena in von Willebrandovega faktorja, nižjo aktivnost antitrombina^{3,4} ter prisotnost lupusnih antikoagulantov.⁵ Koagulopatija, povzročena s SARS-CoV-2, ne ustreza klasični definiciji koagulopatije, pri kateri porušeno hemostatsko ravnovesje privede do krvavitve, pač pa je hemostatsko ravnovesje nagnjeno v smer hiperkoagulabilnosti,⁶ s katero lahko pojasnimo veliko pojavnost trombotičnih dogodkov pri bolnikih s covidom-19.⁷ Po do zdaj znanih podatkih SARS-CoV-2 nima intrinzične prokoagulantne vloge, pač pa so opisane spremembe v hemostazi posledica imunskega odziva.

Kljub številnim opisanim spremembam v hemostatskem ravnovesju ima le ozek nabor laboratorijskih preiskav hemostaze vlogo pri obravnavi bolnikov s covidom-19. Priporočen nabor preiskav ob hospitalizaciji in nato na 2–3 dni vključuje PČ, APTČ, fibrinogen in D-dimer. Te preiskave omogočajo zgodnje prepoznavanje koagulopatije vključno z diseminirano intravaskularno koagulacijo (DIK), ki se razvije pri nekaterih hudo bolnih s covidom-19.⁸

PROTROMBINSKI ČAS (PČ)

Protrombinski čas izmerimo tako, da vzorcu krvi ali plazme dodamo tkivni tromboplastin in kalcijeve ione ter izmerimo čas do nastanka strdka. S PČ merimo aktivnost koagulacijskih faktorjev zunanje in skupne poti koagulacije. Ker so različni tromboplastini različno občutljivi na pomanjkanje posamičnih koagulacijskih faktorjev in so bili rezultati meritev med različnimi uporabljenimi trombolastini neprimerljivi, Svetovna zdravstvena organizacija za bolnike, ki prejemajo antagonist vitamina K, priporoča izražanje PČ v mednarodnem umerjenem razmerju (angl. *international normalized ratio*, INR). Preračun v INR upošteva občutljivost posameznega tromboplastina glede na referenčni tromboplastin. Neprimerljivost rezultatov PČ predstavlja težavo tudi pri implementaciji točkovnikov za prepoznavanje DIK, ki vključujejo podaljšanje PČ v sekundah,⁹ kjer preračun v INR ni primeren, rezultata PČ v sekundah pa na izvidih praviloma ne podajamo, saj se izmerjeni časi razlikujejo že med serijami istega tromboplastina.

Bolniki s covidom-19 imajo PČ v mejah referenčnih vrednosti ali podaljšan. Podaljšanje je pogosto zelo blago in ga v primeru izražanja rezultatov v INR lahko spregledamo.¹⁰ Primerna enota za PČ je odstotek (oz. delež) aktivnosti glede na normalno plazmo ali razmerje, ki ga izračunamo iz bolnikovega PČ glede na PČ normalne plazme.

AKTIVIRANI PARCIALNI TROMBOPLASTINSKI ČAS (APTČ)

Aktivirani parcialni tromboplastinski čas izmerimo tako, da vzorec plazme inkubiramo s kontaktnim aktivatorjem in fosfolipidi, nato pa po dodatku kalcijih ionov izmerimo čas do nastanka strdka. Rezultat podajamo v sekundah. Z APTČ zajamemo aktivnost vseh faktorjev notranje in skupne poti koagulacije. Pri bolnikih s covidom-19 je APTČ v mejah referenčnih vrednosti ali blago podaljšan.^{7,11}

Ena od najpogostejših indikacij za APTČ je spremljanje zdravljenja z nefrakcioniranim (standardnim) heparinom, pri čemer mora podaljšanje APTČ ustrezati koncentraciji heparina med 0,3 in 0,7 IU/mL, izmerjeni z anti-Xa, saj je občutljivosti reagentov za APTČ na heparin močno razlikujejo. APTČ je široko dostopna preiskava, ki je v bolnišnicah na voljo ves čas, njena slabost pa je odsotnost standardizacije in podvrženost različnim interferencam. Nenavadno kratek APTČ glede na odmerek heparina lahko kaže na neodzivnost na heparin,

ki je lahko posledica (i) višjih koncentracij FVIII ali/in fibrinogena, (ii) nižjih koncentracij antitrombina, preko katerega heparin zavira koagulacijo, ali (iii) vezave heparina na reaktante akutne faze (npr. na trombocitni faktor 4). Ob visokih koncentracijah razgradnjih produktov fibrin(ogen)a v krvi pa ti ovirajo potek koagulacije, zato je APTČ lahko lažno daljši. APTČ bo daljši tudi ob prisotnosti lupusnih antikoagulantov in ne bo ustrezno odražal učinka heparina. Pri bolnikih s covidom-19 se pojavljajo vsa naštetá stanja, še posebno pogosto najdemo neodzivnost na heparin pri najbolj kritično bolnih, ki potrebujejo zdravljenje akutne ledvične odpovedi s kontinuirano metodo nadomestnega zdravljenja (CRRT) ali zunajtelesno membransko oksigenacijo.¹² Kadar APTČ ni zanesljiv, odmerjamo heparin s pomočjo anti-Xa, in sicer uporabimo metodo, pri kateri dodajamo eksogeni antitrombin.¹³

FIBRINOGEN

Za merjenje koncentracije fibrinogena uporabljamo koagulacijsko metodo, bodisi metodo po Claussu ali modificirano metodo po Claussu. Obe sta široko dostopni in cenovno ugodni. Merjenje koncentracije fibrinogena kot izpeljanko PČ (t.i. izpeljani fibrinogen) je manj primerno, saj je podvrženo enakim vplivom (predvsem razlikam v občutljivosti tromboplastina) kot PČ, merjenje antigena pa uporabljamo le pri opredelitvi vrste pomanjkanja fibrinogena.

Fibrinogen je reaktant akutne faze, zato se njegova koncentracija zviša zaradi okužbe, vnetja in drugih dejavnikov akutnega stresa.¹⁴ Pri bolnikih s covidom-19 so opisane visoke vrednosti fibrinogena, njihov nenaden padec pa kaže na DIK in je povezan z večjo umrljivostjo.⁴

D-DIMER

D-dimer nastaja v procesu fibrinolize, ko plazmin razgrajuje premreženi fibrin na podenote E, D, kovalentnih vezi med podenotami D sosednjih molekul fibrina pa ne more razgraditi. Zvišana koncentracija D-dimera je dokaz, da je bila koagulacija aktivirana v zadostni meri, da je prišlo do polimerizacije fibrina, aktivacije FXIII, ki katalizira nastanek kovalentnih vezi med podenotami D in do aktivacije fibrinolize. Koncentracijo D-dimera merimo z različnimi imunskimi metodami, ki so lahko kvalitativne, semi-kvantitativne ali kvantitativne.

Pri bolnikih s covidom-19, ki potrebujejo hospitalizacijo, je zvišana koncentracija D-dimera med najpogostejšimi najdbami. Zvišano koncentracijo D-dimera ima slaba polovica bolnikov s covidom-19 ob sprejemu v bolnišnico¹ in je višja pri bolnikih, ki potrebujejo intenzivno zdravljenje.¹⁵ V longitudinalni raziskavi, ki so jo opravili Valerio in sod.,¹⁶ so imeli bolniki, ki so umrli zaradi covid-19, ob hospitalizaciji koncentracijo D-dimera 4–6-krat nad razmejitveno vrednostjo in je med hospitalizacijo še naraščala. Pri preživelih je bila koncentracija D-dimera ob hospitalizaciji v povprečju dvakrat nad razmejitveno vrednostjo in med hospitalizacijo ni naraščala.

Pri prenosu tovrstnih podatkov v klinično prakso se moramo zavedati nekaterih omejitev oz. pomanjkljivosti znanstvenih objav. Pogosto so objavljene raziskave izvedene na majhnem številu bolnikov iz ene zdravstvene ustanove ali države, bolniki so izbrani pristrano, raziskave, vključene v metaanalize, so zelo heterogene, za stopnje bolezni se uporabljajo različni kriteriji.¹⁷ V zvezi z D-dimerom se pojavljajo še dodatne pomanjkljivosti, kot jih je opredelil Znanstveni in standardizacijski odbor za fibrinolizo pri Mednarodnemu združenju za trombozo in hemostazo:⁹

- v večini člankov manjka navedba vrste reagenta in proizvajalca;
- večinoma manjka opis lastnosti uporabljene metode (občutljivost, specifičnost, linearnost kvantitativnih metod);
- ni jasno, katere enote so podane (koncentracija D-dimera ali koncentracija fibrinogenu enakovrednih enot, FEU);
- nekonsistentnost pri uporabljenih enotah: mg/L, µg/mL, ng/mL ...;
- manjka navedba razmejitvene vrednosti.

Iz teh pomanjkljivosti sledi, da trenutno na podlagi koncentracije D-dimera ni varno ločevati med bolniki s covidom-19, ki potrebujejo manj intenzivno antikoagulacijsko zdravljenje (AKZ), od tistih, ki potrebujejo bolj intenzivno zdravljenje. Prav tako ni varno povečevati odmerkov AKZ na podlagi naraščajoče ali zmanjševati odmerkov na podlagi padajoče koncentracije D-dimera. Ta strategija zahteva natančno in točno laboratorijsko metodo, serijske meritve in ustrezne randomizirane raziskave za potrditev strategije, na kar še čakamo.¹⁸

ZAKLJUČEK

PČ, APTČ, fibrinogen in D-dimer so preiskave hemostaze, ki jih vsakodnevno uporabljamo pri obravnavi bolnikov s covidom-19. Pomagajo nam pri opredelitvi koagulopatije in zgodnjem prepoznavanju DIK, imajo pa tudi napovedno vrednost za izid bolezni. Kljub temu, da gre za uveljavljene preiskave, je dobro podrobneje poznati lastnosti in posebnosti lokalno uporabljenih metodologij, zato je dobrodošlo dobro sodelovanje klinikov in laboratorijskega osebja.

LITERATURA

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. China Medical Treatment Expert Group for C. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1708–20.
2. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet.* 2020; 395: 507–13.
3. Peyvandi F, Artoni A, Novembrino C, Aliberti S, Panigada M, Boscarino M, et al. Hemostatic alterations in COVID-19. *Haematologica* 2020.
4. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 844–7.
5. Bowles L, Platton S, Yartey N, Dave M, Lee K, Hart DP, et al. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383: 288–90.
6. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020; 135: 2033–40.
7. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, Pesenti A, Peyvandi F, Tripodi A. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020.
8. Favaloro EJ, Lippi G. Recommendations for Minimal Laboratory Testing Panels in Patients with COVID-19: Potential for Prognostic Monitoring. *Semin Thromb Hemost* 2020; 46: 379–82.
9. Taylor FB, Jr., Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis and Haemostasis* 2001; 86: 1327–30.
10. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020; 7: e438-e440.
11. Correa TD, Cordioli RL, Campos Guerra JC, Caldin da Silva B, Dos Reis Rodrigues R, de Souza GM, et al. Coagulation profile of COVID-19 patients admitted to the ICU: An exploratory study. *PLoS One* 2020; 15: e0243604.
12. Streng AS, Delnoij TSR, Mulder MMG, Sels J, Wetzels RJH, Verhezen PWM, et al. Monitoring of Unfractionated Heparin in Severe COVID-19: An Observational Study of Patients on CRRT and ECMO. *TH Open* 2020; 4: e365–e375.
13. Lisman T, Thachil J. Differentiating biochemical from clinical heparin resistance in COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2020; 50:1015-1016.
14. Folsom AR. Epidemiology of fibrinogen. *European Heart Journal.* 1995; 16: 21–4.
15. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, Zhang Z. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020.

16. Valerio L, Ferrazzi P, Sacco C, Ruf W, Kucher N, Konstantinides SV, et al. Course of D-Dimer and C-Reactive Protein Levels in Survivors and Nonsurvivors with COVID-19 Pneumonia: A Retrospective Analysis of 577 Patients. *Thromb Haemost.* 2021; 121: 98–101.
17. Thompson S, Bohn MK, Mancini N, Loh TP, Wang CB, Grimmmler M, et al. COVID ITo. IFCC Interim Guidelines on Biochemical/Hematological Monitoring of COVID-19 Patients. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58: 2009–16.
18. Thachil J, Longstaff C, Favalaro EJ, Lippi G, Urano T, Kim PY, Thrombosis SSCSoFotIso, Haemostasis. The need for accurate D-dimer reporting in COVID-19: Communication from the ISTH SSC on fibrinolysis. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 2408–11.

PERFUZIJSKO SLIKANJE IN KONCEPT ANGIOSOMA PRI ZNOTRAJŽILNEM ZDRAVLJENJU PODKOLENSKIH ARTERIJ

Aleš Slanič, Jernej Lučev, Silva Breznik

Radiološki oddelek, Univerzitetni klinični center Maribor

POVZETEK

Koncept angiosoma je bil zasnovan na osnovi anatomskih študij arterijske cirkulacije. Razumevanje anatomije angiosoma na področju goleni in stopala je koristno za načrtovanje znotrajžilnega zdravljenja in napoved celjenja rane pri bolnikih s kronično kritično ishemijo uda (KIU). Pregled literature nakazuje, da s sledenjem konceptu angiosoma pri revaskularizaciji dosežemo boljše celjenje rane.

Pri obravnavi bolnikov s KIU je pomembna tudi ocena perfuzije. S slikovnimi metodami trenutno posredno ocenjujemo perfuzijo stopala na podlagi ugotavljanja prisotnosti periferne arterijske bolezni. Slikovne preiskave perfuzijske angiografije (računalniška tomografija, magnetna resonanca, digitalna subtrakcijska angiografija, kontrastni ultrazvok) so še v eksperimentalni fazi pri bolnikih s KIU, z njimi bi lahko boljše ovrednotili perfuzijo tkiva in s tem izboljšali obravnavo bolnikov s KIU. Potrebne so nadaljnje raziskave.

Ključne besede: podkolenske arterije, znotrajžilno zdravljenje, angiosom, perfuzijsko slikanje

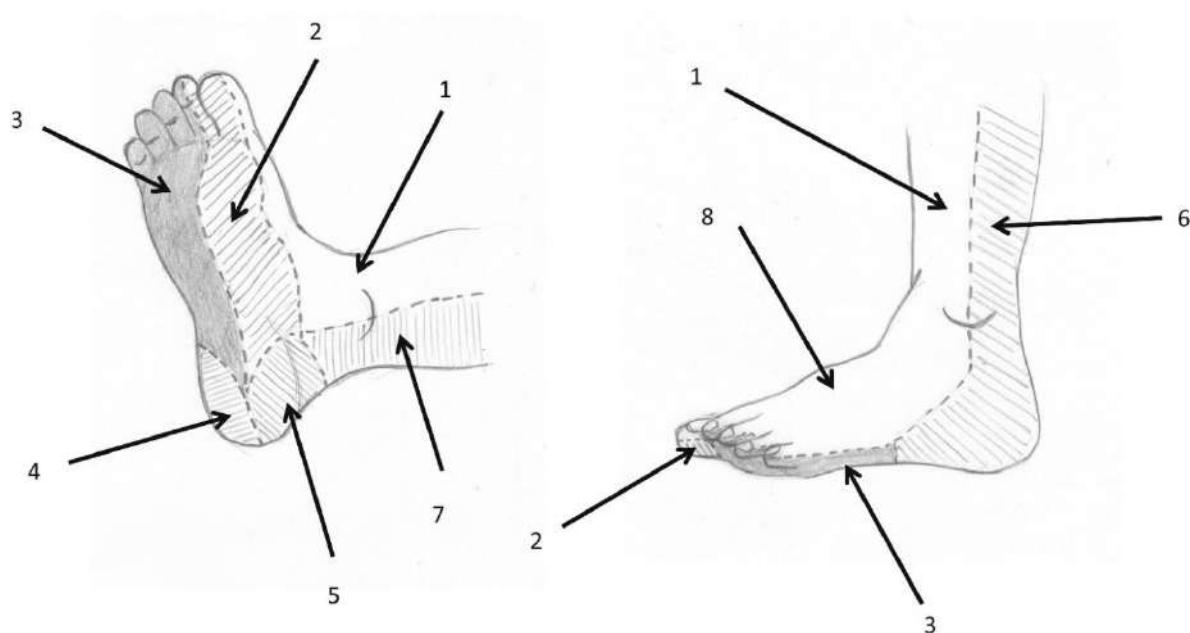
UVOD

Najhujša oblika periferne arterijske bolezni (PAB) je kronična kritična ishemija uda (KIU). Znotrajžilno zdravljenje KIU se je pokazalo učinkovito v smislu preprečevanja amputacij. Primarni cilj revaskularizacije je izboljšanje prekrvavitve na področju rane in s tem boljše celjenje ter večja stopnja ohranitve okončine.

Pred posegom in med njim je težko določiti potreben obseg revaskularizacije, s katerim bi dosegli zadostno prekrvavitve uda. Trenutno je tudi nemogoče določiti, kateri bolniki bodo pridobili s posegom, saj se tehnično uspešna revaskularizacija ne odraža vedno v kliničnem izboljšanju.¹

KONCEPT ANGIOSOMA

Koncept angiosoma je bil prvič opisan leta 1987 in opredeljuje angiosom kot področje tkiva (koža, podkožje, fascija, mišice in kosti), ki ga prehranjuje določena arterija in drenira (odvaja kri) pripadajoča vena. Stopalo sestavlja šest angiosomov: trije iz povirja zadajšnje golenske arterije, dva iz povirja peronealne oz. fibularne arterije in en iz povirja sprednje golenske arterije (slika 1).



Slika 1. Shematski prikaz stopala s šestimi angiosomi: angiosom sprednje golenske arterije (1. sprednja golenska arterija, 8. arterija dorzalis pedis), trije angiosomi zadajšnje golenske arterije (2. medialna podplatna arterija, 3. lateralna podplatna arterija, 5. medialna petna veja zadajšnje golenske arterije, 7. zadajšnja golenska arterija), dva angiosoma peronealne arterije (4. lateralna petna veja peronealne arterije, 6. peronealna arterija). Prirejeno po 4.

Kadar pri bolniku s KIU in z razjedo v določenem angiosomu oz. angiosomih opravimo revaskularizacijo podkolenske arterije, ki prehranjuje to področje, govorimo o neposredni revaskularizaciji (NR). Drugače govorimo o posredni revaskularizaciji (PR).²

Vzpostavitev pulzativnega toka krvi v ishemično področje se zdi ključna točka revaskularizacije, izboljšanje mikroperfuzije pa pomemben dejavnik pri celjenju rane.³ Mnenja glede pomembnosti upoštevanja koncepta angiosoma pri znotrajžilnem zdravljenju podkolenskih arterij so deljena. Rezultati objavljenih študij in metaanaliz nakazujejo, da z upoštevanjem koncepta angiosoma dosežemo boljše celjenje rane (še posebno če je ta

omejena na en sam angiosom) in mesta amputacije.⁴ Vendar pa je večina teh študij opazovalnih in retrospektivnih, nekatere pa so slabe kakovosti. Kakovost podatkov je nizka, kar zahteva previdnost pri njihovi razlagi in uporabi v klinični praksi.²

Prav tako nekateri dokazi kažejo, da s tradicionalnim modelom angiosoma, ki je bil razvit v zdravi populaciji, ne moremo natančno predvideti porazdelitve toka krvi v skupini bolnikov s KIU, pri katerih je vzorec perfuzije spremenjen zaradi nepravilnosti v arterijskem povirju, razvoja kolateral (še posebno pri ljudeh s sladkorno boleznijo) in atrofije mikrožilja.⁵ Kolateralni obtok lahko do določene mere ohranja prekrvavitev ishemičnega angiosoma zaradi vzpostavitve alternativnih arterijskih povezav.⁶

Uporabo PR lahko torej upravičimo teoretično in praktično, saj ni možno vedno doseči NR. Verjetno je tudi, da več arterij kot odpremo, boljši bo izid zdravljenja, vendar pa je obsežna revaskularizacija vseh treh golenskih arterij lahko zelo zamudna in povzroči večje stroške.¹

V študijah izidi zdravljenja niso bili dobro opredeljeni, tako da morda obstaja potreba po bolj objektivni oceni hemodinamskih sprememb po revaskularizaciji, bodisi s pomočjo kožne meritve perfuzijskega tlaka, hiperspektralnega slikanja (tehnika analize širokega spektra svetlobe v opazovanem objektu, npr. v tkivu), angiografije z indocianin zelenim barvilom ali dvo- (2D) oz. tridimenzionalne (3D) perfuzijske angiografije.⁴

PERFUZIJSKO SLIKANJE

Ocena regionalne perfuzije in oksigenacije tkiva je potencialno pomembna za opredelitev resnosti bolezni in načrtovanje zdravljenja, pa tudi za spremljanje učinkov medikamentozne terapije ali arterijske revaskularizacije. Sposobnost takojšnje ocene učinkovitosti zdravljenja bi bila koristna za ugotavljanje potrebe po dodatnem ali nadomestnem zdravljenju pri bolnikih z velikim tveganjem za izgubo tkiva ali kot vodilo kliniku za doseg želenih stopnje kliničnega izboljšanja.⁷

S slikovnimi preiskavami, kot so računalniškotomografska angiografija (CTA), magnetnoresonančna angiografija (MRA) ter ultrazvok (UZ dopler), lahko ocenjujemo prehodnost transportnih arterij spodnjih okončin, vendar s tem le posredno ocenjujemo perfuzijo tkiva oz. mikrožilje. Z invazivnimi (temelječi na digitalni subtrakcijski angiografiji) ali neinvazivnimi slikovnimi preiskavami perfuzijske angiografije (CT, MR, UZ z uporabo

kontrastnega sredstva) lahko bolje ovrednotimo perfuzijo tkiva, vendar pa so te tehnologije še v eksperimentalni fazi pri bolnikih s KIU in se rutinsko ne uporabljajo.⁷

Perfuzijsko slikanje (CT, MR) v klinični praksi ima trenutno glavno vlogo pri zdravljenju bolnikov z možgansko kapjo (ocena ishemičnega področja in obsega penumbre), srčnih (viabilnost miokarda) in onkoloških bolnikov (karakterizacija tumorjev).

Ker je cilj znotrajžilnega zdravljenja bolnikov s KIU izboljšanje prekrvavitve v ishemičnem področju, bi veliko koristila tehnika objektivnega merjenja perfuzije tkiva med posegom. Kot obetavni se kažeta 2D (osnova je digitalna subtraksijska angiografija) in 3D (tehnika rotacijske angiografije) perfuzijska angiografija, kjer z angiografskim aparatom zajemamo podatke, programska oprema za analiziranje perfuzije pa temelji na izračunih sprememb gostote (količine kontrasta) znotraj slikovne točke (piksel) v času. Preiskava se opravi pred znotrajžilnim posegom in po njem.¹

Pri 2D perfuzijski angiografiji razliko v perfuziji pred posegom in po njem najbolje prikaže sprememba v površini pod krivuljo čas-gostota in sprememba maksimalne gostote v opazovanem področju (najpogosteje mesto rane). 2D perfuzijska angiografija se lahko uporablja za dva namena: za izbiro bolnikov s KIU, ki bi jim poseg koristil (testiranje funkcionalnosti mikroperfuzije z aplikacijo perifernega vazodilatatorja tolazolina (kompetitivni α -antagonist adrenergičnega receptorja)), ali za določitev cilja revaskularizacije z merjenjem spremembe (povečanja) pretoka krvi (ocena rezultata zdravljenja).¹

Pri 3D perfuzijski angiografiji je glavni podatek, ki ga izmerimo v opazovanem področju, volumen krvi v parenhimu, ki predstavlja volumen krvi na volumsko enoto tkiva.⁸

Obe tehniki sta še v fazi ocenjevanja in razvoja in imata svoje omejitve (npr. popolna imobilizacija stopala), lahko pa bi bili komplementarni metodi.⁸

ZAKLJUČEK

KIU je zapleten bolezenski proces z veliko obolenostjo. Pomembno je vključevati oceno perfuzije pri obravnavi bolnikov s KIU. Kljub razširjenosti bolezni metode za oceno perfuzije ostajajo omejene. Nove tehnologije nudijo možnost izboljšanja obravnave bolnikov s KIU.⁷

Zdi se, da z NR podkolenskih arterij dosežemo boljše celjenje rane ter višjo stopnjo ohranitve okončine v primerjavi s PR, brez razlik v smrtnosti ali številu dodatnih posegov. Za dokončen odgovor bi potrebovali randomizirano študijo.^{2,4}

Prihodnje raziskave bi se morale osredotočiti tudi na razvoj (slikovnih) modalitet za oceno hemodinamskih in funkcionalnih sprememb pred revaskularizacijo in po njej, s čimer bi lahko prepoznali »pravi« angiosom in uvedli optimalno zdravljenje.⁴

LITERATURA

1. van den Berg, JC. The Evolving Role of 2D Perfusion Angiography for CLI. *Endovasc. Today*. 2016; 15: 46–8.
2. Dilaver N, Twine CP, Bosanquet DC. Editor`s Choice - Direct vs. indirect angiosomal revascularisation of infrapopliteal arteries, an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018; 56: 834–48.
3. Rother U, Krenz K, Lang W, Horch RE, Schmid A, Heinz M, et al. Immediate changes of angiosome perfusion during tibial angioplasty. *J Vasc Surg*. 2017; 65: 422–30.
4. van den Berg JC. Angiosome perfusion of the foot: An old theory or a new issue? *Semin Vasc Surg*. 2018; 31: 56–65.
5. Forsythe R, Hinchliffe R. Commentary on “Angiosome-targeted lower limb revascularization for ischaemic foot wounds: systematic review and meta-analysis.” *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014; 47: 523.
6. Osawa S, Terashi H, Tsuji Y, Kitano I, Sugimoto K. Importance of the six angiosomes concept through arterial-arterial connections in CLI. *Int Angiol*. 2013; 4: 375–85.
7. Misra S, Shishehbor MH, Takahashi EA, Aronow HD, Brewster LP, Bunte MC, et al.; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Perfusion Assessment in Critical Limb Ischemia: Principles for Understanding and the Development of Evidence and Evaluation of Devices: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 140: e657–e672.
8. Holden A. Cone-Beam CT and Advanced Perfusion in CLI Interventions. *Endovasc. Today*. 2017; 16: 65–8.

ŽILNA SLIKOVNA DIAGNOSTIKA – ODLOČANJE MED CT- IN MR-ANGIOGRAFIJO

Breznik Silva, Lučev Jernej, Vrzel Dejan, Einfalt Marko, Slanič Aleš

Oddelek za radiologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

POVZETEK

Računalniška tomografska angiografija (CTA) je široko uporabljana metoda presečnega slikanja žilja. Odlikuje jo hitrost pridobitve podatkov, ki so izotropne ločljivosti, kar omogoča rekonstrukcije v poljubnih ravninah in tehnikah. To je izjemnega pomena pri izvedbi urgentnih preiskav, kot so sumi na krvavitve, disekcije in možgansko kap. Visoka prostorska ločljivost pa omogoča tudi natančno načrtovanje morebitnih terapevtskih posegov. Presečno CT-zajemanje podatkov omogoča tudi odkrivanje morebitne druge ali dodatne patologije slikanega področja.

Magnetnoresonančne angiografske preiskave (MRA) postajajo v zadnjem desetletju zaradi izboljšanja posameznih nekontrastnih MRA tehnik ter predvsem na račun hitrejšega zajemanja podatkov ob izboljšavah MR-aparatur in MR-tuljav širše uporabljane metode presečnega prikaza žilja.

UVOD

Računalniška tomografska angiografija (CTA) je široko uporabljana metoda presečnega slikanja žilja. Odlikuje jo hitrost pridobitve podatkov, ki so izotropne ločljivosti, kar omogoča rekonstrukcije v poljubnih ravninah in tehnikah.

Magnetnoresonančne angiografske preiskave (MRA) postajajo v zadnjem desetletju zaradi izboljšanja posameznih nekontrastnih MRA tehnik širše uporabljane metode presečnega prikaza žilja.

Prednosti CTA v primerjavi z MRA so nižji stroški preiskave, krajši časi zajemanja podatkov, višja prostorska ločljivost, relativna enostavnost ter bolj poenotena tehnologija ne glede na proizvajalca računalniškotomografskega aparata (CT). Poleg tega je CTA v primerjavi s kontrastno MRA po navadi v danem trenutku lažje in hitreje dostopna preiskava, predvsem za urgentne preiskave.¹

Glavna prednost kontrastne MRA je neizpostavljenost bolnikov rentgenskemu sevanju. Kot drugo so gadolinijevi kelati magnetnoresonančnih kontrastnih sredstev v primerjavi z jodnimi kontrastnimi sredstvi varnejši za aplikacijo pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo.

Leta 2006 je bila sicer prepoznana povezava med intravensko aplikacijo gadolinijevih kontrastov in potencialno smrtno nefrogeno sistemsko fibrozo (NSF).² Že uporaba cikličnih gadolinijevih kontrastnih sredstev namesto linearnih gadolinijevih kelatov pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo 4. in 5. stopnje je praktično izničila pojavnost novih primerov NSF. V zadnjih letih se pojavljajo poročila privzema gadolinija po intravenski aplikaciji v možgane in kosti.³

Kontrastna MRA omogoča tudi dinamične tehnike slikanja, ki imajo boljšo časovno ločljivost prikaza longitudinalnega pretoka kontrasta v slikanem področju v primerjavi s CTA.⁴ Faznokontrastne magnetnoresonančne (MR) tehnike slikanja omogočajo natančne meritve pretoka krvi, kar s CTA preiskavo ni možno.¹

Največja prednost MRA prikaza žilja pa je zmožnost prikaza z dvo- in trodimenzionalnimi (2D-3D) brezkontrastnimi tehnikami, ki so najpogosteje izpeljanke »time of flight« (TOF), in pa tehnike faznega kontrasta. Šele nedavno je prišlo pri teh tehnikah do večjega napredka na račun izboljšav MR-aparatur, MR.tuljav, hitrejših in močnejših magnetnih gradientov.⁵

Razlogi za uporabo brezkontrastnih tehnik slikanja so lahko manjši strošek zaradi neuporabe kontrasta v primerjavi s kontrastnimi MRA-tehnikami ter izogib potencialni NSF. Poleg tega brezkontrastne MRA omogočajo večje število ponovitev preiskav ob morebitnem nesodelovanju bolnikov. Tudi časovno neskladje med aplikacijo kontrasta in zajemanjem podatkov, ki lahko ima za posledico nepovedno preiskavo, predstavlja omejitev kontrastne MRA ali CTA. V tem primeru lahko kot rešitev opravimo brezkontrastno MRA-preiskavo.

Prednost nekontrastne MRA-preiskave predstavlja tudi možnost več ponovitev slikanj z različnimi položaji pri slikanju (kot na primer pri prikazu poplitealnega utesnitvenega sindroma z in brez dorzifleksije stopala ter plantarno fleksijo).⁶

Kontrastna MRA v arterijski fazi brez ponovitev v poznejših fazah ter TOF MRA tudi ne omogočata prikaza morebitne patologije v sami žilni steni – na primer intramuralnega hematoma.

Ena izmed večjih pomanjkljivosti CTA so artefakti kalcifikacij, ki so po navadi zelo izražene pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo in ljudeh s sladkorno boleznijo. Zaradi teh artefaktov je lahko ocena zožitev in morebitnih zapor predvsem perifernih arterij pretirana ali pa ocena sploh ni možna.⁷ Kalcifikacije ne predstavljajo omejitve pri MRA-tehnikah slikanja – tako kontrastnih MRA kot nekontrastnih MRA.⁵ Če pa bi z MR želeli prikazati kalcifikacije podobno kot na CTA, pa tudi obstajajo sekvence, ki omogočajo prikaz kalcifikacij z MR-slikanjem.⁸

Kontrastna sredstva so potrebna tako pri CTA kot MRA za prikaz patološkega obarvanja mehkih tkiv ob vnetjih, tumorjih in lezijah s počasnim pretokom, kot so hemangiomi (1).

ARTERIJSKI SISTEM

MOŽGANSKE in KAROTIDNE ARTERIJE

V sklopu akutne ishemične kapi najpogosteje uporabljamo CTA-preiskave tako vratnih kot možganskih arterij, predvsem zaradi hitrosti in široke dostopnosti preiskave. CTA-preiskava omogoča opredelitev zožitev ali zapor karotidnih arterij (KA), ob tem pa tudi okolnih mehkotivnih in kostnih struktur. Omogoča natančne meritve preostalega lumna s pomočjo 3D- in večravninskih rekonstrukcij. Posebno je uporabna, kadar ocena z ultrazvokom (UZ) ni zanesljiva (izrazito zvijugane KA, izrazito kalcificirane KA, bolniki s kratkim vratom, bolniki z visokim karotidnim razcepiščem).⁹

Sicer so za prikaz zožitev karotidnih arterij izmed MRA-tehnik najpogosteje uporabljane brezkontrastne 2D- in 3D TOF-tehnike, ki pa so zelo občutljive za artefakte gibanja, dihanja in požiranja, saj so časi zajemanja podatkov daljši kot pri kontrastnih tehnikah.¹⁰ Kontrastna MRA je v primerjavi s TOF-tehnikami manj dovzetna za artefakte in omogoča pridobitev bolj kakovostnih slik. Obe vrsti MRA-preiskav sta natančni pri identifikaciji zožitev karotidnih arterij visoke stopnje, sta pa manj natančni pri oceni zožitev karotidnih arterij zmerne stopnje. Občutljivosti obeh vrst MRA pri ugotavljanju karotidnih zožitev visoke stopnje so podobne, 91–99 %, specifičnosti pa 88–99 %.¹¹

AORTA

CTA ali MRA sta optimalni diagnostični metodi za opredeljevanje patologije prsne in trebušne aorte, kot so anevrizme, disekcije, penetrantni aterosklerotični ulkusi in intramuralni

hematomi. Omogočata oceno premera aorte, dinamike v premeru aorte na kontrolnih slikovnih preiskavah, oceno in opredelitev anatomije aortnega loka in visceralnih vej aorte, odkrivanje disekcij ali razpočenja anevrizme.

Izbira slikovne metode je odvisna od kliničnih okoliščin. CTA se pogosteje uporablja pri akutnih, simptomatskih bolnikih na račun dostopnosti, učinkovitosti in nenazadnje bližine CT-aparata urgentnemu centru. CTA je delovni konj v diagnostiki vseh aortnih patologij, saj omogoča zelo hitro zajemanje in procesiranje podatkov, v primerjavi z UZ je neodvisna od izvajalca ter omogoča celosten prikaz arterij od Wilisovega koga vse do žilja ingvinalno z enim zajemom slik. Z rekonstrukcijskimi algoritmi pa omogoča načrtovanje in fuzijsko planiranje terapij ter tiskanje 3D-modelov.¹²

MRA je pri mladih bolnikih bolj uporabljana metoda zaradi izogiba rentgenskemu sevanju, še posebej pri tistih, ki potrebujejo ponavljajoče se kontrole, kot so anevrizme prsne aorte, bolniki z bikuspidno aortno zaklopko, bolniki s sindromi vezivnega tkiva, kot so Marfanov sindrom, Ehlers-Danlos sindrom, Loeys-Dietz sindrom in podobni, ki predstavljajo predispozicijo za nastanek anevrizme prsne aorte.¹³ Je tudi alternativno presečno slikanje pri bolnikih z alergijami na jodna kontrastna sredstva.¹² V primerjavi s CTA tudi trenutno najmodernejši MR-aparati ne omogočajo slik podobne prostorske ločljivosti, zato iz MRA-slik načrtovanje zahtevnejših znotrajžilnih posegov ni možno.¹²

Za prikaz anevrizem, ki zajemajo aortne sinuse, je MR boljši kot CT, vendar prikaz aortnih sinusov s presečnimi metodami predstavlja izziv zaradi artefaktov, povzročenih z gibanjem srca. Zato uporabljamo z elektrokardiogramom (EKG) usklajene sekvence tako pri CTA kot MRA. Za prikaz širine prsne aorte, vključno z aortnimi sinusi, lahko uporabimo brezkontrastne MRA-sekvence, kot je z EKG usklajena subtrahirana 3D *fast spin-echo* sekvenca.¹ Meritve aortnega premera morajo biti opravljene na standardnih anatomskih področjih (aortni sinusi, sinotubularni stik, ascendentna aorta, aortni lok, začetna in srednja descendentna aorta, aortni hiatus, visceralni segment trebušne aorte, začetna in srednja infrarenalna aorta ter tik nad aortnim razcepiščem). Meritve morajo biti opravljene prečno na os aorte vključujoč steno aorte. Z MR se kalcifikacije v aortni steni slabše razločijo oziroma prikažejo, kar je občasno pomembno pri izbiri terapije.

MRA je superioren v primerjavi s CTA za prikaz majhnih endoleakov po znotrajžilnem zdravljenju anevrizem infrarenalne aorte (EVAR) in za razločevanje med trombom in tumorjem aortne stene.¹²

Pri opredeljevanju tumorske, vnetne ali infektivne patologije aorte ali lezij s počasnim pretokom, kot so hemangiomi, je potrebna uporaba kontrastnega sredstva, tako pri CT kot MR.^{1,14}

VISCERALNE ANEVRIZME IN PSEVDOANEVRIZME

Anevrizme visceralnih arterij (vej celiakalnega trunkusa, zgornje in spodnje mezenterijske arterije, nekateri vključujejo še renalne) so redke. Običajno so naključna najdba na presečnih slikovnih CT- in MR-preiskavah. Asimptomatske anevrizme visceralnih arterij, manjše od 2,5 cm, se glede na retrospektivne raziskave redko razpočijo, zato jih po navadi opazujemo z opisanimi slikovnimi metodama, z izjemo anevrizem hepatalnih arterij, kjer je svetovano zdravljenje namesto opazovanja. Zdravljenje je potrebno tudi v primerih, kadar anevrizma postane simptomatska ali pride do rasti več kot 0,5 cm na leto, v kolikor gre za ženske v rodni dobi oziroma nosečnice, bolnike, ki čakajo na presaditev jeter, ali pa gre za psevdoanevrizmo.¹⁵ CTA-slikovni prikaz z volumskimi in multiplanarnimi rekonstrukcijami pripomore pri načrtovanju terapije.

PELVIČNE ARTERIJE IN ARTERIJE SPODNJIH OKONČIN

Cilj neinvazivnih slikovnih metod je pridobiti slike z odlično prostorsko ločljivostjo in anatomske ter fiziološke podatke. Določanje gleženjskega indeksa in doplerski UZ predstavljata osnovni metodi ugotavljanja periferne arterijske bolezni (PAB), vendar natančnejšo opredelitev obsega PAB omogočajo CTA, MRA in digitalna subtrakcijska angiografija (DSA).

Doplerski UZ je varna in relativno poceni metoda ugotavljanja mesta in stopnje zožitve. Ima več kot 90% občutljivost in specifičnost za ugotavljanje več kot 50 % zožitve.¹⁶

Z razvojem multidetektorskih CT-naprav je postalo možno pridobiti velike količine podatkov v kratkem času zajemanja. Študije so pokazale 89–100% občutljivost ter 92–100% specifičnost prikaza več kot 50 % zožitve.¹⁷ CTA je v zadnjem desetletju v Sloveniji postala široko uporabljana presečna slikovna metoda prikaza perifernih arterij, predvsem arterij aortoiliakalnega in femoropoplitealnega segmenta. Izrazite kalcifikacije in žilne opornice lahko povzročajo pomembne artefakte in omejujejo natančnost ocene prizadetosti arterij.

Kalcifikacije v arterijski steni ne predstavljajo omejitve pri MRA-prikazu. MRA ima podobno občutljivost in specifičnost kot CTA in je bolj uporabna za prikaz golenskih arterij in arterij stopala kot CTA. V zadnjih letih so se razvile brezkontrastne sekvence MRA-slikanja, kot je QUISS, ki imajo kratke čase zajemanja podatkov v krajših intervalih in so posledično manj občutljive na premikanje bolnikov med slikanjem.¹⁷ Tudi novejša kontrastna MRA-sekvence imajo krajše čase zajemanja podatkov. Pri kontrastni MRA se uporabljajo ciklični gadolinijevi kelati zaradi morebitne pojavnosti NSF pri bolnikih s KLB, predvsem KLB IV. In V. stopnje, če je kontrastna MRA potrebna.

LEDVIČNE ARTERIJE

CTA in MRA sta ustrezni metodi ugotavljanja patologije ledvičnega žilja. Prednosti CTA so visoka prostorska ločljivost, hitrost zajemanja slik in zmožnost analiziranja volumna podatkov z različnimi rekonstrukcijskimi algoritmi, tako volumenskimi kot večravninskimi. Novejša MRA-sekvence omogočajo pridobivanje podatkov podobne prostorske ločljivosti kot CTA, pri tem pa je velikost voksla manjša kot 1 mm^3 ,¹⁸ in to brez uporabe ionizirajočega sevanja in jodnega kontrastnega sredstva. Izotropni vokslji MRA-slik omogočajo podobne rekonstrukcijske algoritme kot pri CTA. Tako pri CTA kot kontrastni MRA je pri bolnikih s KLB IV. In V. stopnje potrebna previdnost.¹⁸ Posledično so se razvile nekontrastne MRA-sekvence, kot je z dihanjem usklajena *Inflow-dependent inversion recovery* (IFDIR) sekvenca,¹ ki predvsem služijo triažiranju bolnikov in po potrebi vodijo do kontrastne MRA. Za prikaz specifičnih patologij ledvičnega žilja se lahko opravi tudi dinamična MRA, katere prednost je lahko prikaz pretoka po arteriji v realnem času, odkrivanje arterijskih zožitev, arteriovenskih fistul ali malformacij.¹⁸

Pri ugotavljanju zožitev renalnih arterij bolnikov s fibromuskularno displazijo (FMD) je neinvazivni prikaz z MRA in CTA manj zanesljiv. Pogosti so namreč lažno negativni rezultati neinvazivnih slikovnih preiskav pri bolnikih z zožitvami intrarenalnih segmentov arterij. Prizadetost distalnih arterijskih segmentov ledvic je najpogostejša pri bolnikih s FMD. Občutljivost MRA in CTA je pri tej patologiji samo 22–28 %.¹⁹ MRA ima visoko občutljivost pri odkrivanju zožitev proksimalnega dela renalnih arterij.¹⁹

VENSKI SISTEM

Doplerski UZ predstavlja osnovno metodo diagnostike venske insuficience. Presečne slikovne metode CT in MR prikaza venskih patologij, predvsem tromboz, še nimajo jasno določenega mesta med slikovnimi prikazi. CT-venografija (CTV) in MR-venografija (MRV) omogočata jasen prikaz globokega venskega sistema in pelvičnih ter centralnih ven, vključno z infraingvinalnimi področji, nedostopnimi UZ-pregledu.²⁰

UTESNITVENI SINDROMI

Venski utesnitveni sindromi so redka, edinstvena skupina žilnih nepravilnosti, za katere je značilen pritisk okolnih anatomskih struktur (arterij, kosti, mišic, ligamentov) na prizadeto veno. Tipično se pojavljajo pri mlajših, sicer zdravih odraslih. Patogenetsko bi naj ponavljajoče se mikrotravme na mestu utesnitve oziroma zunanje kompresije povzročale poškodbo endotelija, nastanek fibrinskih trakov ter nenazadnje trombozo. Najpogostejši utesnitveni sindromi so May-Thurnerjev sindrom, sindrom torakalnega izhoda – venski sindrom torakalnega izhoda, imenovan Paget-Schroetter, sindrom utesnitve leve renalne vene, imenovan Nutcrackerjev sindrom, in kompresija poplitealne vene. Primarno ob sumu na utesnitveni sindrom uporabljamo doplerski UZ, vendar je zaradi potrebe po prikazu centralnih struktur in okolne anatomije za natančnejšo opredelitev in potrditev treba opraviti presečno slikovno diagnostiko, kot je CTA, CVT ali MRA, MRV.²¹ Prednosti CTA in CTV so hitra, natančna in zanesljiva opredelitev na račun odlične prostorske, kontrastne in časovne ločljivosti. Največja pomanjkljivost je potreba po ionizirajočem sevanju, še posebno pri opredelitvi posameznih utesnitvenih sindromov, kjer je potrebno slikanje v različnih položajih. Poleg tega je težko prikazati vene v fazi, ko so najbolj kontrastno obarvane (izbrati pravi čas zajemanja slik venske faze), namreč kontrast za potrebe prikaza ven najprej preide pljučno cirkulacijo, nato po arterijah priteče v kapilarno mrežo in šele nato v venski sistem. Posledično kontrastno obarvanje pri indirektni venografiji nikoli ni tako dobro kot pri direktni venografiji ali CTA in tudi možnosti volumskih ali večravninskih rekonstrukcij niso možne ali pa so slabše kakovosti.²¹

V zadnjih letih sta MRA z MRV postali vodilni slikovni metodi ocenjevanja venskih utesnitvenih sindromov. Glavna pomanjkljivost so daljši preiskovalni časi v primerjavi s CTA, CTV. Z MR je po navadi lažje pridobiti optimalnejšo vensko fazo kot s CT, saj se lahko opravi poljubno število ponovitev, ker ni ionizirajočega sevanja. Kadar smo pri

preiskavah omejeni s slabšo ledvično funkcija za prikaz posameznih utesnitvenih sindromov tudi ne potrebujemo kontrastnega sredstva.

Zelo dober prikaz venskega in arterijskega sistema omogočajo MR-kontrastna sredstva, ki se vežejo na albumine in po več ur ostanejo v krvi - tako imenovana "blood pool" kontrastna sredstva, kot je bil pred desetletjem registriran Vasovist/Ablavar. V Sloveniji trenutno takšna kontrastna sredstva niso na voljo.

ZAKLJUČEK

Presečne slikovne metode CT in MR, tako angiografske kot venografske, omogočajo visokoločljivostni prikaz, neodvisen od preiskovalca, kar predstavlja pomembnejšo omejitev doplerskega UZ.

CT-prikaz je še posebej pomemben v urgentnih situacijah, tako zaradi hitrosti pridobitve slik visoke ločljivosti, ki omogočajo volumske in večravninske rekonstrukcije ter načrtovanje terapij, kot tudi v sami diferenciralni diagnostiki urgentnih bolnikov zaradi prikaza okolnih struktur.

MR ima pomembno vlogo v prikazu dinamike pretokov po žilju, prikazu različnih utesnitvenih sindromov, kjer je koristna dodatna MR mehkotivna ločljivost in možnost več ponovitev slikanja ob spremenjenih položajih telesa oziroma uda, ter nenazadnje možnost prikaza žilnega sistema brez uporabe kontrastnega sredstva in brez vpliva kalcifikacij ter žilnih opornic v žilni steni.

LITERATURA

1. Edelman RR, Koktyoglou I. Non-Contrast MR Angiography: An Update. *J. Magn. Reson. Imaging* 2019; 49: 355–73.
2. Grobner T Gadolinium-a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (4): 1104–8.
3. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Murray DL, Thielen KR, Williamson EE, Eckel LJ. Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology* 2015; 275 (3): 772–82.
4. Korosec FR, Frayne R, Grist TM, Mistretta CA. Time-resolved contrast-enhanced 3D MR angiography. *Magn Reson Med* 1996; 36 (3): 345–51.
5. Ouwendijk R, Kock MC, van Dijk LC, van Sambeek MR, Stijnen T, Hunink MG. Vessel wall calcifications at multi-detector row CT angiography in patients with peripheral arterial disease: effect on clinical utility and clinical predictors. *Radiology* 2006; 241 (2): 603–8.

6. Hai Z, Guangrui S, Yuan Z, Zhuodong X, Cheng L, Jingmin L, Yun S. CT angiography and MRI in patients with popliteal artery entrapment syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191 (6): 1760–6.
7. Jean G, Bresson E, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, Chazot C. Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (3): 948–55.
8. Ferreira Botelho MP, Koktzoglou I, Collins JD, Giri S, Carr JC, Gupta N, Edelman RR. MR imaging of iliofemoral peripheral vascular calcifications using proton density-weighted, in-phase three-dimensional stack-of-stars gradient echo. *Magn Reson Med* 2017; 77 (6): 2146–52.
9. Wasserman BA. Advanced contrast-enhanced MRI for looking beyond the lumen to predict stroke: building a risk profile for carotid plaque. *Stroke* 2010; 41:S12.
10. Wagle WA, Dumoulin CL, Souza SP, Cline HE. 3DFT MR angiography of carotid and basilar arteries. *AJNR Am J Neuroradiol* 1989; 10 (5): 911–9.
11. Debrey SM, Yu H, Lynch JK, Lovblad KO, Wright VL, Janket SJ, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance angiography for internal carotid artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2008; 39: 2237.
12. Richter GM. State-of-the-Art Imaging of the Aorta with Respect to Endoluminal Intervention. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2020; 43: 1745–55.
13. Isselbacher EM. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 2005; 111: 816.
14. Perez-Garcia CN, Olmos C, Vivas D et al. IgG4-aortitis among thoracic aortic aneurysms. *Heart.* 2019; 105: 1583.
15. Chaer RA, Abularrage CJ, Coleman DM et al. The Society for Vascular Surgery clinical practice guidelines on the management of the visceral aneurysms. *J Vasc Surg.* 2020; 72: 3S.
16. De Vries , Hunik MG, Polak JF. Summary receiver operating characteristic curves as a technique for meta-analysis of the diagnostic performance of duplex ultrasonography in peripheral arterial disease. *Acad Radiol.* 1996; 3: 361–9.
17. Mathew RC, Kramer CM. Recent advances in magnetic resonance imaging for peripheral artery disease. *Vasc Med.* 2018; 23 (2): 143–52.
18. Bedayat A, Hassani C, Prosper AE, Chalian H, Khoshpouri P, Ruehm SG. Recent innovations in Renal Vascular Imaging. *Radiol Clin N Am.* 2020; 58: 781–96.
19. Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, Kroon AA, Maki JH, Leiner T, et al. Accuracy of computed tomographic angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis. *Ann Intern Med.* 2004; 141: 674.
20. Arnoldussen CWKP, Lam Y, Ito N, Winkens B, Kooi ME, Wittens CHA et al. Gadobutrol versus gadofosveset-trisodium in MR venography of the lower extremities. *Eur Radiol* 2017; 27:4986.
21. Zucker EJ, Ganguli S, Ghoshhajra BB, Gupta R, Prabhakar AM. Imaging of venous compression syndromes. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2016; 6 (6): 519–32.

VLOGA ANTITROMBOTIČNEGA ZDRAVLJENJA PRI PERIFERNI ARTERIJSKI BOLEZNI

¹Vinko Boc, ^{1,2}Anja Boc

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

² *Inštitut za anatomijo, Medicinska fakulteta Ljubljana, Univerza v Ljubljani*

POVZETEK

Periferna arterijska bolezen (PAB) je pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti v razvitem svetu. Bolniki s PAB imajo poleg okrnjene prekrvavitve spodnjih udov tudi veliko tveganje za ishemične zaplete v koronarnem in karotidnem povirju. Obravnava bolnikov je usmerjena tako v lokalno zdravljenje ishemije uda kot tudi v sistemsko preprečevanje življenja ogrožajočih srčno-žilnih ishemičnih dogodkov. Pomembno vlogo pri tem imajo antitrombotična zdravila. Bolnikom s PAB najpogosteje predpišemo aspirin, ki mu lahko v primeru stabilne oblike bolezni dodamo nizke odmerke rivaroksabana. Klopidogetrel predpišemo, kadar bolnik aspirina ne prenaša. Kombinacijo aspirina in klopidogetrela predpisujemo samo v primeru izpolnjenih indikacij po znotrajžilnih posegih na perifernih arterijah, medtem ko po kirurških revaskularizacijskih posegih predpisujemo po navadi samo aspirin.

Ključne besede: periferna arterijska bolezen, antitrombotična zdravila, aspirin, klopidogetrel, rivaroksaban

UVOD

Periferna arterijska bolezen (PAB) prizadene znaten delež starejšega prebivalstva razvitega sveta in predstavlja pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti. Bolniki s PAB imajo poleg okrnjene prekrvavitve spodnjih udov tudi veliko tveganje za ishemične dogodke v koronarnem in karotidnem povirju, zato je njihova obravnava usmerjena tako v lokalno zdravljenje ishemije uda kot tudi v sistemsko preprečevanje življenja ogrožajočih srčno-žilnih ishemičnih dogodkov. Za upočasnitev napredovanja PAB so ključni ukrepi za obvladovanje dejavnikov tveganja za aterosklerozo, med katere spadajo opustitev kajenja, uživanje hrane po mediteranskem tipu, vzdrževanje primerne telesne teže in redna telesna aktivnost ter

nadzor in uravnavanje krvnega tlaka, krvnih maščob in krvnega sladkorja. Zelo pomembno vlogo pri zdravljenju pa imajo tudi antitrombotična zdravila, s katerimi preprečujemo tako ishemične srčno-žilne dogodke kot tudi zgodnje zaplete po revaskularizacijskem zdravljenju perifernih arterij. V prispevku razpravljamo o vlogi različnih antitrombotičnih zdravil pri zdravljenju PAB.

VLOGA ANTITROMBOTIČNIH ZDRAVIL PRI PREPREČEVANJU ISHEMIČNIH SRČNO-ŽILNIH DOGODKOV

Simptomatska PAB je prepoznan in pomemben dejavnik tveganja za ishemične srčno-žilne dogodke, pomen asimptomatske oblike bolezni pa ni tako jasen. Raziskava Diehma in sod. je ugotavljala, da imajo asimptomatski bolniki s PAB podobno tveganje za ishemične srčno-žilne dogodke kot simptomatski bolniki.¹ Dve večji randomizirani raziskavi sta preučevali smiselnost predpisovanja antiagregacijskega zdravljenja asimptomatskim bolnikom s PAB, a nista potrdili učinkovitosti aspirina v primerjavi s placebom niti pri preprečevanju velikih ishemičnih dogodkov v koronarnem in karotidnem povirju niti pri preprečevanju velikih ishemičnih dogodkov na spodnjem udu.^{2,3} Slovenske smernice⁴ po zgledu evropskih^{5,6} priporočajo antiagregacijsko zdravljenje samo pri bolnikih s simptomatsko obliko PAB, zadnje ameriške smernice iz leta 2016 pa dopuščajo antiagregacijsko zdravljenje tudi pri asimptomatskih bolnikih.⁷

Antiagregacijsko zdravljenje

Bolnikom s PAB praviloma predpišemo trajno enotirno antiagregacijsko zdravljenje, saj raziskave niso potrdile večje učinkovitosti dvotirnega zdravljenja. Raziskava CHARISMA⁸ je pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi ugotavljala, da aspirin enako učinkovito preprečuje srčni infarkt, možgansko kap ali srčno-žilno smrt kot kombinirano zdravljenje z aspirinom in klopidogrelom. V kasnejši metaanalizi se je kombinirano zdravljenje z aspirinom in klopidogrelom v primerjavi s samo aspirinom izkazalo za učinkovitejše pri bolnikih s koronarno boleznijo, ne pa tudi pri bolnikih s PAB; ob tem je bilo v skupini bolnikov z dvotirnim zdravljenjem pomembno več krvavitev, tako majhnih kot tudi velikih.⁹ Dvotirno antiagregacijsko zdravljenje z aspirinom in tikagrelorjem pa se je v primerjavi s samo aspirinom izkazalo za učinkovitejše in enako varno pri preprečevanju srčnega infarkta,

možganske kapi, srčno-žilne smrti, akutne ishemije uda in potrebe po revaskularizaciji perifernih arterij v skupini tistih bolnikov s PAB, ki so preboleli srčni infarkt.¹⁰ Evropske smernice zato pri bolnikih s PAB in prebolelim srčnim infarktom dopuščajo možnost zdravljenja s kombinacijo aspirina in tikagrelorja.^{5,6}

Za enotirno antiagregacijsko zdravljenje bolnikom s PAB najpogosteje predpišemo acetilsalicilno kislino oziroma aspirin, ki v trombocitih ireverzibilno zavira encim ciklooksigenazo in s tem sintezo tromboksana, ki spodbuja agregacijo trombocitov. Aspirin se je v desetletjih uporabe izkazal kot učinkovito in varno zdravilo, kar potrjujejo številne raziskave.¹¹⁻¹³ Redkeje bolnikom predpišemo tienopiridin klopidogetel, ki postane učinkovit šele zatem, ko ga v jetrih metabolizirajo encimi sistema P450. Aktivni metabolit klopidogetela prepreči aktivacijo trombocitov z zaviranjem trombocitnega receptorja za ADP. V raziskavi CAPRIE se je klopidogetel v primerjavi z aspirinom izkazal kot nekoliko učinkovitejši pri preprečevanju srčnega infarkta, možganske kapi in srčno-žilne smrti, ob tem pa je povzročil tudi manj velikih krvavitev (znotrajlobanjske in gastrointestinalne krvavitve).¹⁴ Slabost klopidogetela je relativno pogosta rezistenca nanj, ki je posledica neučinkovite aktivacije zdravila.¹⁵ Pri nas klopidogetel predpisujemo predvsem bolnikom s simptomatsko obliko PAB, ki ne prenašajo aspirina, evropske smernice pa dopuščajo njegovo uporabo tudi pri drugih simptomatskih bolnikih s PAB.^{5,6} Drugo zdravilo iz skupine tienopiridinov, tikagrelor, pri bolnikih s PAB enako učinkovito in varno preprečuje srčni infarkt, možgansko kap, srčno-žilno smrt in akutno ishemijo uda kot klopidogetel, a ne potrebuje aktivacije v jetrih.¹⁶ Bolnikom s PAB za enojno antiagregacijsko zdravljenje tikagrelorja praviloma ne predpisujemo.⁴⁻⁶

Kombinacija aspirina in oralnih antikoagulacijskih zdravil

Kombinirano zdravljenje z aspirinom in terapevtskimi odmerki kumarina pri bolnikih s PAB ni priporočljivo,⁴⁻⁶ saj v primerjavi s samo aspirinom ni izkazalo boljše učinkovitosti pri preprečevanju srčnega infarkta, možganske kapi, srčno-žilne smrti in hude ishemije perifernih arterij, ob tem pa je povzročilo več življenje ogrožajočih krvavitev.¹⁷

Večjo novost v režim antitrombotičnega zdravljenja PAB prinaša raziskava COMPASS,¹⁸ ki je preučevala učinkovitost in varnost kombiniranega zdravljenja z aspirinom in majhnimi odmerki rivaroksabana pri bolnikih s stabilno simptomatsko obliko PAB. Kombinacija aspirina in žilnega odmerka rivaroksabana je pomembno zmanjšala tako pojavnost srčnega

infarkta, možganske kapi ali srčno-žilne smrti kot tudi skupno pojavnost velikih ishemičnih dogodkov na spodnjih udih (kronične kritične ishemije, akutne ishemije in amputacij). V skupini bolnikov, zdravljenih s kombinacijo obeh zdravil, je bil delež krvavitev, tudi velikih (predvsem gastrointestinalnih), sicer nekoliko večji, vendar ni bilo statistično značilnih razlik v pogostosti smrtnih in znotrajlobanjskih krvavitev. Te ugotovitve je podprla tudi nedavna raziskava VOYAGER-PAD,¹⁹ ki je preučevala učinkovitost in varnost kombinacije aspirina in žilnega odmerka rivaroksabana pri bolnikih po revaskularizacijskem posegu na perifernih arterijah. Nekatere smernice že omenjajo kombinacijo nizkega odmerka acetilsalicilne kisline in rivaroksabana kot možen način antitrombotičnega zdravljenja pri bolnikih s stabilno obliko PAB.^{6,10}

VLOGA ANTITROMBOTIČNIH ZDRAVIL PO REVASKULARIZACIJSKEM POSEGU

Prve mesece po revaskularizacijskem posegu na perifernih arterijah je tveganje za ponovno zaporo zdravljenih arterij povečano, najpogosteje zaradi neointimalne hiperplazije, lahko pa pride tudi do akutne zapore zaradi arterijske tromboze. Bolniki, ki potrebujejo revaskularizacijski poseg, imajo v primerjavi s simptomatskimi bolniki s PAB, ki posega ne potrebujejo, povečano tveganje ne le za ishemičen dogodek na udu, temveč tudi za ishemičen dogodek v koronarnem in karotidnem povirju.²¹ Za preprečevanje vseh ishemičnih dogodkov je poleg izbora najustreznejše oblike revaskularizacijskega posega pomembna tudi pravilna izbira režima antitrombotičnega zdravljenja po posegu.

Antitrombotično zdravljenje po znotrajžilnem revaskularizacijskem posegu

Raziskav, ki bi ugotovljale učinkovitost različnih režimov antitrombotičnega zdravljenja po znotrajžilnih posegih na perifernih arterijah, je malo, zato večina priporočil temelji na ugotovitvah, ekstrapoliranih iz raziskav in režimov zdravljenja bolnikov po znotrajžilnem posegu na koronarnih arterijah.²²

Večini bolnikov po znotrajžilni revaskularizaciji arterij spodnjega uda predpišemo enotirno ali dvotirno antiagregacijsko zdravljenje, odvisno od vrste posega in zdravljenega segmenta. V monoterapiji je najpogosteje predpisano zdravilo aspirin, čeprav je dokazov o njegovi učinkovitosti pri preprečevanju zgodnjih ponovnih zožitev malo. Prve raziskave segajo v 90.

leta prejšnjega stoletja, ko so ugotovili, da kombinacija aspirina in dipidiramola v primerjavi s placebom zmanjša tveganje za ponovno zožitev po endovaskularnem posegu.²³ Učinkovitost nizkih in visokih odmerkov aspirina je bila podobna, vendar so visoki odmerki povzročili več gastrointestinalnih krvavitev.²⁴

Edina randomizirana raziskava, ki je primerjala učinkovitost dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja z aspirinom in klopidogetrelom s samo aspirinom, je pri bolnikih z dvotirnim zdravljenjem 6 mesecev po posegu ugotavljala pomembno manj ponovnih zožitev,²⁵ po 12 mesecih pa ta razlika ni bila več statistično značilna.²⁶ Kljub pomanjkljivim dokazom za učinkovitost uporabljamo kombinacijo aspirina in klopidogetrela po zgledu antitrombotičnega zdravljenja po posegih na koronarnih arterijah vse pogosteje tudi po znotrajžilnih posegih na spodnjem udu. Slovenske smernice⁴ priporočajo dvotirno antiagregacijsko zdravljenje z aspirinom in klopidogetrelom v trajanju od 1 do 3 mesecev pri vseh posegih z vstavitvijo žilne opornice. Smernice ESC⁵ predlagajo najmanj enomesečno dvotirno antiagregacijsko zdravljenje z aspirinom in klopidogetrelom po vstavitvi žilne opornice v infraingvinalne arterije, smernice ESVM⁶ pa poleg te indikacije navajajo še smiselnost dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja najmanj mesec dni po dilataciji arterije z balonskim katetrom, prevlečenim z zdravili, in najmanj 3 mesece po vstavitvi žilne opornice, prevlečene z zdravili, ali pokrite žilne opornice. V primeru dokazane rezistence na klopidogetrel smernice predlagajo zamenjavo klopidogetrela s tikagrelorjem.⁶ Slovenske smernice za antikoagulacijsko zdravljenje²⁷ priporočajo trimesečno dvojno antiagregacijsko zdravljenje tudi pri bolnikih po dilataciji arterije z balonskim katetrom, prevlečenim z zdravili, ter po balonski dilataciji poplitealne arterije ali golenskih arterij.

Bolnikom, ki prejemajo trajno antikoagulacijsko zdravljenje, po znotrajžilnem revaskularizacijskem posegu za najmanj mesec dni ob antikoagulacijskem zdravlilu predpišemo aspirin. Če je zaradi vrste posega indicirano dvojno antiagregacijsko zdravljenje, namesto aspirina ob antikoagulacijskem zdravlilu predpišemo klopidogetrel. Kadar ocenimo, da je tveganje za krvavitev preveliko, bolniku antiagregacijskega zdravila ne predpišemo.^{6,27}

Veliko spremembo v režimu antitrombotičnega zdravljenja po znotrajžilnem posegu bo verjetno prinesla raziskava VOYAGER,¹⁹ v kateri so bolnikom po posegu predpisali kombinacijo antiagregacijskega zdravila in nizkih odmerkov rivaroksabana. Ugotavljali so tako manjšo pojavnost ishemičnih dogodkov v koronarnem in karotidnem povirju kot tudi manjšo pojavnost akutne ishemije spodnjega uda po posegu, ob tem pa ni bilo pomembnejših razlik v pojavnosti krvavitev. V raziskavi je 51 % bolnikov v povprečju mesec dni in ne več

kot 6 mesecev poleg rivaroksabana in aspirina prejemale tudi klopidogetrel; kombinacija vseh treh zdravil se je izkazala kot enako varna, a ne bolj učinkovita kot kombinacija aspirina in rivaroksabana.

Antitrombotično zdravljenje po kirurškem revaskularizacijskem posegu

Evropske smernice^{5,6} po kirurškem revaskularizacijskem posegu priporočajo enotirno antiagregacijsko zdravljenje z aspirinom. Na infraingvinalnih arterijah v primeru premostitvene operacije z venskim obvodom dopuščajo možnost uporabe varfarina, v primeru premostitvene operacije z umetnim materialom pa dvotirno antiagregacijsko zdravljenje z aspirinom in klopidogetrelom. Izsledki raziskave VOYAGER¹⁹ bodo verjetno prinesli spremembe pri predpisovanju antitrombotičnega zdravljenja tudi pri bolnikih po kirurški revaskularizaciji arterij spodnjega uda.

ZAKLJUČEK

Simptomatska PAB je prepoznan dejavnik tveganja za ishemične srčno-žilne dogodke. Tveganje za velik ishemični dogodek v koronarnem in karotidnem povirju narašča s številom pridruženih žilnih bolezni. Posebno ogroženi so tisti bolniki s PAB, ki potrebujejo revaskularizacijski poseg na perifernih arterijah, saj imajo povečano tveganje tako za velik ishemični dogodek na udu kot tudi za srčni infarkt, možgansko kap in srčno-žilno smrt. Izbira ustreznega antitrombotičnega zdravljenja ima zato pomembno vlogo pri preživetju in kakovosti življenja bolnikov s PAB. Zadnje raziskave kažejo, da je trenutno kombinacija antiagregacijskega in nizkega odmerka antikoagulacijskega zdravila najustreznejša oblika zdravljenja.

LITERATURA

1. Diehm C, Alenbergr JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberl RL, et al. Mortality and Vascular Morbidity in Older Adults With Asymptomatic Versus Symptomatic Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 2009; 120: 2053–61.
2. Fowkes FGR. Aspirin for Prevention of Cardiovascular Events in a General Population Screened for a Low Ankle Brachial Index. A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2010; 303: 841.
3. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008; 337: a1840.

4. Blinc A, Kozak M, Šabovič M, Boc V, Poredoš P, Flis V et al. Združenje za žilne bolezni SZD, delovna skupina za periferno arterijsko bolezen. Priporočila za odkrivanje in zdravljenje periferne arterijske bolezni. *Zdr Vestn.* 2017; 86: 158–74.
5. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, 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). *Eur Heart J.* 2018; 39: 763–816.
6. 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.
7. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2017; 135.
8. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med.* 2006; 354: 1706–17.
9. Fanari Z, Malodiya A, Weiss SA, Hammami S, Kolm P, Weintraub WS. Long-term use of dual antiplatelet therapy for the secondary prevention of atherothrombotic events: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Revascularization Med.* 2017; 18: 10–5.
10. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, Steg PG, Cohen M, Kuder J, et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016: 2719–28.
11. Collaboration AT. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002; 324: 71–86.
12. Catalano M, Pilger E, Pabst E, Kostner G, Wautrecht JC, Baitsch G, et al. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: Randomized, double-blind trial. *J Intern Med.* 2007; 261: 276–84.
13. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Peripheral Artery Disease. *JAMA.* 2009; 301: 1909.
14. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996; 348: 1329–39.
15. Olinic D-M, Tataru DA, Homorodean C, Spinu M, Olinic M. Antithrombotic treatment in peripheral artery disease. *Vasa.* 2018; 47: 99–108.
16. Hiatt WR, Fowkes FGR, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med.* 2017; 376: 32–40.
17. Oral Anticoagulant and Antiplatelet Therapy and Peripheral Arterial Disease. *N Engl J Med.* 2007; 357: 217–27.
18. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018; 391: 219–29.
19. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1994–2004.
20. Blinc A, Boc V, Fras Z, Kovačič D, Kozam M, Šabovič M et al. Priporočila za predpisovanje majhnih odmerkov rivaroksabana 2 x 2,5 mg v kombinaciji z acetilsalicilno kislino. *Rev ISIS.* 2019; 37–9.
21. Hess CN, Wang TY, Weleski Fu J, Gundrum J, Allen LaPointe NM, Rogers RK, et al. Long-Term Outcomes and Associations With Major Adverse Limb Events After Peripheral Artery Revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75: 498–508.
22. Hess CN, Norgren L, Ansel GM, Capell WH, Fletcher JP, Fowkes FGR, et al. A Structured Review of Antithrombotic Therapy in Peripheral Artery Disease With a Focus on Revascularization. *Circulation.* 2017; 135: 2534–55.
23. Heiss HW, Just H, Middleton D, Deichsel G. Reocclusion Prophylaxis with Dipyridamole Combined with Acetylsalicylic Acid Following PTA. *Angiology.* 1990; 41: 263–9.

24. Minar E, Ahmadi A, Koppensteiner R, Maca T, Stümpflen A, Ugurluoglu A, et al. Comparison of Effects of High-Dose and Low-Dose Aspirin on Restenosis After Femoropopliteal Percutaneous Transluminal Angioplasty. *Circulation*. 1995; 91: 2167–73.
25. Tepe G, Bantleon R, Brechtel K, Schmehl J, Zeller T, Claussen CD, et al. Management of peripheral arterial interventions with mono or dual antiplatelet therapy—the MIRROR study: a randomised and double-blinded clinical trial. *Eur Radiol*. 2012; 22: 1998–2006.
26. Strobl FF, Brechtel K, Schmehl J, Zeller T, Reiser MF, Claussen CD, et al. Twelve-Month Results of a Randomized Trial Comparing Mono With Dual Antiplatelet Therapy in Endovascularly Treated Patients With Peripheral Artery Disease. *J Endovasc Ther*. 2013; 20: 699–706.
27. Miklič M, Kozak M B V. Periferna arterijska bolezni. V: Mavri A. Antikoagulacijsko zdravljenje. 1. izd. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni. 2017; 103–6.

S CITOSTATIKOM PREVLEČENI BALONI (DCB) PRI POSEGIH NA PERIFERNIH ARTERIJAH IN POVEČANA SMRTNOST

Rok Perme

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

POVZETEK

S citostatikom prevlečeni baloni so se v zadnjih letih uveljavili kot uspešna strategija pri endovaskularnih perifernih žilnih posegih zlasti na femoropoplitealnem arterijskem segmentu, vendar so se pojavila nekatera pomembna vprašanja, zlasti tveganje povečane dolgoročne smrtnosti ob uporabi s paklitakselom prevlečenih balonov (in opornic).

Ključne besede: PAB, paklitaksel, smrtnost

Perkutana balonska angioplastika (PTA) je uveljavljen način endovaskularnega zdravljenja bolnikov s periferno arterijsko boleznijo (PAB), ki imajo zaradi aterosklerotičnih zožitev ali zapor perifernih arterij funkcionalno omejujočo intermitentno klavdikacijo ali kritično ishemijo.

Na mestu dilatacije lahko (takoj oz. v prvi uri po posegu) pride do tromboze in disekcije ali zaradi elastičnih lastnosti žilne stene do ponovne zožitve zaradi tako imenovanega »recoila«. Ta zaplet se večinoma rešuje že na operacijski mizi in določa tehnično uspešnost posega, ki praviloma presega 90 %. Eden od pojavov, ki ga navadno opazimo med 1. in 6. mesecem po posegu in vpliva na dolgoročno prehodnost arterije, pa je nastanek t.i. neointime, ki je posledica migracije in proliferacije gladkomišičnih celic iz medije v intimo ter nastajanja zunajceličnega matriksa. Nastanek in hiperplazijo neointime lahko zaviramo z lokalno uporabo antiproliferativnih zdravil, ki jih moramo dostaviti na želeno mesto v arteriji. Med antiproliferativnimi zdravili se je na področju perifernih arterij uveljavila učinkovina paklitaksel. Paklitaksel z vezavo na N-konec β -tubulina povzroči ireverzibilno stabilizacijo mikrotubulov, ki so del celičnega vretena, in s tem povzroči zaustavitev celice v G2/M-fazi celičnega cikla in celično smrt.

Paklitaksel lahko na mesto želenega delovanja dostavimo vezanega na žilno opornico, kar se je s prvimi t.i. z zdravili prevlečenimi (*drug-eluting*) opornicami (DES) pred več kot 15 leti (Cypher, Taxus) uveljavilo na področju koronarnih arterij. Na področju perifernih arterij pa se hitro razvija tehnologija z zdravili prevlečenih balonov (*drug-coated baloon*; DCB). Osnovo DCB predstavljajo običajni balonski katetri, na površino katerih je nanešena aktivna učinkovina paklitaksel, ki se mora pri napihnenju balona v čim večji meri sprostiti s površine in vtisniti v žilno steno, kjer začne delovati. Poleg tega je zaželena čim manjša izguba na poti do mesta delovanja (rokovanje pred vnosom v telo, prehod skozi žilno uvajalo, predilatacija obstruktivnih lezij). Paklitaksel je na površino balona »pritrjen« preko nosilnih snovi, ki se razlikujejo med posameznimi proizvajalci: iopromid, sečnina, polisorbitol/sorbitol, BTHC (butiril-3-heksil citrat) ... Običajna koncentracija paklitaksela je 2, 3 ali 3,5 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ površine balona – v primeru uporabe na femoropoplitealnem segmentu to pomeni od 1 mg do blizu 10 mg paklitaksela v kristalizirani obliki (razpolovni čas nekaj tednov) na 1 balon (odvisno od premera in dolžine balona), kar v praksi (tudi glede na podatke iz nekaterih raziskav^{1,2}) pomeni odmerek paklitaksela od 5 do 20 mg na poseg. Za primerjavo, v primeru i.v. zdravljenja malignomov (rak dojke, jajčnika, trebušne slinavke ...) je odmerek topnega paklitaksela (razpolovni čas približno 6 ur) okrog 300 mg na 1 cikel kemoterapije.

V zadnjih letih so bile izvedene številne raziskave, ki so utrle pot DCB na področju posegov na perifernih arterijah (govorimo predvsem o femoropoplitealnem segmentu), saj so v primerjavi z običajno balonsko angioplastiko pokazale prednosti glede na izgubo lumna, stopnjo restenoze in potrebo po ponovni revaskularizaciji (tabela 1).

Tabela 1. Glavne raziskave z DCB (femoropoplitealni segment); 7 raziskav, 6 različnih tehnologij; PTX-paklitaksel, PEG-polietilenglikol

Raziskava	Tehnologija	Dolžina lezije [cm]	Delež zapor [%]	Izguba lumna [mm] (po 6 m)		
				DCB	Kontrola	
<i>Thunder</i> ³	PTX $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ +iopromid	3	7,5	27	0,4	1,7
<i>Fempac</i> ⁴	PTX $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ +iopromid	3	6,0	15	0,5	1,0

<i>Levant 1</i> ⁵	PTX 2 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ +polisorbát	8,1	40	0,46	1,09
<i>Pacifier</i> ⁶	PTX 3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ +urea	6,8	30,8	-0,01	0,65
<i>Biolux P-1</i> ⁷	PTX 3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ +BTHC	6,1	0	0,5	1,0
<i>Advance PTX</i> ⁸	PTX 3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$	10,0	37,0	0,9	1,3
<i>CVI</i> ⁹	PTX 2 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ +PEG	7,2	12,1	0,44	ni kontrol

V kasnejšem razvoju sta pomembni zlasti 2 raziskavi, in sicer INPACT SFA¹ ter Levant-2¹⁰. Prva je po 2 letih pokazala izboljšano primarno prehodnost pri bolnikih, kjer so uporabili DCB (78,9 %), v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z običajnimi baloni (50,1 %). Prav tako je bila pomembno manjša potreba po ponovni revaskularizaciji glede na klinično simptomatiko; v skupini z DCB je bilo takih bolnikov 9,1 %, v skupini z običajno PTA pa 28,3 %. V drugi omenjeni raziskavi je bila enoletna prehodnost v skupini z DCB 65,2 %, v skupini z navadno PTA pa 52,6 %.

Na podlagi podatkov iz omenjenih in drugih raziskav že obstajajo priporočila za primarno uporabo s citostatikom prevlečenih balonov v primeru endovaskularnega zdravljenja lezij na femoropoplitealnem arterijskem segmentu po predhodni čim bolj optimalni predilataciji z običajnim balonom. Uporabo tako na primer priporočajo smernice ESVM¹¹ (stopnja priporočila II, raven dokazov B), medtem ko so smernice nekaterih drugih organizacij v tem pogledu bolj ohlapne oz. nedorečene.¹²

V letu 2018 pa je polje endovaskularnega zdravljenja periferne arterijske bolezni razburkala metaanaliza, ki je pokazala **povečano umrljivost** bolnikov, pri katerih so v femoropoplitealnem segmentu uporabili DCB ali DES.¹³ V metaanalizo so vključili 28 randomiziranih kontroliranih raziskav s skupno 4663 vključenimi bolniki, pri čemer jih je velika večina (89 %) imela intermitentno klavdikacijo. Opazovali so smrtnost zaradi vseh vzrokov med bolniki, zdravljenimi z običajno balonsko angioplastiko, in bolniki, pri katerih so uporabili s paklitakselom prevlečen balon ali žilno opornico. V prvem letu po posegu razlik v smrtnosti ni bilo. V drugem letu je bila v skupini s paklitakselom smrtnost značilno večja v primerjavi s kontrolno skupino (7,2 % proti 3,8 %), po 5 letih pa se je ta razlika še povečala, in sicer na 14,7 % v skupini s paklitakselom oz. 8,1 % v kontrolni skupini. Podatke

prikazuje tabela 2, iz katere je razvidno tudi, da je bilo število raziskav (oz. vključenih bolnikov), za katere so bili na voljo podatki o smrtnosti, po 5 letih razmeroma majhno.

Tabela 2. Smrtnost zaradi vseh vzrokov ob uporabi s paklitakselom prevlečenih balonov ali žilnih opornic v femoropoplitealni arteriji.¹³

Smrtnost	Paklitaksel	Kontrola	Razmerje obov
1 leto	2,3 % (58/2506)	2,3 % (45/1926)	1,08
2 leti	7,2 % (101/1397)	3,8 % (35/919)	1,68
5 let	14,7 % (78/529)	8,1 % (27/334)	1,93

Na podlagi omenjene analize so regulatorni organi v različnih državah sprejeli bolj ali manj stroga priporočila glede uporabe s paklitakselom prevlečenih balonov ali žilnih opornic, od odsvetovane uporabe pri bolnikih z intermitentno klavdikacijo do skrbnega razmisleka o uporabi, ob tem pa veljajo tudi navodila glede rednega spremljanja bolnikov in pomembnosti pojasnilne dolžnosti.

V odgovor na omenjeno metaanalizo se je začela revizija analiziranih raziskav in pregled različnih registrov ter drugih podatkov. Najbolj sveža je vmesna analiza švedske raziskave SWEDEPAD, objavljena v ugledni reviji The New England Journal of Medicine konec decembra 2020.¹⁴ Gre za raziskavo (začeta novembra 2014), ki poteka v več centrih na Švedskem in ima za cilj ugotoviti, ali uporaba z zdravili prevlečenih balonov in/ali žilnih opornic izboljša a) incidenco amputacij pri bolnikih s kritično ishemijo in b) kakovost življenja pri bolnikih z intermitentno klavdikacijo. Decembra 2018 so vključevanje novih preiskovancev v raziskavo začasno ustavili in opravili analizo smrtnosti zaradi vseh vzrokov. Skupno so analizirali 2289 bolnikov v približno polovičnem deležu glede na uporabo paklitaksela oz. neprevlečenih balonov/opornic. Razmerje med bolniki s kritično ishemijo in klavdikanti je bilo 65 proti 35 %. Povprečno obdobje spremljanja je bilo 2,5 leta (najdaljše 4 leta) in ni pokazalo razlike v smrtnosti, ki je bila 25,5 % v skupini s paklitakselom in 24,6 % v kontrolni skupini; prav tako ni bilo razlik znotraj skupine s kritično ishemijo (33,4 oz. 33,1

%) oz. intermitentno klavdikacijo (10,9 oz. 9,4 %). Švedski raziskovalci so tako ponovno začeli z vključevanjem v omenjeno raziskavo.

Pojavljajo se tudi vprašanja o mehanizmu povečane smrtnosti, saj zaenkrat raziskovalci niso našli prave razlage. Kot že omenjeno, so odmerki paklitaksela pri perifernih interventnih posegih reda velikosti od 10- do 100-krat manjši kot odmerki, uporabljeni pri zdravljenju rakavih bolezni. Pri onkoloških bolnikih jasne kardiovaskularne toksičnosti paklitaksela niso opazovali, brez zapletov so paklitaksel uporabili celo pri nosečih bolnicah z rakom dojke.¹⁵

ZAKLJUČEK

Uporaba s paklitakselom prevlečenih balonov (in žilnih opornic) pri interventnih posegih na femoropoplitealnem arterijskem segmentu kaže boljše rezultate v smislu prehodnosti kot običajna balonska angioplastika. Pojavil pa se je signal povečane dolgoročne smrtnosti (po 2 oz. 5 letih), zaradi česar so ponekod regulatorni organi omejili uporabo teh pripomočkov. Nekatere raziskave v zadnjem času so zavrgle tveganje povečane smrtnosti, vendar bo treba počakati dodatne informacije za dokončno določitev mesta DCB in DES pri perifernih interventnih posegih.

LITERATURA

1. Laird JR, Schneider PA, Tepe G, Brodmann M, Zeller T, Metzger C, et al. Durability of Treatment Effect Using a Drug-Coated Balloon for Femoropopliteal Lesions. 24-Month Results of INPACT SFA. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(21):2329–38.
2. Schneider PA, Laird JR, Doros G, et al. Mortality not correlated with paclitaxel exposure: an independent patient-level meta-analysis of a drug-coated balloon. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2550-63.
3. Tepe G, et al. Local Delivery of Paclitaxel to Inhibit Restenosis during Angioplasty of the Leg. *N Engl J Med*. 2008; 358: 689-99.
4. Werk M, et al. Inhibition of Restenosis in Femoropopliteal Arteries Paclitaxel-Coated Versus Uncoated Balloon: Femoral Paclitaxel Randomized Pilot Trial *Circulation*. 2008; 118: 1358-1365.
5. Scheinert D, et al. The LEVANT I (Lutonix paclitaxel-coated balloon for the prevention of femoropopliteal restenosis) trial for femoropopliteal revascularization: first-in-human randomized trial of low-dose drug-coated balloon versus uncoated balloon angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014; Jan; 7(1): 10-9.
6. Werk M, et al. Paclitaxel-Coated Balloons Reduce Restenosis After Femoro-Popliteal Angioplasty. Evidence From the Randomized PACIFIER Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012; 5: 831-840
7. Scheinert D, Schulte KL, Zeller T, Lammer J, Tepe G. Paclitaxel-releasing balloon in femoropopliteal lesions using a BTHC excipient: twelve-month results from the BIOLUX P-I randomized trial. *J Endovasc Ther*. 2015; Feb; 22(1): 14-21.
8. Scheinert D. Advance 18 PTX Study 6-month results. *LINC* 2013.
9. Duda S. ILLUMENATE. *EURO PCR* 2013.

10. Rosenfield K, Jaff MR, White CJ, Rocha-Singh K, MenaHurtado C, Metzger DC, et al. Trial of a paclitaxel-coated balloon for femoropopliteal artery disease. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(2):145–53.
11. Frank U, Nikol S, Belch J, et al. ESVM Guideline on Peripheral Arterial Disease. *Vasa* (2019), 48 (Supplement 102), 65–79.
12. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, et al. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2019) 58, S1-S109.
13. Katsanos K, Stavros S, Panagiotis K, Miltiadis K, Dimitrios K. Risk of Death Following Application of Paclitaxel Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg: A Systematic Review and Meta Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(24):e011245.
14. Nordanstig J, James S, Andersson M, et al. Mortality with Paclitaxel-Coated Devices in Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med*;383:2538-46.
15. Cardonick E, Bhat A, Gilmandyar D, Somer R. Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: case series and review of the literature. *Ann Oncol*. 2012; 23:3016–3023.

HIBRIDNI POSEGI ZA ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S POMEMBNO PERIFERNO ARTERIJSKO BOLEZNIJO

Mladen Gasparini

Oddelek za žilno kirurgijo, Splošna bolnišnica Izola

POVZETEK

S staranjem prebivalstva raste tudi število bolnikov, ki ima prizadetih več segmentov arterijske cirkulacije. Ker gre velikokrat za polimorbidne bolnike, je lahko obsežen kirurški poseg zanje zelo tvegan. Zato so se v zadnjih desetih letih uveljavile t. i. hibridne tehnike, pri katerih uporabljamo prednosti znotrajžilnega (npr. manjšo invazivnost) in kirurškega zdravljenja (npr. možnost premostitve daljših zapor). Kratkoročni rezultati zdravljenja s hibridnimi tehnikami so pokazali podobno uspešnost revaskularizacije v primerjavi s kirurškim zdravljenjem, pri čemer imajo bolniki po takih posegih krajšo ležalno dobo, manjše število zapletov in manjše število ponovnih sprejemov v bolnišnico. Dolgoročni primerjalni rezultati še niso na voljo, vendar se zdijo hibridne tehnike dobra alternativa kirurškemu posegu predvsem za polimorbidne in zelo ogrožene bolnike. Vsakega bolnika s periferno arterijsko boleznijo (PAB) je zato glede izbire načina revaskularizacije treba obravnavati individualno, upoštevajoč njegovo splošno zdravstveno stanje in specifičnosti prizadetih arterijskih segmentov.

Ključne besede: periferna arterijska bolezen, kirurško zdravljenje, znotrajžilno zdravljenje, hibridni poseg

UVOD

V zadnjih 20 letih se je v medicini močno uveljavil trend uporabe vse manj invazivnih terapij, ki prinašajo prednosti glede števila zapletov, časa okrevanja in stroškov zdravljenja. Tudi na področju zdravljenja bolezni arterij se je močno razširila uporaba različnih znotrajžilnih tehnik, ki so pri določenih indikacijah (npr. kratkih izoliranih zožitvah/zaporah arterij) povsem nadomestile kirurško zdravljenje. Pri obsežnejših in kompleksnejših arterijskih lezijah pa je včasih kirurška revaskularizacija edina možnost zdravljenja. Ker je kirurško zdravljenje povezano z večjo obolevnostjo in umrljivostjo v primerjavi z znotrajžilnim

posegom, je pri odločitvah za najustreznejšo metodo zdravljenja treba upoštevati ogroženost uda, splošno stanje bolnika in pričakovane koristi načrtovanega posega.

S staranjem prebivalstva raste tudi število bolnikov, ki ima prizadetih več segmentov arterijske cirkulacije. Ker gre velikokrat za polimorbidne bolnike, je lahko obsežen kirurški poseg zanje zelo tvegan. Zato so se v zadnjih desetih letih uveljavile t. i. hibridne tehnike, pri katerih uporabljamo prednosti znotrajžilnega (npr. manjšo invazivnost) in kirurškega zdravljenja (npr. možnost premostitve daljših zapor). Čeprav so prvi hibridni poseg opisali že v 70. letih prejšnjega stoletja, pa je njihovo število začelo hitreje naraščati šele v zadnjih dvajsetih letih. Tako se je število bolnikov, zdravljenih s hibridno tehniko, od leta 2000 do 2017 povečalo kar za petkrat.¹ Večino teh posegov v razvitem svetu opravi za to usposobljen žilni kirurg.

Za lažje medsebojno primerjanje različnih hibridnih posegov jih lahko razdelimo na enostavne in kompleksne posege. Pri tem težavnost določa znotrajžilni poseg oziroma vrsta lezije, ki jo zdravimo z znotrajžilnim posegom. Kompleksnost arterijskih lezij je določena s t.i. transatlantskim dogovorom (TASC), ki razvršča prizadetost arterij v štiri skupine. V skupini A so najbolj enostavne lezije (kratke zožitve ali zapore), v skupini D pa najzahtevnejše lezije (dolge, večnivojske stenoze in zapore). Kadar z znotrajžilnim posegom odpravljamo arterijske lezije, označene z TASC A ali B, govorimo o enostavnih hibridnih posegih, pri lezijah tipa TASC C in D pa za kompleksne hibridne posege. Pri kompleksnih hibridnih posegih sta obolevnost in umrljivost po posegu (pričakovano) višji v primerjavi z enostavnimi.²

Poleg tehnike izvajanja hibridnih posegov je pomemben tudi prostor, v katerem te posege opravljamo. Načeloma jih lahko izvajamo bodisi v običajnih operacijskih dvoranah s pomočjo ustreznega »C-loka«, bodisi v katetrskem laboratoriju, v katerem se sicer izvajajo znotrajžilni posegi, ali pa v posebnih hibridnih operacijskih dvoranah. Uporaba navadnih operacijskih dvoran navadno nudi nekoliko boljše pogoje za kirurško delo, vendar na račun slabše vizualizacije in težjega prilagajanja položaja bolnika in RTG-aparata za doseg zelenega slikovnega prikaza. Opravljanje hibridnih posegov v radiološkem katetrskem laboratoriju omogoča sicer dober angiografski prikaz arterij in hitro dostopnost vseh potrebnih materialov, vendar pa se pogosto pojavljajo težave s prostorom, ki je na voljo medicinskemu osebju in aparataram ter težave z ustrežno osvetlitvijo in zagotavljanjem sterilnega okolja. Hibridna operacijska dvorana zadovoljuje tako kirurške kot radiološke

zahteve in je zato najprimernejša za izvajanje tovrstnih posegov. Njeni pomanjkljivosti sta visoka cena postavitve in relativno velik prostor, potreben za njeno umestitev.

HIBRIDNI POSEGI ZA ZDRAVLJENJE KRONIČNE KRITIČNE ISHEMIJE NA SPODNJIH OKONČINAH

Prevalenca PAB narašča po vsem svetu, kar velja tako za bolnike s klavdikacijskimi težavami in tudi za bolnike s kronično kritično ishemijo (KKI). V zadnjih letih je bilo veliko naporov vloženih v ozaveščanje bolnikov glede možnosti preprečevanje PAB, manj pa glede možnosti njenega pravočasnega in ustreznega zdravljenja. Tudi zato ostaja breme KKI izrazito visoko in je povezano s 25% umrljivostjo in 25% tveganjem za izgubo uda v prvem letu po postavitvi diagnoze.³

Bolniki s KKI imajo za razliko od bolnikov s klavdikacijami običajno prizadetih več arterijskih segmentov, zato je revaskularizacija, ki vključuje le izboljšanje arterijskega dotoka, pogosto nezadostna. Za odpravo kritične ishemije je običajno treba doseči neprekinjen pretok od femoralne arterije do stopala, kar navadno zahteva popolno revaskularizacijo oziroma izboljšanje tako dotoka kot tudi odtoka preko golenskih arterij.

Donedavna je bila kirurška revaskularizacija z venskim ali sintetičnim obvodom temelj zdravljenja bolnikov s KKI. Razvoj vse bolj izpopolnjenih znotrajžilnih tehnik pa je privedel do njihove prevlade pri zdravljenju enostavnih lezij, saj omogočajo nižjo obolenost in umrljivost v primerjavi s kirurškimi tehnikami ob podobnih kratkoročnih rezultatih. Pri dolgih in kalciniranih lezijah pa imajo znotrajžilni posegi nekoliko nižjo dolgoročno prehodnost in večje število reintervencij v primerjavi s kirurško napravljenim obvodom.⁴ Da bi združili prednosti znotrajžilnega in kirurškega zdravljenja, so se razvile t. i. hibridne tehnike, ki ponujajo manjšo invazivnost od kirurških posegov ob ohranjeni dobri kratkoročni prehodnosti.

Hibridni posegi ponekod dosegajo že 20 % vseh arterijskih revaskularizacij na spodnjih okončinah. Najpogostejša hibridna posega sta trombendarterektomija (TEA) skupne femoralne arterije (AFC) in hkratno stentiranje iliakalnih arterij oziroma TEA AFC in hkratno znotrajžilno širjenje povrhnje stegenske arterije (AFS).⁵ Hibridne tehnike imajo po oceni ameriškega združenja kirurgov (ACS) nekatere prednosti pred odprto kirurško revaskularizacijo, in sicer: krajšo ležalno dobo, nižje število zapletov in manjše število

ponovnih sprejemov v bolnišnico. Po hibridnem posegu pa je nekoliko nižji delež bolnikov, ki po enem letu ohrani pokretnost v primerjavi z bolniki, ki so imeli narejeno kirurško revaskularizacijo.⁶ Nekateri avtorji so svetovali dvostopenjsko zdravljenje; najprej kirurško revaskularizacijo, v naslednji hospitalizaciji pa še znotrajžilno. Hibridni posegi imajo tudi v primerjavi s takim pristopom več prednosti, saj lahko pri hibridnem posegu takoj ugotovimo in popravimo morebitne kirurške napake, zmanjšano tveganje za infekcije, potrebo po večkratni prilagoditvi antikoagulantne terapije ter skrajšamo čas hospitalizacije in stroške zdravljenja.⁷

- Hibridne posege na spodnjih okončinah lahko razdelimo v tri skupine:
- kirurška revaskularizacija, združena z znotrajžilnim zdravljenjem arterij proksimalno od mesta kirurškega posega,
- kirurška revaskularizacija, združena z znotrajžilnim zdravljenjem arterij distalno od mesta kirurškega posega, in
- kirurška revaskularizacija, združena z znotrajžilnim zdravljenjem arterij proksimalno in distalno od mesta kirurškega posega.

KIRURŠKA REVASKULARIZACIJA, ZDRUŽENA Z ZNOTRAJŽILNIM ZDRAVLJENJEM ARTERIJ PROKSIMALNO OD MESTA KIRURŠKEGA POSEGA

Najpogosteje se kot tarčna arterija za kirurški poseg uporablja skupna stegenska arterija (AFC), saj gre za glavno vstopno arterijo v spodnje okončine. Zdravljenje zožitev ali zapor AFC je bilo do pred kratkim izključno v domeni kirurške revaskularizacije. V zadnjih letih pa so se pojavila poročila tudi o uspešni znotrajžilni angioplastiki AFC, čeprav so bile skupine bolnikov razmeroma majhne. Tudi dolgoročna prehodnost znotrajžilnega zdravljenja AFC je vprašljiva, saj je Johnston opisal 78% prehodnost po enem mesecu, 58% po enem letu in zgolj 36% po treh letih.⁸ Novejše študije sicer poročajo o boljših rezultatih znotrajžilnega zdravljenja AFC z vstavitvijo opornice, tako da dosega triletna prehodnost 83%.⁹ Težava je v tem, da gre pri spremembah na AFC največkrat za zelo kalcinirane, ekscentrične in debele plake, ki velikokrat segajo tudi v globoko stegensko arterijo (AFP), kar onemogoča optimalno dilatacijo ter postavitve opornice v AFC. To lahko vodi v disekcijo in zaporo ustja AFP in s tem do takojšnje ogroženosti uda. Opornica, postavljena v zelo mobilno ingvinalno področje, je tudi podvržena velikim mehanskim obremenitvam, zato so v njej pogoste deformacije in frakture. Prisotnost opornice v AFC močno oteži tudi eventualni bodoči znotrajžilni poseg z dostopom preko zdravljenega arterije. Po drugi strani pa kirurška

trombendarterektomija AFC omogoča, da z relativno enostavnim posegom v celoti odstranimo debele in kalcinirane obloge, pri tem pa zagotovimo zelo dobro triletno prehodnost, ki dosega 91 %.¹⁰

Za enostavne lezije medeničnih arterij (tipa TASC A in B) so se znotrajžilne tehnike izkazale kot odlična alternativa kirurškemu zdravljenju. Pri kompleksnejših lezijah tipa TASC C in D pa je petletna prehodnost po balonski dilataciji in stentiranju okoli 64 %, po kirurški revaskularizaciji pa okoli 86 %.¹¹ Rezultati znotrajžilnega zdravljenja so še slabši, če gre za prizadetost tako skupne (AIC) kod tudi zunanje medenične arterije (AIE). V tem primeru je triletna prehodnost po znotrajžilnem zdravljenju zgolj 18 %.¹² Aortofemoralni obvod je zato v primeru obširne prizadetosti medeničnih arterij metoda izbora, saj dosega 86% petletno prehodnost, vendar na račun večje obolevnosti (20 %) in umrljivosti (4,4 %) v primerjavi z znotrajžilnim pristopom.¹³ V zadnjih letih je vse več poročil o uspešni hibridni revaskularizaciji iliofemoralnih segmentov, pri kateri hkrati opravimo TEA AFC in razširimo medenične arterije z znotrajžilnim posegom. Enoletna prehodnost takih kombiniranih posegov je zelo dobra in znaša okoli 95 %, ¹⁴ triletna prehodnost pa je okoli 91 % in se statistično ne razlikuje od prehodnosti aortofemoralnega obvoda, ki znaša 96 %. V primerjavi s kirurškim obvodom pa imajo hibridni posegi pomembno nižjo umrljivost (3 % proti 5 %) in dolžino bivanja v intenzivni enoti (3,9 proti 9,4 dneva).¹⁵ Rezultate hibridne revaskularizacije lahko še izboljšamo tako, da pred širjenjem medeničnih arterij naredimo oddaljeno endarterektomijo medeničnih arterij z Mollovim aterektomom. S tem močno zmanjšamo volumen aterosklerotičnih oblog in omogočimo vstavev širše opornice v medenične arterije. Večina avtorjev svetuje, da znotrajžilni poseg na medeničnih arterijah naredimo pred endarterektomijo AFC in da jo zaključimo z vstavljenjem venske krpice. Kljub dobrem kratkoročnim rezultatom hibridne revaskularizacije pa zaenkrat še ni na voljo študij, ki bi primerjale dolgoročno prehodnost medeničnih arterij po hibridnem posegu in kirurškem obvodu.

Pri obsežni obojestranski prizadetosti medeničnih arterij ostaja aortobifemoralni obvod še vedno zlati standard zdravljenja zlasti pri mlajših bolnikih, ki nimajo medicinskih zadržkov za splošno anestezijo. Število tovrstnih posegov sicer upada na račun drugih oblik revaskularizacije, hkrati pa narašča njihova kompleksnost, saj enostavnejše obojestranske lezije uspešno zdravimo z znotrajžilnim pristopom. Kljub zdravljenju vse bolj zapletenih lezij pa ostaja dolgoletno povprečje 30-dnevne umrljivosti bolnikov po aortobifemoralnem obvodu praktično nespremenjeno in se giblje okoli 3,5 %.¹⁶

Pri bolnikih z velikim tveganjem z obojestransko prizadetostjo medeničnih arterij, pri katerih znotrajžilno zdravljenje ni mogoče, se kot alternativa aortobifemoralnemu obvodu pojavlja obojestranska TEA AFC in znotrajžilna dezobliteracija iliakalnih arterij. Če je ena stran medeničnih arterij nedostopna za znotrajžilno zdravljenje, je možna kombinacija enostranske dilatacije medeničnih arterij ter femorofemoralnega obvoda. Tak hibriden poseg naj bi ob podobnih rezultatih omogočal za eno uro krajši poseg od klasičnega aortobifemoralnega obvoda ter za 4 dni krajšo hospitalizacijo bolnika.¹⁷

KIRURŠKA REVASKULARIZACIJA, ZDRUŽENA Z ZNOTRAJŽILNIM ZDRAVLJENJEM ARTERIJ DISTALNO OD MESTA KIRURŠKEGA POSEGA

Cilji zdravljenja bolnikov s KKI je odprava ishemične bolečine, zacelitev morebitnih razjed in zmanjšanje tveganja za izgubo uda. Vse to je običajno mogoče doseči le z revaskularizacijo različnih arterijskih segmentov, če pa to ni možno, je treba razmisliti tudi o čimprejšnji primarni amputaciji uda. Kirurške revaskularizacije pri bolnikih s KKI so po navadi obsežne in povezane s precejšnjo obolevnostjo in umrljivostjo. Zato pri bolnikih s KKI najprej preverimo možnosti znotrajžilnega zdravljenja, ki ima v prvih dveh letih po posegu podobne rezultate kot kirurško zdravljenje, ob tem pa nižjo obolevnost in umrljivost. Dolgoročno pa imajo bolniki s KKI, ki so bili zdravljeni z znotrajžilnim posegom slabše preživetje in večje število amputacij v primerjavi z bolniki, ki so imeli narejeno kirurško revaskularizacijo.¹⁸ Zato pri načrtovanju ustreznega pristopa upoštevamo tudi, da je petletno preživetje bolnikov s KKI le 30 %, desetletno pa le 5 %.³

Da bi izkoristili prednosti tako kirurškega kot znotrajžilnega zdravljenja, so se v zadnjih letih zelo razmahnile hibridne kirurško-znotrajžilne metode zdravljenja infraingvinalnih arterij. Najpogosteje se v ta namen kombinirajo TEA AFC in hkratno znotrajžilno zdravljenje povrhne stegenske arterije (AFS), femoropoplitealni obvod in hkratno znotrajžilno zdravljenje golenskih arterij, TEA AFC z oddaljeno TEA AFS in hkratnim stentiranjem distalne AFS ter znotrajžilno zdravljenje AFS in hkratni popliteotibialni obvod. Obstajajo pa seveda tudi drugi redkejši pristopi, kot npr. TEA poplitealne arterije in hkratno retrogradno znotrajžilno zdravljenje AFS.¹⁹ Hibridne tehnike nam tudi omogočajo, da v primeru, ko ni na voljo dovolj dolge VSM za venski obvod, del arterije zdravimo z znotrajžilnim pristopom in tako skrajšamo razdaljo, ki jo je treba premostiti z veno. Kadar nam s hibridnim posegom

uspe vzpostaviti neoviran pretok od skupne femoralne arterije do golenskih arterij in arterij stopala, govorimo o popolni revaskularizaciji, ki ima pomembno boljše triletno preživetje bolnikov brez amputacije v primerjavi z nepopolno revaskularizacijo (97 % vproti 81 %).²⁰

Najpogostejši infraingvinalni hibridni poseg je kombinacija TEA AFC in znotrajžilnega širjenja AFS. Triletna prehodnost tako tretiranega segmenta je okoli 60 % in je precej nižja od triletno prehodnosti izolirane TEA AFC, ki znaša okoli 90 %.²¹ V veliki študiji, ki je zajela skoraj 1500 bolnikov z infraingvinalno prizadetostjo arterij, so primerjali izhode zdravljenja po TEA AFC in hkratni znotrajžilni dilataciji AFS in po infraingvinalnem kirurškem obvodu. Bolniki v skupini s hibridnim posegom so imeli v primerjavi z bolniki s kirurškim obvodom manjšo potrebo po transfuzijah, nižje število pooperativnih zapletov (24 % vproti 32 %), manjše število ponovnih sprejemov, manj reoperacij in dva dni krajšo ležalno dobo. Med skupinama pa kratkoročno niso ugotovili razlik v umrljivosti ali številu večjih amputacij.⁶ V drugi pregledni študiji je bila enoletna prehodnost hibridnega zdravljenja večnivojskih infraingvinalnih lezij med 70 in 95 %, število bolnikov brez amputacij uda po enem letu pa med 85 in 97 %.¹ Žal ni na voljo dolgoročnih rezultatov primerjave med kirurškimi in hibridnimi posegi. Če pa upoštevamo primerjave med kirurškimi in znotrajžilnimi posegi, je mogoče sklepati, da imajo hibridni posegi nekoliko slabšo dolgoročno prehodnost od kirurških in jih zato uporabimo predvsem v primerih, ko je hitro pooperativno okrevanje pomembnejše od dolgoročne prehodnosti, kar velja zlasti za starejše in polimorbidne bolnike.

KIRURŠKA REVASKULARIZACIJA, ZDRUŽENA Z ZNOTRAJŽILNIM ZDRAVLJENJEM ARTERIJ PROKSIMALNO IN DISTALNO OD MESTA KIRURŠKEGA POSEGA

S staranjem prebivalstva in naraščanjem števila bolnikov s sladkorno boleznijo se večja tudi število bolnikov s PAB, ki ima prizadetih več nivojev arterijske cirkulacije na spodnji udih. Difuzna prizadetost arterij lahko vodi v nastanek KKI, ki je tudi najpogostejši razlog za amputacijo uda pri ljudeh s sladkorno boleznijo in s seboj prinaša 30% umrljivost bolnikov v prvem letu po amputaciji uda.²² Da bi to preprečili, je treba pri bolniku s KKI razrešiti stenoze in zapore na čim več nivojih in tako izboljšati dotok krvi v stegenske arterije, kakor tudi omogočiti neoviran odtok iz njih. Ker gre velikokrat za polimorbidne bolnike, je zaželeno, da se čim več posegov opravi v isti obravnavi. Kadar uporabimo hibridne tehnike,

po navadi osrednji arterijski segment zdravimo kirurško, proksimalne in distalne arterije pa znotrajžilno. Ena od možnih tehnik je tehnika t.i. dvojne PAGA (prearteriotomy guidewire access), pri kateri kirurško izprepariramo arterijo ter preko nje vstavimo vodilno žico in kateter tako v proksimalne kot tudi v distalne arterije. Po znotrajžilni razrešitvi proksimalnih in distalnih zapor ali zožitev odstranimo vse žice in vodila ter poseg zaključimo s TEA prizadetega segmenta. S tako tehniko je mogoče doseči manjše število pooperativnih zapletov kot pri kirurški revaskularizaciji. Pri tem ohranimo podobno triletno prehodnost.² Kljub temu nekateri avtorji zagovarjajo intervalni pristop h kompleksnim večnivojskim lezijam in najprej priporočajo kirurško revaskularizacijo (največkrat TEA) in šele nato odloženo znotrajžilno zdravljenje. Prednosti takega pristopa naj bi bili v enostavnejši izvedbi TEA in v lažji morebitni postavitvi opornice v neposredno bližino mesta endarterektomije.²³

ZAKLJUČEK

Hibridne tehnike združujejo prednosti kirurškega in znotrajžilnega zdravljenja. Kratkoročno so se izkazale za podobno učinkovite v primerjavi s kirurško revaskularizacijo, pri čemer imajo bolniki, zdravljeni s hibridno tehniko, manj zapletov in krajšo hospitalizacijo. Čeprav so hibridne tehnike poznane že več desetletij, pa še vedno ni na voljo veliko primerjalnih študij o njihovi dolgoročni učinkovitosti in morebitnih zapletih. Individualna obravnava vsakega bolnika s PAB, upoštevajoč njegovo splošno zdravstveno stanje in specifičnosti prizadetih arterijskih segmentov, je zato predpogoj za izbiro zanj najustreznejše metode zdravljenja.

LITERATURA

1. Fereydooni A, Zhou B, Xu Y, Deng Y, Dardik A, Ochoa Chara CI. Rapid increase in hybrid surgery for the treatment of peripheral artery disease in the Vascular Quality Initiative database. *J Vasc Surg.* 2020;72(3):977-86.
2. Dosluoglu HH, Lall P, Cherr GS, Harris LM, Dryjski ML. Role of simple and complex hybrid revascularization procedures for symptomatic lower extremity occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2010;51(6):1425-1435.
3. Shean KE, Soden PA, Schermerhorn ML, et al. Lifelong limb preservation: a patient-centered description of lower extremity arterial reconstruction outcomes. *J Vasc Surg.* 2017; 66: 1117–22.
4. Bodewes T, Darling JD, Deery SE, et al. Patient selection and perioperative outcomes of bypass and endovascular intervention as first revascularization strategy for infrainguinal arterial disease. *J Vasc Surg.* 2018; 67: 206–16.
5. Grandjean A, Iglesias K, Dubuis C, et al. Surgical and endovascular hybrid approach in peripheral arterial disease of the lower limbs. *Vasa.* 2016; 45(5):417–22.

6. Jorshery SD, Skrip L, Sarac T, Ochoa Char CI. Hybrid femoropopliteal procedures are associated with improved perioperative outcomes compared with bypass. *J Vasc Surg.* 2018;68(5):1447-54.
7. Balaz P, Rokosny S, Bafrnec J, Björck M. The role of hybrid procedures in the management of peripheral vascular disease. *Scand J Surg.* 2012;101(4):232-7.
8. Johnston KW, Rae M, Hogg-Johnston SA, et al. Five-year results of a prospective study of percutaneous transluminal angioplasty. *Ann Surg.* 1987;2:403-12.
9. Stricker H, Jacomella V. Stent assisted angioplasty at the level of the common femoral artery bifurcation: midterm outcomes. *J Endovasc Therapy.* 2004;11:281-6.
10. Wieker CM, Schönefeld E, Osada N, Lühns C, Beneking R, Torsello G et al. Results of common femoral artery thromboendarterectomy evaluation of a traditional surgical management in the endovascular era. *J Vasc Surg.* 2016;64(4):995-1001.
11. Timaran CH, Prault TL, Stevens SL, Freeman MB, Goldman MH. Iliac artery stenting versus surgical reconstruction for TASC (TransAtlantic Inter-Society Consensus) type B and type C iliac lesions. *J Vasc Surg.* 2003;38:272-8.
12. Powell RJ, Fillinger M, Bettmann M, Jeffery R, Langdon D, Walsh DB, et al. The durability of endovascular treatment of multisegment iliac occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2000;31: 1178-84.
13. de Vries SO, Hunink MG. Results of aortic bifurcation grafts for aortoiliac occlusive disease: a meta-analysis. *J Vasc Surg.* 1997;26(4):558-69.
14. Kavanagh CM, Heidenreich MJ, Albright JJ, Aziz A. Hybrid external iliac selectendarterectomy surgical technique and outcomes. *J Vasc Surg.* 2016;64:1327-34.
15. Piazza M, Ricotta JJ 2nd, Bower TC, Kalra M, Duncan AA, Cha S, et al. Iliac artery stenting combined with open femoral endarterectomy is as effective as open surgical reconstruction for severe iliac and common femoral occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2011;54:402-11.
16. Bredahl K, Jensen LP, Schroeder TV, Sillesen H, Nielsen H, Eiberg JP. Mortality and complications after aortic bifurcated bypass procedures for chronic aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2015;62(1):75-82.
17. Zavatta M and Mell MW. A national Vascular Quality Initiative database comparison of hybrid and open repair for aortoiliac-femoral occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2018; 67: 199–205.
18. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Ruckley CV, Raab GM; BASIL trial Participants. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: Analysis of amputation free and overall survival by treatment received. *J Vasc Surg.* 2010;51(5): 110-15.
19. García-Domínguez LJ, Falcón M, Ribé L, Hernández A, Miralles M. Trans-popliteal hybrid retrograde technique for revascularization of chronic total occlusions of the superficial femoral artery. *Vascular.* 2020;22:170-3.
20. Takayama T, Matsumura JS. Complete Lower Extremity Revascularization via a Hybrid Procedure for Patients with Critical Limb Ischemia. *Vasc Endovascular Surg.* 2018;52(4):255-61.
21. Kim JH, So BJ, Byun SJ, Kim KY. The Advantage of Common Femoral Endarterectomy Alone or Combined with Endovascular Treatment. *Vasc Specialist Int.* 2018;34(3):65-71.
22. Dinoto E, Pecoraro F, Mirabella D, et al. A Single-Center Experience on Below-The-Knee Endovascular Treatment in Diabetic Patients. *Transl Med UniSa.* 2020;21:21-23.
23. Cotroneo AR, Iezzi R, Marano G, Fonio P, Nessi F, Gandini G. Hybrid therapy in patients with complex peripheral multifocal steno-obstructive vascular disease: two-year results. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007;30(3):355-61.

LIPIDI KOT DEJAVNIKI TVEGANJA ZA PERIFERNO ARTERIJSKO BOLEZEN SPODNJIH OKONČIN IN NJIHOVO ZDRAVLJENJE

Matija Cevc

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

POVZETEK

Patogeneza arterijske bolezni spodnjih okončin (PAB) je podobna kot za druga povirja, obstajajo pa razlike glede pomena posameznih dejavnikov tveganja. Tako je za PAB najpomembnejši dejavnik tveganja kajenje, medtem ko je za koronarno bolezen pomembnejša raven holesterola.

Dislipidemija je dejavnik tveganja za PAB a so glede tega še vedno nekatere nejasnosti. Zdi se, da je raven lipidov kot dejavnik tveganja pri ženskah manj pomemben kot pri moških. Za PAB je bolj ogrožujoča nizka raven holesterola HDL kot LDL. Zdi se tudi, da bi lahko z določanjem ravni apolipoproteina B zajeli ves aterogeni potencial lipoproteinov in iz tega izhajajočo ogroženost, ne pa z določanjem vsakega posameznega lipoproteina.

Za zdravljenje dislipidemij je še vedno zdravilo prvega izbora statin, pri čemer moramo pri zdravljenju že prisotne aterosklerotične žilne bolezni izbrati visoko učinkovit statin in ga predpisati v najvišjem odmerku, ki ga bolnik prenaša. Če s tem ni dosežena ciljna raven, se v terapiji doda še ezetimib. Kombinacija je učinkovita in pomembno izboljša prognozo in zmanjša število zapletov. Dodajanje zaviralcev proproteinske konvertaze subtilizin/keksina tip 9 je dodatna možnost, s katero lahko drastično znižamo raven lipidov in dosežemo ciljno raven holesterola LDL in apolipoproteina B. Pri ljudeh s sladkorno boleznijo s PAB in aterogeno dislipidemijo je smiselno tudi zdravljenje s fibratom, če ima bolnik znižano raven holesterola HDL in zvišane trigliceride.

UVOD

Arterijska bolezen spodnjih okončin (PAB) se nanaša na aterosklerozo, trombozo in vnetno dogajanje, ki povzroči zožitev ali pa zaprtje ene ali več arterij spodnjih okončin.¹ Na splošno velja, da je patogeneza PAB podobna kot za druga žilna povirja, kot je npr. koronarna bolezen ali pa karotidna aterosklerozna. Vendar pa obstajajo določene razlike, saj so za

nastanek in napredovanje PAB bistveno pomembnejši dejavniki starost, kajenje tobaka, sladkorna bolezen in povišan krvni tlak, kot pa hiperholesterolemija, ki je ključna za nastanek koronarne bolezni.² Pravzaprav so podatki populacijskih presejalnih raziskav o pomenu zvišanja skupnega holesterola, holesterola LDL (angl. *Low Density Lipoprotein*), trigliceridov in nižje ravni holesterola HDL (angl: *High Density Lipoprotein*) na PAB neenotna.³⁻⁵ V študiji, v katero so bile vključene sicer le ženske, niso dokazali povezanosti med ravni holesterola LDL in PAB, so pa našli povezavo med ravni skupnega holesterola in številom majhnih LDL delcev.⁶ Dokazana je povezava med družinsko hiperholesterolemijo, za katero je značilna izrazita hiperholesterolemija že v otroštvu, in PAB.⁷

Možno pa je, da so nasprotujoči si rezultati posledica tega, da so za klinično definicijo PAB uporabljali zelo različne kriterije (nekateri le znižanje gleženjskega indeksa, drugi manifestno PAB, tretji kritično ishemijo).⁸

SKUPNI HOLESTEROL IN PAB

Že framinghamska raziskava, v kateri so spremljali 5209 preiskovancev obeh spolov (2336 moških, 2873 žensk) starih med 28 in 62 leti, in so jih sledili 38 let ter jih vsaki dve leti spraševali o pojavu klavdikacijske bolečine, je pokazala, da je zvišanje skupnega holesterola za 1 mmol/l povečalo relativno ogroženost za pojav klavdikacijske bolečine za 1,2 (95 IZ 1,1–1,3).⁹ V nadaljevanju te raziskave, v kateri so kot kriterij za PAB uporabili znižanje gleženjskega indeksa $<0,9$ in je bila hiperholesterolemija opredeljena z ravni skupnega holesterola $\geq 6,2$ mmol/L, pa je bila relativna ogroženost zvišana za 1,7 (95% IZ 1,1–2,4), a le ob prilagoditvi za starost in spol. Ob multivariantni analizi pa tveganje ni bilo več statistično značilno povečano.¹⁰ V prospektivni kohortni raziskavi 44985 moških, ki ob vključitvi niso imeli znane srčno-žilne bolezni in so jih spremljali več kot 24 let, je bila med preiskovanci, ki so samoporočali o zvišani ravni holesterola, ogroženost za PAD povečana za 45 %.¹¹ V podanalizi Physicians' Health Study so imeli preiskovanci iz zgornje kvartile ravni skupnega holesterola za 3,1 (95% IZ 1,5–6,5) višjo relativno ogroženost za PAB kot preiskovanci iz najnižje kvartile.¹²

HOLESTEROL LDL IN PAB

V nasprotju s koronarno boleznijo, kjer je povezava s holesterolom LDL nedvoumna, je povezanost med LDL in PAB manj jasna.¹³ V Physicians' Health Study je bila relativna ogroženost za PAB med bolniki iz najvišje kvartile ravni LDL 2,3 (95% IZ 1,1–4,7) v primerjavi s tistimi iz najnižje kvartile.¹² Po drugi strani pa v Women's Health Study niso našli nobene povezave med ravni holesterola LDL in PAB.¹⁴ So pa v raziskavi Cardiovascular Health Study ugotavljali povezavo z zvišano ravni holesterola LDL in znižanjem gleženjskega indeksa.¹⁵ Pomanjkljivost te raziskave pa je, da so imeli številni preiskovanci že ob vključitvi srčno-žilno bolezen in mnogi med njimi verjetno tudi že PAB.

HOLESTEROL HDL IN PAB

Znižana raven holesterola HDL je izrazito povezana s PAB. Že framinghamska raziskava je pokazala, da znižanje ravni holesterola HDL za 0,1 mmol/L povzroči za 10 % večjo ogroženost za PAB.⁹ Podobno je pokazala tudi Cardiovascular Health Study (0,03 mmol/L nižji holesterol HDL povzroči 1% porast razmerja obov).¹⁶ V rotterdamski raziskavi, v katero je bilo vključenih 6450 preiskovancev, starih > 55 let, je bilo ob ravni holesterola HDL $\geq 0,91$ mmol/L razmerje obov za PAB (opredeljena z gleženjskim indeksom < 0,9) 0,7 (95% IZ 0,5–0,8).¹⁷ Podoben rezultat je pokazala tudi raziskava SURDIAGENE, v katero je bilo vključenih 1468 ljudi s sladkorno boleznijo, ki so jih spremljali poprečno 7 let. Razmerje obov med zgornjo in spodnjo tertilo ravni HDL je bilo 0,42 (95% IZ 0,26–0,71, $p = 0,001$).¹⁸

TRIGLICERIDI IN PAB

Podatki o povezanosti zvišane ravni trigliceridov in PAB so si nasprotujoči. Tako framinghamska kot tudi študija Cardiovascular Health Study nista pokazali povezave med zvišano ravni trigliceridov in PAB.^{9,19} Po drugi strani pa je retrospektivna raziskava, v katero je bilo vključenih več kot 45000 preiskovancev, pokazala, da tako zvišana raven ($\geq 1,69$ mmol/L) kot visoka raven (2,26–5,63 mmol/L) trigliceridov napoveduje verjetnost potrebe po revaskularizaciji PAB pri s statini že zdravljenih osebah z veliko ogroženostjo za srčno-žilne dogodke.²⁰ Podobne rezultate kažejo tudi nekatere druge raziskave.^{12,21} Physicians' Health Study je pokazala močno povezavo med ravni trigliceridov in PAB. V

multivariantni analizi je bila relativna ogroženost v zgornji tertili ravni trigliceridov kar 2,8 (95% IZ 1,3–5,9).¹² Zvišana raven trigliceridov pa je povezana tudi z napredovanjem PAB. V skupini 415 kadičev s PAB (klavdikacijska bolečina ali gleženjski indeks < 0,9), je bila raven trigliceridov $\geq 2,20$ mmol/L povezana s 70% večjo ogroženostjo za znižanje gleženjskega indeksa za 0,15 ($p = 0,003$).²²

APOLIPOPROTEINI IN PAB

Apolipoproteini so beljakovine, ki se nahajajo na površini lipoproteinov in predstavljajo strukturno oporo lipoproteinskega delca, delujejo kot koencimi in/ali omogočajo vezavo na receptorje. Na posamezen lipoproteinski delec je lahko vezan en ali pa več apolipoproteinov.²³

Apolipoprotein A-I

Apolipoprotein A-I (apo A-I) je osnovni apolipoprotein lipoproteinskega delca HDL. Na posamezen HDL-lipoprotein je lahko vezanih tudi več apo A-I. V Physicians' Health Study so ugotovili, da je raven apo A-I nasprotno povezana s PAB. Tako so pri osebah, ki imajo raven apo A-I v zgornji kvartili, ugotavljali kar za 40 % manjšo ogroženost za PAB v primerjavi s tistimi iz najnižje kvartile.¹² Še bolj prepričljiva je bila povezava v Women's Health Study, kjer je bilo zmanjšanje ogroženosti kar 70% (p -trend za tertile < 0,0001).¹⁴ Podobni rezultati so bili tudi v raziskavi SURDIAGENE, kjer je bilo razmerje obov pri osebah iz zgornje tertile v primerjavi s spodnjo 0,39 (95% IZ 0,23–0,67, $p = 0,0007$).¹⁸ V metaanalizi, v katero so vključili 22 raziskav, se je izkazalo, da so imele osebe s PAB za 7,11 mg/dL nižjo raven apolipoproteina kot osebe brez PAB (95% IZ -11,94 – -2,28).²⁴

Apolipoprotein B-100

Apolipoprotein B-100 (apoB) vsebujoči delci so ključni za nastanek aterosklerotičnih sprememb v žilni steni. Vsebujejo ga vsi proaterogeni lipoproteinski delci, kot so VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*), VLDL-ostanki, IDL (*Intermediary Density Lipoproteins*), LDL in Lp (a). Vsak tak lipoproteinski delec vsebuje en apoB.²⁵ Sodobna diagnostika omogoča enostavno določanje apoB, kar poenostavlja, ojačuje in izboljša informacije o aterogenskem tveganju, ki ga je mogoče pripisati aterogenim lipoproteinom.²⁶ Ne preseneča, da so zadnje smernice za obvladovanje dislipidemije kot enega od ciljev zdravljenja dislipidemije postavile tudi ciljno raven apoB (zmerna srčno-žilna ogroženost < 1 g/L, velika

ogroženost za srčno-žilne dogodke $< 0,80$ g/L, zelo velika ogroženost za srčno-žilne dogodke $< 0,65$ g/L).²⁷ Raven apoB je pomemben napovednik PAB. Tako je bila v Physicians' Health Study najmočnejši označevalec ogroženosti za PAB. Za posameznike z ravni apoB v najvišji kvartili je bila relativna ogroženost za PAB 2,9 (95% IZ 1,5–6,3) v primerjavi s tistimi iz najnižje kvartile.¹² V metaanalizi pa je bila poprečna razlika v ravni apoB med osebami s PAB in tistimi brez PAB 12,5 mg/dL (95% IZ 2,14–22,87).²⁴

LIPOPROTEIN (A) IN PAB

Lipoprotein (a) [Lp (a)] je sestavljen iz velikega LDL-podobnega delca, na katerega je kovalentno vezan specifičen glikoprotein apolipoprotein (a).²⁸ Serumske raven Lp (a) je pretežno genetsko opredeljena s polimorfizmom gena za apo (a) na kromosomu 6q27.²⁹ Velikost izoforme apo(a) je odvisna od števila ponovitev kringla-IV, ki jih je lahko od 11 pa vse do > 50 , apo(a) velikostni polimorfizem pa določa med 30 in 70 % variance ravni Lp (a).³⁰ Obstaja obratno razmerje med velikostjo izoforme apo (a) in ravni Lp (a).³¹ V več raziskavah so ugotovili, da je visoka raven Lp (a) in nizkomolekularen fenotip apo (a) povezan z veliko ogroženostjo za nastanek srčno-žilne bolezni,³² še zlasti PAB. Izkazalo se je tudi, da sta zvišana raven Lp (a) in nizkomolekularna izoforma apo (a) neodvisen dejavnik tveganja za obstruktivno PAB.³³ Razmerje oboje za PAB ob povišani ravni Lp (a) ≥ 300 mg/L] je bilo 1,9 [95% IZ 1,4–2,5; $p < 0,01$], in za nizkomolekularno izoforma apo (a) 3,3 (95% IZ 1,6–6,8; $p < 0,01$).³³

PROPROTEINSKA KONVERTAZA SUBTILIZIN/KEKSINA TIP 9 (PCSK9) IN PAB

Glavna pot za odstranjevanje holesterola LDL iz cirkulacije je endocitotsko prehajanje v hepatocite preko LDL-receptorjev (LDL-R), ki se nahajajo na zunanji membrani hepatocitov³⁴. Ko N-terminalna domena LDL-R na površini jetrne celice prepozna apoprotein B na holesterolu LDL, se molekuli povežeta. V procesu endocitoze se kompleks LDL-R/holesterol LDL ugrezne v s klatrinom prekrito vboklino, ki v nadaljevanju preide v s klatrinom prekrit mešiček. V nekaj minutah klatrinski ovoj okrog mešičkov razpade, več endocitnih mešičkov (endosomov) pa se združi v večjega. V endosomu se zaradi delovanja protonske črpalke pH zniža pod 6,5, kar povzroči razdružitev LDL-R in holesterola LDL. Del

z na endosomsko membrano vezanimi LDL-R se vrne na površino celice in omogoči endocitozo novih holesterolnih LDL.³⁵ Recikliranje LDL-R se v povprečju ponovi približno 150-krat³⁴. Del, ki vsebuje holesterol LDL, pa se spoji z lizosomom, kjer kisle hidrolaze razgradijo apolipoprotein B-100, kisle lipaze pa iz holesterolnih estrov sprostijo holesterol, ki nato preide v citosol.³⁶

PCSK9 je serinska proteaza, ki igra ključno regulatorno vlogo v homeostazi holesterola.³⁷ Vpliva na število izraženih LDL-R na membrani hepatocita in posledično na odstranjevanje holesterla LDL iz cirkulacije.^{38,39} Po sprostitvi v cirkulacijo se PCSK9 veže na ekstracelularno domeno LDL-R, s čimer nastane kompleks LDL-R/PCSK9. Ko se na omenjeni kompleks pripne še holesterol LDL, pride do nastanka kompleksa holesterol LDL/LDL-R/PCSK9, ki z endocitozo preide v hepatocit.³⁹ Kadar je na kompleks LDL-R/holesterol LDL pripet aktiven PCSK9, se LDL-R v hepatocitu ne razloči od holesterola LDL. V kislem okolju endocitotskega mehurčka se afiniteta molekule PCSK9 za vezavo na LDL-R poveča za 150–170 krat,⁴⁰ zato se receptor ne povrne nazaj na površje hepatocita, marveč ga v lizosomu kisle hidrolaze skupaj z apoproteinom B-100 razgradijo, kar privede do prekinitve kroženja LDL-R. Brez reciklacije receptorjev se število na membrani hepatocita izraženih LDL-R zmanjša, zato se posledično zmanjša tudi odstranjevanje hol-LDL iz cirkulacije.³⁸ Zdi se, da PCSK9 poveča razgradnjo LDL-R tudi preko slabo definirane intracelularne poti, za katero sproščanje molekule PCSK9 v cirkulacijo ni potrebno.⁴⁰

Poleg delovanja na LDL-R pa ima PCSK9 še druge lastnosti. Tako so na modelih z miškami dokazali, da PCSK9 vpliva tudi na vnetne procese neodvisno od holesterola LDL⁴¹⁻⁴³ s tem, da se pripne na TLR-4 (*Toll-Like Receptor 4*) in s tem aktivira NFκB (nuklearni factor kappa-B)⁴⁴. Dokazali so tudi, da zavrtje delovanja PCSK9 zmanjša število aktiviranih makrofagov in tudi sproščanje nekaterih pro-vnetnih citokinov.⁴⁴

V raziskavi, ki je vključevala 510 preiskovancev, so ugotovili, da imajo bolniki s simptomatsko PAB (klavdikacijska bilečina, Fontaine II) statistično značilno višjo raven PCSK9 (250 ± 77 vproti 222 ± 68 ng/ml, $p < 0,001$) kot v kontrolni skupini, v katero so bili vključeni primerljivi bolniki s sladkorno boleznijo, a brez simptomov PAB (lahko pa so imeli koronarno bolezen). Razlika je ostala statistično značilna tudi ob prilagoditvah za različne dodatne dejavnike tveganja. V popolnoma prilagojenem modelu je bilo razmerje obov med zgornjo kvartilno ravni in najnižjo kvartilno kar 2,29 (95% interval zaupanja 1,07–4,97; $p = 0,034$).⁴⁵ Podobne rezultate so dobili tudi v raziskavi ATHEROREMO-IVUS, kjer so

prikazali povezanost med ravniyo PCSK9 in velikostjo nekrotične sredice plaka.⁴⁶ Velikost nekrotičnega jedra pa je neposredno povezana s srčno-žilnimi dogodki.⁴⁷

Izkazalo se je tudi, da zvišana raven PCSK9 povzroči pospešeno sproščanje apoproteina (a) iz hepatocitov. Ob dajanju alirokumaba je bilo sproščanje zavrto, kar kaže, da PCSK9 poveča sproščanje Lp (a), a nima učinka na njegov katabolizem.⁴⁸

STATINI IN PAB

Statini so še vedno zdravilo prvega izbora pri obvladovanju dislipidemije pri bolnikih s PAB. Smernice napotujejo, da bi morali bolnikom s povišano ravniyo lipidov in potrjeno PAB dati visoko učinkovit statin v najvišjem odmerku, ki ga prenašajo, in znižati raven holesterola LDL pod 1,4 mmol/L oz. apolipoprotein B pod 0,65 g/L.⁴⁹

V sistematičnem pregledu 18 raziskav, v katere je bilo vključenih več kot 10000 preiskovancev s PAB, med katerimi so bili taki z ustrezno ali pa zvišano ravniyo holesterola, ki so jih zdravili s statini, je zdravljenje s statini omogočilo 20% znižanje vseh srčno-žilnih dogodkov, pa tudi 14% statistično sicer neznačilno znižanje skupne umrljivosti.⁵⁰ Med bolniki s kritično ishemično PAB so statini zmanjšali skupno umrljivost in srčno-žilne dogodke, pa tudi čas do amputacije.^{51,52} Tudi po podatkih v registru *First Line Treatments in Patients With Critical Limb Ischemia* (CRITISCH) je zdravljenje bolnikov s kritično ishemijo nog s statini podaljšalo obdobje brez amputacije pri številnih različnih skupinah bolnikov (sladkorna bolezen, kronična ledvična bolezen, starost nad 75 let).⁵³ Tudi številne druge raziskave in registri so pokazali podobne ugodne učinke zdravljenja s statini pri bolnikih s PAB⁵⁴ (vendar pa ne čisto vse študije⁵⁵). Izkazalo se je tudi, da je potrebno, skladno s smernicami, za zmanjšanje ogroženosti za amputacijo in umrljivost uporabljati visoke odmerke močno učinkovitih statinov (razmerje obetov 0,67; 95% IZ 0,61–0,74).⁵⁶

EZETIMIB IN PAB

Raziskave, s katero bi dokazali učinkovitost preprečevanja zapletov PAB z ezetimibom, ni. V študiji IMPROVE-IT je sicer imelo PAB 5,5 % preiskovancev, pri katerih so z dodatkom ezetimiba k zdravljenju s simvastatinom dosegli enako statistično značilno zmanjšanje srčno-žilnih dogodkov kot pri drugih zdravljenih.⁵⁷ V drugi raziskavi, pri kateri so k že uvedenemu zdravljenju s statinom dodali ezetimibe, pa niso preprečili napredovanja PAB.⁵⁸

FIBRATI IN PAB

Fibrati so koristni pri zdravljenju kombinirane dislipidemije, kadar je poleg zvišane ravni trigliceridov prisotna tudi znižana raven holesterola HDL. Poleg tega pa znižujejo prisotnost majhnih in bolj gostih LDL-delcev,⁵⁹ ki so značilno prisotni pri aterogeni dislipidemiji bolnikov s sladkorno boleznijo. Pri teh bolnikih je zdravljenje s fenofibratom zmanjšalo srčno-žilne dogodke, neusodne srčne infarkte in tudi mikrovaskularne zaplete, kot je npr. nefropatija.⁶⁰ Poleg tega pa se je ob zdravljenju s fenofibratom zmanjšala ogroženost za amputacije (razmerje obolevnosti za prvo amputacijo 0,64, 95% IZ 0,44–0,94; $p = 0,02$, ob odsotnosti makroangiopatije razmerje obolevnosti za manjše amputacije 0,53, 95% IZ 0,30–0,94; $p = 0,027$).⁶¹ Do takega izboljšanja je prišlo med bolniki s sladkorno boleznijo, pri katerih je bila raven trigliceridov $> 2,3$ mmol/L in raven holesterola HDL $< 0,9$ mmol/L. V raziskavi *Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction (LEADER)* je zdravljenje z bezafibratom statistično značilno zmanjšalo srčno-žilno zbolevalnost pri starejših moških s PAB.⁶²

ZAVIRALCI PCSK9 IN PAB

V to skupino spadajo monoklonska protitelesa proti PCSK9. Daje se jih subkutano praviloma na 14 dni. Če se jih doda že uvedeni terapiji s statinom in ezetimibom, lahko dodatno znižajo holesterol LDL za do 70 % in tudi Lp (a) za do 30 %.⁶³ S kombiniranim zdravljenjem se tako da doseže izrazito nizko raven holesterola LDL in tudi apoB. V raziskavi *Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk (Fourier)* se je izkazalo, da se z zaviralci PCSK9 že po 2,2-letnem zdravljenju zmanjša ogroženost za večjih PAB dogodkov (razmerje obolevnosti, 0,58; 95% IZ, 0,38–0,88; $p = 0,0093$) ne glede na prisotnost ali odsotnost PAB ob vključitvi. Nižja ko je bila raven, manjša je bila ogroženost vse do ravni holesterola LDL $< 0,26$ mmol/L.⁶⁴

LITERATURA

1. Hiatt WR, Goldstone J, Smith SC, Jr., et al. Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Symposium II: nomenclature for vascular diseases. *Circulation* 2008; 118: 2826–9.
2. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015; 116: 1509–26.
3. Fowkes FG, Aboyans V, Fowkes FJ, McDermott MM, Sampson UK, Criqui MH. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14: 156–70.
4. Krishnan MN, Geevar Z, Mohanan PP, Venugopal K, Devika S. Prevalence of peripheral artery disease and risk factors in the elderly: A community based cross-sectional study from northern Kerala, India. *Indian heart journal* 2018; 70: 808–15.

5. Cornejo Del Rio V, Mostaza J, Lahoz C, et al. Prevalence of peripheral artery disease (PAD) and factors associated: An epidemiological analysis from the population-based Screening PRE-diabetes and type 2 DIAbetes (SPREDIA-2) study. *PLoS One* 2017; 12: e0186220.
6. Martinez-Aguilar E, Orbe J, Fernandez-Montero A, et al. Reduced high-density lipoprotein cholesterol: A valuable, independent prognostic marker in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2017; 66: 1527–33 e1.
7. Akioyamen LE, Tu JV, Genest J, et al. Risk of Ischemic Stroke and Peripheral Arterial Disease in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: A Meta-Analysis. *Angiology* 2019; 70: 726–36.
8. Aday AW, Everett BM. Dyslipidemia Profiles in Patients with Peripheral Artery Disease. *Curr Cardiol Rep* 2019; 21: 42.
9. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96: 44–9.
10. Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PW. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J* 2002; 143: 961–5.
11. Joosten MM, Pai JK, Bertolia ML, et al. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA* 2012; 308: 1660–7.
12. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285: 2481–5.
13. Kou M, Ding N, Ballew SH, et al. Conventional and Novel Lipid Measures and Risk of Peripheral Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021; 41: 1229–38.
14. Aday AW, Lawler PR, Cook NR, Ridker PM, Mora S, Pradhan AD. Lipoprotein Particle Profiles, Standard Lipids, and Peripheral Artery Disease Incidence. *Circulation* 2018; 138: 2330–41.
15. Kennedy M, Solomon C, Manolio TA, et al. Risk factors for declining ankle-brachial index in men and women 65 years or older: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1896–902.
16. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation* 1993; 88: 837–45.
17. Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MG, Hofman A, Hoes AW. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2934–8.
18. Bertrand C, Saulnier P-J, Potier L, et al. Plasma concentrations of lipoproteins and risk of lower-limb peripheral artery disease in people with type 2 diabetes: the SURDIAGENE study. *Diabetologia* 2021; 64: 668–80.
19. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, et al. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 331–40.
20. Toth PP, Philip S, Hull M, Granowitz C. Hypertriglyceridemia is associated with an increased risk of peripheral arterial revascularization in high-risk statin-treated patients: A large administrative retrospective analysis. *Clin Cardiol* 2019; 42: 908–13.
21. Valdivielso P, Ramirez-Bollero J, Perez-Lopez C. Peripheral arterial disease, type 2 diabetes and postprandial lipidaemia: Is there a link? *World journal of diabetes* 2014; 5: 577–85.
22. Smith I, Franks PJ, Greenhalgh RM, Poulter NR, Powell JT. The influence of smoking cessation and hypertriglyceridaemia on the progression of peripheral arterial disease and the onset of critical ischaemia. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 1996; 11: 402–8.
23. Ginsberg HN. Lipoprotein physiology. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 1998; 27: 503–19.
24. Forte F, Calcaterra I, Lupoli R, et al. Association of apolipoprotein levels with peripheral arterial disease: a meta-analysis of literature studies. *Eur J Prev Cardiol* 2020.
25. Olofsson SO, Borèn J. Apolipoprotein B: a clinically important apolipoprotein which assembles atherogenic lipoproteins and promotes the development of atherosclerosis. *J Intern Med* 2005; 258: 395–410.

26. Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T, et al. Apolipoprotein B Particles and Cardiovascular Disease: A Narrative Review. *JAMA Cardiol* 2019; 4: 1287–95.
27. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2019; 1–78.
28. Utermann G. The mysteries of lipoprotein(a). *Science* 1989; 246: 904–10.
29. Lackner C, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular definition of the extreme size polymorphism in apolipoprotein(a). *Human molecular genetics* 1993; 2: 933–40.
30. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Intern Med* 2013; 273: 6–30.
31. Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG, Duba HC, Kemmler HG, Seitz C. Lp(a) glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. *J Clin Invest* 1987; 80: 458–65.
32. Erqou S, Thompson A, Di Angelantonio E, et al. Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2160–7.
33. Tmoyan NA, Ezhov MV, Afanasieva OI, et al. The association of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes with peripheral artery disease. *Terapevticheskii arkhiv* 2018; 90: 31–6.
34. Giugliano RP, Sabatine MS. Are PCSK9 Inhibitors the Next Breakthrough in the Cardiovascular Field? *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2638–51.
35. Brown MS, Anderson RG, Goldstein JL. Recycling receptors: the round-trip itinerary of migrant membrane proteins. *Cell* 1983; 32: 663–7.
36. Brown M, Goldstein J. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232: 34–47.
37. Yadav K, Sharma M, Ferdinand KC. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors: Present perspectives and future horizons. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26: 853–62.
38. Desai NR, Sabatine MS. PCSK9 inhibition in patients with hypercholesterolemia. *Trends in cardiovascular medicine* 2015; 25: 567–74.
39. Dixon DL, Trankle C, Buckley L, et al. A review of PCSK9 inhibition and its effects beyond LDL receptors. *J Clin Lipidol* 2016; 10: 1073–80.
40. McKenney JM. Understanding PCSK9 and anti-PCSK9 therapies. *J Clin Lipidol* 2015; 9: 170–86.
41. Dwivedi DJ, Grin PM, Khan M, et al. Differential Expression of PCSK9 Modulates Infection, Inflammation, and Coagulation in a Murine Model of Sepsis. *Shock* 2016; 46: 672–80.
42. Denis M, Marcinkiewicz J, Zaid A, et al. Gene inactivation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces atherosclerosis in mice. *Circulation* 2012; 125: 894–901.
43. Walley KR, Thain KR, Russell JA, et al. PCSK9 is a critical regulator of the innate immune response and septic shock outcome. *Sci Transl Med* 2014;6:258ra143.
44. Tang ZH, Peng J, Ren Z, et al. New role of PCSK9 in atherosclerotic inflammation promotion involving the TLR4/NF-kappaB pathway. *Atherosclerosis* 2017;262:113–22.
45. Kheirkhah A, Lamina C, Rantner B, et al. Elevated levels of serum PCSK9 in male patients with symptomatic peripheral artery disease: The CAVASIC study. *Atherosclerosis* 2021;316:41–7.
46. Cheng JM, Oemrawsingh RM, Garcia-Garcia HM, et al. PCSK9 in relation to coronary plaque inflammation: Results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis* 2016;248:117–22.
47. Cheng JM, Garcia-Garcia HM, de Boer SP, et al. In vivo detection of high-risk coronary plaques by radiofrequency intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Eur Heart J* 2014;35:639–47.
48. Villard EF, Thedrez A, Blankenstein J, et al. PCSK9 Modulates the Secretion But Not the Cellular Uptake of Lipoprotein(a) Ex Vivo: An Effect Blunted by Alirocumab. *JACC Basic Transl Sci* 2016;1:419–27.
49. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–88.

50. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. The Cochrane database of systematic reviews 2007;2007:Cd000123.
51. Westin GG, Armstrong EJ, Bang H, et al. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:682-90.
52. Suckow BD, Kraiss LW, Schanzer A, et al. Statin therapy after infrainguinal bypass surgery for critical limb ischemia is associated with improved 5-year survival. *J Vasc Surg* 2015;61:126-33.
53. Stavroulakis K, Borowski M, Torsello G, Bisdas T. Association between statin therapy and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia in the CRITISCH registry. *J Vasc Surg* 2017;66:1534-42.
54. Parmar GM, Novak Z, Spangler E, et al. Statin use improves limb salvage after intervention for peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2019;70:539-46.
55. Harris SK, Roos MG, Landry GJ. Statin use in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2016;64:1881-8.
56. Arya S, Khakharia A, Binney ZO, et al. Association of Statin Dose With Amputation and Survival in Patients With Peripheral Artery Disease. *Circulation* 2018;137:1435-46.
57. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
58. West AM, Anderson JD, Meyer CH, et al. The effect of ezetimibe on peripheral arterial atherosclerosis depends upon statin use at baseline. *Atherosclerosis* 2011;218:156-62.
59. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005;95:462-8.
60. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-61.
61. Rajamani K, Colman PG, Li LP, et al. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet* 2009;373:1780-8.
62. Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:1139.
63. Ferdinand KC, Nasser SA. PCSK9 Inhibition: Discovery, Current Evidence, and Potential Effects on LDL-C and Lp(a). *Cardiovasc Drugs Ther* 2015;29:295-308.
64. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 2018;137:338-50.

RATIONAL DIAGNOSTIC APPROACH FOR LOWER EXTREMITY ARTERIAL DISEASE – THE VALUE OF SIMPLE NONINVASIVE TESTS

^{1,2}Majda Vrkić Kirhmajer, ³Andrea Crkvenac Gregorek

¹ *Department of Cardiovascular Diseases, University Hospital Centre Zagreb, University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia*

² *University of Zagreb School of Medicine*

³ *Department of Vascular Surgery, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia*

ABSTRACT

Atherosclerotic lower extremity artery disease (LEAD) is a growing public health care problem. A larger burden of LEAD is expected in the future due to demographic trends toward aging, the projected rise in important risk factor, and the chronic nature of the disease. A rational diagnostic approach is mandatory to provide appropriate patients' care. Ankle-brachial index (ABI) as physiologic diagnostic test and duplex ultrasonography (DUS) as a combination of physiologic and morphologic test, are well established noninvasive tools in diagnostics and follow-ups. Less attention is dedicated to other simple noninvasive physiologic tests, even if they can help vascular professionals with more accurate and safer patient management. Besides resting ABI, functional noninvasive tests include pulse volume recordings (PVR), segmental pressure measurement, Doppler waveform analysis, treadmill ABI, toe-brachial index (TBI), and transcutaneous oxygen pressure (TcPO₂).

Depending on the clinical presentation, a combination of appropriate noninvasive physiologic tests provides information about the presence, functional status, and approximate anatomic level of the obstruction. In the majority of patients with LEAD, combining ABI, Doppler waveform analysis and segmental PVR with DUS physicians usually have enough functional and morphologic information which is sufficient for decisions regarding optimal treatment. In critical limb-threatening ischemia, the most severe form of LEAD, objective diagnosis confirmation by functional noninvasive tests is also recommended.

With the systematic use of simple noninvasive tests, we can avoid the overuse of expensive, potentially harmful diagnostic methods. By providing hemodynamic information these tests are also helpful in revascularisation consideration.

Keywords: lower extremity arterial disease, noninvasive physiologic tests

INTRODUCTION

Lower extremity peripheral artery disease (LEAD) is the third leading cause of atherosclerotic cardiovascular morbidity, following coronary artery disease and stroke. Defined as ankle-brachial index (ABI) of 0.90 or less, LEAD affects nearly one-fifth of all adults older than 55 years of age, with increased prevalence in high-risk subgroups such as those with diabetes, renal insufficiency, and smoking.¹ It is a strongly age-dependent disease that contributes significantly to morbidity and health care expenditures in the elderly.²

Physicians may have difficulty differentiating LEAD from other diseases, such as arthritis, spinal stenosis, or venous disease. In the elderly, the above-mentioned diseases often overlap. Non-invasive vascular tests help the physicians to evaluate the presence or absence of significant arterial occlusive disease, the severity of the disease, location of disease, and, in the presence of multisegmental disease, which arterial segment is mostly affected.³

The development of sophisticated angiography imaging and rapid expansion of endovascular revascularization technologies are exciting and more than welcome. CT or MR angiography provides excellent anatomic images, but they do not provide hemodynamic data. Besides the anatomical assessment of obstructive lesions, the severity of clinical ischemia can be influenced by cardiac output, regional vascular resistance, collateral supply and other patient-specific factors.⁴ Moreover, revascularization strategies (endovascular or surgical) are frequently of limited duration, so optimal timing of revascularisation in the disease course is crucial.^{5,6}

Vascular medicine is a growing field, attractive to a different profile of health care workers. Unfortunately, fragmentation of care for vascular patients might contribute to adverse outcomes and healthcare costs associated with vascular diseases. This problem is probably more prominent in countries without formal vascular medicine specialty.⁷

Dedicated vascular laboratories, performing simple, noninvasive functional tests can reduce the number of inappropriate referrals to vascular specialists or further unnecessary sophisticated imaging.

In our institution, a simple noninvasive systematic evaluation of LEAD has been implemented for decades. Surprisingly, the reimbursement for ABI and complementary noninvasive physiologic tests has not been approved in Croatia till 2016.

This article aims to draw attention to the importance of systematic use of simple, non-expensive, and noninvasive diagnostic tools for LEAD. Acute limb ischemia as the urgent manifestation of LEAD requires different diagnostic algorithm, it is beyond the scope of this article, as well as advanced angiography imaging techniques.

NON-INVASIVE TESTS FOR THE ARTERIAL DISEASE OF LOWER EXTREMITIES

The evaluation of a patient suspected to have LEAD begins with a history and physical examination. The further diagnostic test can be divided into exams that provide physiologic information and those that provide morphologic information. Non-invasive physiologic tests include resting and treadmill ABI, TBI, Doppler waveform analysis, segmental pressure measurements, segmental PVR, and transcutaneous oxygen pressures (TcPO₂). Depending on the equipment and local practice, different studies are performed and combined as indicated.

The purpose of the physiologic tests is to provide information that will tell the referring physician whether the patient's symptoms are of arterial origin to estimate the degree of vascular impairment and prognosis. Each test has inherent advantages and disadvantages. Good skills and the experience of the operator performing physiologic tests are mandatory for accurate results.^{3,8} In our vascular laboratory, segmental PVR and Doppler waveforms analysis are often performed along with the ABI. Other tests are performed as needed, including Duplex ultrasonography (DUS) that provides both physiologic and morphologic information.

Ankle-brachial index

ABI is the ratio of systolic blood pressure values measured at the ankles and at the brachial arteries. Because of its simplicity, non-invasiveness, and reliability, ABI is the first diagnostic method in suspected LEAD.⁹ The idea of ABI was first described in 1950 by Winsor who observed that systolic pressure in the ankle is lowered if there are occlusive changes in the arteries of the lower extremities.¹⁰

To limit discrepancies observed in the past, a document in 2012 provided standards for the measurement, calculation, and interpretation of the ABI.¹¹ Measurement of ABI involves the measurement of systolic brachial pressure on both arms, and systolic pressures of the posterior tibial artery (ATP) and dorsalis pedis artery (ADP) on both ankles. The standard ABI according to current guidelines is calculated by taking higher values of both brachial pressure and higher value of ankle pressure.^{9,11}

Several non-invasive methods of flow detection and ABI measurement have been applied in practice, and the best reproducibility has been shown by the method using a continuous Doppler probe.¹¹ ABI measurements obtained with an automated oscillometric device is simpler and faster than Doppler measurement, but it fails in advanced forms of LEAD and it should not replace the Doppler method in population with a high risk of cardiovascular disease.¹²

Scores of ABI between 0.91 and 1.40 are considered normal. An ankle-brachial index value of 0.9 or less proves the presence of LEAD.⁹ An ABI values correlate with LEAD severity. Mild ischemia implies ABI from 0.7 to 0.9, while ABI values from 0.40 to 0.69 indicate moderate ischemia. ABI less than 0.4 suggests severe leg ischemia.¹³ The level of ABI and the corresponding ankle pressure are useful to predict limb outcomes. An ankle pressure less than 50 mm Hg is associated with a higher risk for amputation.¹⁴

Importantly, ABI measurement also facilitates the follow-up of LEAD. Changes of ABI value of at least 0.15 in the follow-up period are considered significant.¹⁵

Although the concept of ABI is simple, several dilemmas require further explanation. It is important to keep in mind that $ABI \leq 0.9$ is not a binary marker for the diagnosis of LEAD, and that the cut-off values should be considered in the context of the clinical presentation and the likelihood that a subject has LEAD.

When clinically suspected, a normal ABI does not definitely rule out the diagnosis of LEAD so further diagnostic tests are performed. Following guidelines, treadmill ABI testing and/or Duplex ultrasonography are recommended in the symptomatic patient when resting ABI is normal or borderline (ABI 0.90-1.00). A post-exercise ABI decrease of $> 20\%$ is diagnostic for LEAD. Treadmill testing is helpful when the ischaemic origin of limb pain is uncertain. It may also serve as a tool for objective functional assessment and exercise rehabilitation follow-up.^{8,9}

Another situation when ABI is not reliable enough is related to incompressible arteries with ABI values higher than 1.4. Calcified, incompressible ankle arteries may occur in patients with diabetes mellitus or end-stage renal disease. Vascular calcifications do not necessarily mean that an occlusive lesion is present, although the two entities often coexist. In such cases, other noninvasive tests are used. As digital arteries are not usually affected by mediosclerosis, measurement of the toe-brachial index (TBI) is recommended. TBI values less than 0.7 are considered pathological.^{9,11} In addition to TBI, we use plethysmography and analysis of Doppler spectrum morphology in the evaluation of patients in whom ABI is unreliable.

Doppler Waveform analysis

The waveform analysis is assessed by a continuous Doppler probe. The normal waveform is triphasic and includes forward and reverse (diastolic) components. With disease progression, the reverse component is lost and the waveform amplitude is attenuated. Doppler waveform analysis should be performed at multiple segments. Besides insonating the ATP and ADP while measuring the ABI, waveform analysis on the common femoral artery is recommended. Doppler waveforms have limitations that include difficulty in reproducibility based on the angle of insonation.³

Segmental limb pressures

After objecting pathological ABI, by measuring the pressure gradients down the limb, additional information can be obtained. Pressure cuffs are placed on the thigh, calf, and ankle. The ABI is calculated, and then the pressure is sequentially inflated in each cuff to approximately 20 to 30 mmHg above systolic pressure. Utilizing a continuous wave Doppler probe and gradually decreasing the pressure in the cuff, the pressure of each segment is measured. The normal variation in pressure measurement between limb segments should be no more than 20–30 mmHg. A gradient of greater than 30 mmHg is suggestive of significant arterial obstruction between the segments measured. Segmental pressures may be difficult to interpret when the significant proximal disease is present.³ Some authors find a full segmental pressure exam to be uncomfortable for the patients.¹⁶

Pulse volume recordings

Segmental air plethysmography or pulse volume recordings (PVR) is based on the measurement of the change in limb volume related to each cardiac cycle. It is a simple, non-invasive test developed by Raines et al. in 1973.¹⁷ This technique involves the application of multiple pneumatic cuffs at different levels on each leg (i.e., thigh, calf, ankle) and sequential inflation to a standardized pressure of 60 ± 5 mmHg. The subtle volume changes that occur in a limb by each systole, lead to measurable pulsatile pressure changes within the cuff. Pulse waveform analysis is a qualitative assessment of pulse contour and amplitude. A normal PVR contour has a rapid upslope, a sharp systolic peak, and a downslope with the dicrotic notch. The presence of an occlusive lesion can be determined by comparing the amplitude and contour of PVR readings between segments. Downstream from the stenotic segments, the waveform became dampened. The upstroke becomes less steep, the dicrotic notch is lost and the amplitude is decreased. The extent of the changes in the waveform is related to the severity of LEAD. In severe limb ischemia, PVR shows very low amplitude or even flatline. Waveforms obtained proximal to a culprit lesion do not degrade.

Importantly, the accuracy of PVR is maintained in patients with incompressible arteries, frequently seen in diabetic and patients with chronic renal impairment. In those circumstances, ABI can be inaccurate for diagnosis and surveillance and PVR tracings is one of a few reliable and measurable parameters.^{18,19} Also, segmental PVRs are highly reproducible. This is probably the most reliable and accurate component of the noninvasive examination and is considered a standard portion of the complete examination in many vascular laboratories.³

PVR is easy to perform, but good patient cooperation is required since limb motion or tremor adversely affects waveform contour. Waveform interpretation is somewhat subjective and not quantitative but does provide information on global limb perfusion, including the effect of collateralization. Waveform assessment may not be accurate in some situations, precaution is needed in patients with congestive heart failure, obese, or low stroke volume.

Arterial duplex ultrasonography

Arterial Duplex ultrasonography (DUS) offers both physiologic and morphologic information. The exam combines grayscale imaging for anatomic detail with color Doppler evaluation for physiologic data. It represents the mainstay in non-invasive lower extremity

artery imaging with 85–90% sensitivity and > 95% specificity to detect stenosis > 50%.²⁰ DUS is the first diagnostic tool in other peripheral vascular beds, but in LEAD, it must be combined with ABI measurement. DUS can also differentiate atherosclerotic from non-atherosclerotic vascular diseases. Despite its great advantages, DUS is operator-dependent and requires adequate qualification and training.⁹

Long and short DUS protocols in LEAD are described.²¹ Long protocols are not often performed because they are time-consuming. However, the detailed arterial mapping may be particularly important in patients with renal insufficiency to avoid angiographic contrast exposure. Short protocols may also vary according to the clinical context and treatment plan.

In our experience, a simple noninvasive physiologic test performed prior DUS, enable more confident short DUS protocol.

CONCLUSION

Growing trends in LEAD's prevalence, chronic nature of the disease, and often limited duration of revascularisation imply a rational and systematic approach in diagnostics, treatment decisions, and follow-ups. Simple, noninvasive vascular tests are an indispensable tool in establishing an arterial etiology of a patient's symptoms, localizing the level of disease, determining the prognosis, performing surveillance of therapy and they also can be used in screening asymptomatic individuals with risk factors for LEAD. A systematic approach, knowledge of each test's advantages and disadvantages as well as skilled vascular professionals are mandatory prerequisites for highly reproducible and accurate results.

REFERENCES

1. Song P, Rudan D, Zhu Y, Fowkes FJI, Rahimi K, Fowkes FGR, et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(8):e1020-e30.
2. Golomb BA, Dang TT, Criqui MH. Peripheral arterial disease: morbidity and mortality implications. *Circulation*. 2006;114(7):688-99.
3. Dhanoa D, Baerlocher MO, Benko AJ, Benenati JF, Kuo MD, Dariushnia SR, et al. Position Statement on Noninvasive Imaging of Peripheral Arterial Disease by the Society of Interventional Radiology and the Canadian Interventional Radiology Association. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27(7):947-51.
4. Halperin JL. Taking TASC to TASK: Evolving from nomenclature to guidelines. *Vasc Med*. 2015;20(5):463-4.

5. Djerf H, Millinger J, Falkenberg M, Jivegard L, Svensson M, Nordanstig J. Absence of Long-Term Benefit of Revascularization in Patients With Intermittent Claudication: Five-Year Results From the IRONIC Randomized Controlled Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2020;13(1):e008450.
6. Bailey SR, Beckman JA, Dao TD, Misra S, Sobieszczyk PS, White CJ, et al. ACC/AHA/SCAI/SIR/SVM 2018 Appropriate Use Criteria for Peripheral Artery Intervention: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(2):214-37.
7. Heiss C, Madaric J, Belch J, Brodmann M, Mazzolai L. The compelling arguments for the need of medical vascular physicians in Europe. *Vasa.* 2019;48(6):487-91.
8. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2017;135(12):e726-e79.
9. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Bjorck 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). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763-816.
10. Winsor T. Influence of arterial disease on the systolic blood pressure gradients of the extremity. *Am J Med Sci.* 1950;220(2):117-26.
11. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;126(24):2890-909.
12. Sinski M, Styczynski G, Szmigielski C. Automated oscillometric measurement of the ankle-brachial index in patients with coronary artery disease. *Hypertens Res.* 2013;36(1):25-8.
13. Al-Qaisi M, Nott DM, King DH, Kaddoura S. Ankle brachial pressure index (ABPI): An update for practitioners. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:833-41.
14. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007;45 Suppl S:S5-67.
15. Baker JD, Dix DE. Variability of Doppler ankle pressures with arterial occlusive disease: an evaluation of ankle index and brachial-ankle pressure gradient. *Surgery.* 1981;89(1):134-7.
16. Mittleider D. Noninvasive Arterial Testing: What and When to Use. *Semin Intervent Radiol.* 2018;35(5):384-92.
17. Raines JK, Jaffrin MY, Rao S. A noninvasive pressure-pulse recorder: development and rationale. *Med Instrum.* 1973;7(4):245-50.
18. Raines J, Traad E. Noninvasive evaluation of peripheral vascular disease. *Med Clin North Am.* 1980;64(2):283-304.
19. McCann TE, Scott LM, Gunabushanam G. A practical approach to interpreting lower extremity noninvasive physiologic studies. *Radiol Clin North Am.* 2014;52(6):1343-57.
20. Collins R, Cranny G, Burch J, Aguiar-Ibanez R, Craig D, Wright K, et al. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. *Health Technol Assess.* 2007;11(20):iii-iv, xi-xiii, 1-184.
21. Sprynger M, Rigo F, Moonen M, Aboyans V, Edvardsen T, de Alcantara ML, et al. Focus on echovascular imaging assessment of arterial disease: complement to the ESC guidelines (PARTIM 1) in collaboration with the Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(11):1195-221.

KAKO LAHKO IZBOLJŠAMO NEINVAZIVNO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PERIFERNO ARTERIJSKO BOLEZNIJO

Martina Turk Veselič

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

POVZETEK

Že pred invazivnim zdravljenjem periferne arterijske bolezni, vsekakor pa vzporedno z njim, bi morali biti bolniki deležni tudi dosledne neinvazivne obravnave. Ta poleg sekundarne preventive ateroskleroze vključuje izobraževanje o bolezni, podporo pri spremembi življenjskega sloga ter vključitev v vadbeni program. Zaželen bi bil nadzorovani intervalni trening hoje, če pa ta ni na razpolago ali se ga bolniki niso pripravljene udeležiti, pa vsaj strukturiran trening hoje v domačem okolju. Na področju protitrombotičnega zdravljenja predstavlja novo srčno-žilno koristno možnost dodatek nizkih odmerkov rivaroksabana. Nujno je urejanje hiperlipidemije in arterijske hipertenzije. Tudi na področju zdravljenja sladkorne bolezni so se pojavila zdravila, ki izboljšujejo srčno-žilno prognozo, široko dostopni so predvsem zaviralci SGLT2 (angl. *sodium-glucose co-transporter 2*). Namen optimizacije medikamentozne terapije in drugih naštetih neinvazivnih ukrepov je preprečiti pojavnost srčno-žilnih dogodkov in izboljšati funkcijsko stanje bolnikov.

Ključne besede: intermitentna klavdikacija, rehabilitacijski program, intervalni trening hoje, rivaroksaban, statin

UVOD

V našem prostoru so poti do revaskularizacijskega zdravljenja periferne arterijske bolezni jasno opredeljene in v primeru indikacije na voljo, na področju vzporedne neinvazivne obravnave, izobraženosti bolnikov ter podpore pri izvajanju sekundarne preventive ateroskleroze pa obstaja prostor za izboljšave. Namen prispevka je osvetliti te možnosti. Čeprav bi predlagani pristopi vsaj deloma potrebovali organizacijo na nacionalnem nivoju, pa je možna vsaj začetna aktivacija znotraj posameznih ustanov in navsezadnje s strani vsakega srčno-žilnega zdravnika.

IZOBRAŽEVANJE BOLNIKOV O PERIFERNI ARTERIJSKI BOLEZNI

Po analogiji z bolniki po srčnem infarktu bi bilo smiselno, da so vsi bolnišnični bolniki po revaskularizacijskem posegu deležni sistematičnega izobraževanja o periferni arterijski bolezni. Za prehodnost arterij po posegu sta namreč ključni bolnikova prilagoditev življenjskega sloga ter redno prejemanje predpisane terapije, pred tem pa razumevanje bolezni. Bolnišnično zdravljenje časovno dopušča tovrstno izobraževanje, pri ambulantem pa rešitev predstavljajo pisna gradiva, ki bi jih morali dobiti vsi bolniki s periferno arterijsko boleznijo. Oblikovati bi morali enoten izobraževalni program, ki ga bi izvajali v sodelovanju z medicinskimi sestrami. Raziskave kažejo, da večina bolnikov s periferno arterijsko boleznijo dosega nižjo izobrazbo in je nižjega socialno-ekonomskega statusa,^{1,2} ob čemer je še bolj pomembno, da so deležni ustrezne informativne pozornosti. Smernice za obravnavo periferne arterijske bolezni^{3,4} zaenkrat ne predvidevajo celostnih rehabilitacijskih programov, ki so npr. standard po srčnem infarktu ali pri bolnikih s srčnim popuščanjem.⁵ Podatki v literaturi glede koristi rehabilitacije in zlasti izobraževanja bolnikov s periferno arterijsko boleznijo so pomanjkljivi.

ORGANIZACIJA NADZOROVANEGA INTERVALNEGA TRENINGA HOJE

Pojem rehabilitacije je znotraj periferne arterijske bolezni v literaturi omejen predvsem na intervalni trening hoje. Ta sicer pri bolnikih z intermitentno klavdikacijo predstavlja temelj obravnave (poleg sekundarne preventive ateroskleroze). Žal pa so bolniki v smeri treninga hoje večinoma prepuščeni sami sebi. Večinoma dobijo navodila, ne morejo pa se vključiti v organizirane vadbene programe. Koristnost intervalnega treninga hoje ni vprašljiva, po podatkih metaanalize 9 raziskav je podaljšal prehojeno razdaljo do nastopa bolečine za 82 metrov, maksimalno prehojeno razdaljo pa za 120 metrov, koristni učinki so trajali do 2 leti. Vpliv intervalnega treninga hoje na gleženjski indeks, pojavnost amputacij in umrljivost ni bil zabeležen, lahko pa izboljša ocenjeno kakovost življenja.⁶

Nadzorovani intervalni trening hoje je učinkovitejši kot nenadzorovani.⁷ Analiza 21 raziskav je pokazala, da je bila maksimalna prehojena razdalja v skupini z nadzorovano vadbo po treh mesecih za 120 metrov daljša kot v skupini s strukturirano vadbo v domačem okolju ter za

210 metrov daljša kot v skupini, ki je prejela le nasvet glede hoje. Adherenca v skupinah z nadzorovano vadbo in strukturirano vadbo v domačem okolju je bila približno 80 %.⁸

Nadzorovani intervalni trening hoje naj bi se izvajal v zdravstveni ustanovi pod neposrednim nadzorom zdravstvenih uslužbencev vsaj 3-krat tedensko in minimalno 12 tednov, s trajanjem posamezne vadbe 30–45 minut. Tudi strukturiran vadbeni program v domačem okolju naj bi potekal pod vodstvom zdravstvenega osebja, ki vnaprej predpiše način vadbe, bolniki pa so deležni svetovanja in morda vključeni tudi v obravnavo, ki vključuje tehnike za doseganje vedenjskih sprememb.⁴

Po smernicah pri bolnikih z intermitentno klavdikacijo revaskularizacijski posegi pridejo v poštev, kadar so težave za bolnika v življenju omejujoče.³ Če je morfološka situacija neugodna za poseg in ni pričakovati prehodnosti revaskulariziranega arterijskega segmenta, je treba vztrajati pri konservativni obravnavi. Zlasti v teh primerih so utečene poti organizirane vadbe še posebno pomembne.

V vsakem primeru pa naj bi bil po smernicah nadzorovani vadbeni program ponujen kot možnost zdravljenja intermitentne klavdikacije pred načrtovanjem revaskularizacije.⁴ V raziskavi CLEVER so bile koristi nadzorovane vadbe in revaskularizacije s postavitvijo žilne opornice po 6 in 18 mesecih primerljive, v obeh primerih pa večje kot le optimalna zdravstvena oskrba.⁹ Na drugi strani je metaanaliza raziskav pokazala, da je večjo korist pričakovati od kombinacije nadzorovane vadbe in revaskularizacije kot od vsakega posameznega pristopa. Kombinacija je v primerjavi samo z nadzorovano vadbo pomembno podaljšala prehojeno razdaljo, izboljšala gleženjski indeks in tudi zmanjšala tveganje za nadaljnje revaskularizacijske posege ali amputacijo.¹⁰

Žal podatki kažejo, da bolniki s periferno arterijsko boleznijo v visokem deležu niso naklonjeni organizirani vadbi zaradi oteženega obiskovanja zdravstvene ustanove 3-krat tedensko ali drugih razlogov. V pregledu raziskav 50 % potencialnih udeležencev vključitev v nadzorovani program hoje že v osnovi ni zanimalo ali so zavrnilo sodelovanje, dodatnih 19 % pa jih je poročalo, da bi to bilo nepraktično oz. preveč oteženo. Vključilo se je le 24,2 % bolnikov. Adherenca je bila približno 75 %.^{11,12} Znano je, da pogosta neposredna komunikacija z bolniki vzdržuje vztrajanje pri vadbi. Poleg osebnih zadržkov pa vsi bolniki že objektivno niso primerni za intervalni trening hoje, absolutne kontraindikacije predstavljajo omejujoče srčno-žilne bolezni ali druge pomembne pridružene bolezni ter stanja po amputaciji.⁴

PODPORA PRI SPREMEMBI ŽIVLJENJSKEGA SLOGA

Praviloma so bolniki seznanjeni, da je kajenje najpomembnejši dejavnik tveganja za razvoj periferne arterijske bolezni, saj imajo kadilci 2–4-krat povečano tveganje v primerjavi z nekadilci,¹³ hkrati pa so bolniki deležni pogovora o pomembnosti opustitve kajenja. Čeprav gre za ključen korak, pa to ni enostaven proces. Večinoma podpora pri odvijanju od kajenja nudijo osebni zdravniki. Že v žilni ambulanti bi lahko razpolagali s seznamom nacionalnih in lokalnih programov, v katere se bolniki lahko vključijo. Zaradi logističnih omejitev angiologi večinoma ne moremo ponuditi neposredne pomoči, ki bi vključevala podporo ob ponovnih ambulantnih obiskih in morebitno uvedbo nadomestne terapije z nikotinom, vareniklinom ali bupropionom, kot sicer svetujejo smernice.^{4,14} Glede na literaturo so se kot najučinkovitejše izkazale intervencije, ki vključujejo tako nefarmakološke kot farmakološke pristope. Randomizirana raziskava z bolniki s periferno arterijsko boleznijo je pokazala, da je celovit program opustitve kajenja, ki je vključeval svetovanje v kombinaciji s farmakološko podporo, povečal opustitev kajenja za 21,3 % (v primerjavi s 6,8 % v skupini, ki je bila deležna le standardnega svetovanja).¹⁵

Kadilci imajo povečano tveganje za periferno arterijsko bolezen še 10 let po opustitvi kajenja, vendar to postopoma upada.¹² Observacijske raziskave kažejo, da imajo bolniki s periferno arterijsko boleznijo po opustitvi kajenja manj ishemičnih srčno-žilnih dogodkov, manj z okončinami povezanih dogodkov, manj odpovedi žilnih obvodov, manj amputacij ter manjšo umrljivost.⁴

OPTIMIZACIJA MEDIKAMENTOZNEGA ZDRAVLJENJA

Protitrombotična zdravila

Vsem bolnikom s simptomatsko periferno arterijsko boleznijo se z namenom preprečevanja velikih srčno-žilnih dogodkov svetuje antiagregacijska terapija z nizkimi odmerki acetilsalicilne kisline, v primeru kontraindikacije zanj pa s klopidogrelom.^{3,4} Novost na tem področju predstavlja pojav nizkih, t.i. »žilnih« odmerkov rivaroksabana. Na podlagi raziskave COMPASS so bila objavljena slovenska priporočila za predpisovanje rivaroksabana 2 x 2,5 mg v kombinaciji z acetilsalicilno kislino.¹⁶ Smiselno je, da v ambulanti preverimo, ali bi bil bolnik primeren za to zdravilo, saj predstavlja enostavno možnost prognostičnega izboljšanja. Po raziskavi se je s kombinacijo rivaroksabana 2 x 2,5 mg in acetilsalicilne kisline 100 mg (v

primerjavi samo z acetilsalicilno kislino) za 28 % zmanjšalo tveganje za sestavljen izid srčno-žilne smrti, možganske kapi in srčnega infarkta, za 46 % zmanjšalo tveganje za velike ishemične dogodke v spodnji okončini (akutno ishemijo, kronično kritično ishemijo ali veliko amputacijo) ter za 60 % zmanjšalo tveganje za katerokoli amputacijo na spodnji okončini. Ob tem se je tveganje za velike krvavitve povečalo za 61 %, ob čemer ni bilo pomembnega povečanja tveganja za krvavitev s smrtnim izidom, znotrajlobanjsko krvavitev ali krvavitev v drug kritični organ.^{16,17} Omejitev pri ambulantnem delu predstavlja preverjanje kontraindikacij za predpisovanje nizkih odmerkov rivaroksabana, ki vključujejo tudi laboratorijske parametre, ki pa jih v angiološki ambulanti logistično ni možno vedno kontrolirati.

Nizki odmerki rivaroksabana so na podlagi raziskave VOYAGER PAD priporočeni tudi po revaskularizacijskem posegu.¹⁸ V tej raziskavi je dodatek rivaroksabana 2x 2,5 mg k acetilsalicilni kislini za 15 % zmanjšal 3-letno tveganje za sestavljen izid akutne ishemije, velike amputacije iz žilnih vzrokov, srčnega infarkta, možganske kapi in smrti iz srčno-žilnih vzrokov. Tveganje za veliko krvavitev po ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) se je ob tem povečalo za 42 %. V tej raziskavi je 50,5 % bolnikov ob vključitvi prejelo tudi klopidogetrel, ki ga je preiskovalec po lastni presoji lahko predpisal do 6 mesecev po revaskularizaciji. Bolniki so sočasno prejeli klopidogetrel z mediano trajanja 29 dni. V primeru uporabe klopidogetrela nad 30 dni se je v skupini, ki je prejela rivaroksaban 2 x 2,5 mg, pomembno povečalo tveganje za ISTH-krvavitev, in sicer za 3,2-krat v enem letu.¹⁹ Posredno lahko sklepamo, da je tovrstna protitrombotična terapija po posegu relativno varna za čas prejemanja do 30 dni. Kot zanimivost je približno 32 % preiskovancev v raziskavi VOYAGER-PAD predčasno opustilo predvideno zdravljenje,¹⁸ kar ponovno govori o pomembnosti ustreznih podpornih programov, ki bi izobraževali bolnike o njihovi bolezni in morda dvignili adherenco medikamentoznega zdravljenja.

Zdravila za hiperlipidemijo in arterijsko hipertenzijo

Bolniki s periferno arterijsko boleznijo spadajo v skupino z zelo velikim tveganjem za srčno-žilne dogodke in imajo tako po najnovejših priporočilih Evropskega združenja za kardiologijo z namenom izboljšanja srčno-žilne prognoze cilj doseči vrednost LDL-holesterola pod 1,4 mmol/l in zmanjšanje LDL-holesterola za 50 % od izhodiščne vrednosti. Če tega ne moremo doseči s statinom, se svetuje dodatek ezetimiba. Če tudi zatem tarčna

vrednost še vedno ni dosežena, je bolnik po smernicah kandidat za uvedbo PCSK-9 zaviralca.²⁰ Zavarovalnica v slovenskem prostoru v sklopu sekundarne preventive ateroskleroze ob določenih dodatnih kriterijih (kot npr. razširjena večžilna aterosklerotična bolezen ali hitro napredovanje bolezni) dovoljuje uvedbo PCSK-9 zaviralca, če ob statinu ostaja povišana vrednost LDL-holesterola nad 2,6 mmol/l.

Pri svojem delu moramo ozaveščati, da diagnoza periferne arterijske bolezni predstavlja indikacijo za zdravljenje s statini. Bolniki uvajanju dodatnih zdravil pogosto niso naklonjeni, zato morajo biti ustrezno informirani o namenu in koristnosti zdravljenja. V registru REACH je bila pri bolnikih s periferno arterijsko boleznijo uporaba statina povezana s 17% zmanjšanjem velikih srčno-žilnih dogodkov. Statini so zmanjšali tudi 4-letno tveganje za neugodne dogodke na spodnjih okončinah, kot so poslabšanje klavdikacije, pojav kritične ishemije, ponovna revaskularizacija spodnjih okončin in amputacija okončine zaradi ishemije.²¹

Poleg mesta v sekundarni preventivi ateroskleroze so statini priporočeni tudi za podaljšanje klavdikacijske razdalje (3). Izkazalo se je, da atorvastatin 80 mg v primerjavi s placebom po 12 mesecih izboljša klavdikacijsko razdaljo in siceršnjo fizično aktivnost bolnikov (22). Pregled raziskav je pokazal, da statini izboljšajo maksimalno prehojeno razdaljo za 152 metrov ter razdaljo do nastopa bolečine za 90 metrov, niso pa pomembno vplivali na gleženjski indeks.²³

Med antihipertenzivi se je kot neposredno koristen v izboljševanju simptomov periferne arterijske bolezni v eni od starejših raziskav izkazal verapamil, sicer pa se kot prva izbira za zdravljenje arterijske hipertenzije z namenom izboljšanja srčno-žilne prognoze priporočajo zaviralci ACE ali sartani. V raziskavah HOPE in ONTARGET so zaviralci ACE in sartani pri bolnikih s periferno arterijsko boleznijo pomembno zmanjšali tveganje za srčno-žilne dogodke in so tako priporočeni v sklopu sekundarne preventive ateroskleroze. Za doseganje ciljne vrednosti krvnega tlaka pod 140/90 mmHg (pri ljudeh s sladkorno boleznijo pod 140/85 mmHg) lahko uporabimo vsa razpoložljiva antihipertenzivna zdravila.^{3,4}

Srčno-žilno ugodna zdravila za pridruženo sladkorno bolezen

Sladkorna bolezen je povezana s 1,9–4-krat povečanim tveganjem za razvoj srčno-žilne bolezni.¹³ Urejenost glikemije je ena izmed prioritet obravnave bolnika s periferno arterijsko boleznijo. Bolniki morajo biti deležni tudi nasvetov o prehrani in optimizaciji telesne teže in

opravljati redne preglede stopal za preprečevanje ulkusov. Osnovno zdravilo je metformin, ki dokazano dolgoročno izboljšuje srčno-žilno prognozo. V zadnjih letih pa so se pojavila nova, srčno-žilno ugodna zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni, in sicer agonisti receptorjev GLP-1 (angl. *glucagon-like polypeptide-1*) in zaviralci SGLT2 (angl. *sodium-glucose co-transporter 2*), ki so po smernicah priporočena tudi pri bolnikih s periferno arterijsko boleznijo.²⁴ Srčno-žilna korist teh zdravil je neodvisna od njihovega glikemičnega učinka.

Predpisovanje agonistov receptorjev GLP-1 je omejeno na diabetologe, zaviralce SGLT2 pa je možno predpisovati širše, tudi s strani internistov in kardiologov oz. angiologov. Zaviralci SGLT2 so praviloma predvideni kot 2. ali 3. red (v primeru neprenašanja metformina kot 1. red) antidiabetične terapije in se lahko uvedejo ob oGF nad 60 ml/min.

Med zaviralci SGLT-2 je empagliflozin v raziskavi EMPA-REG OUTCOME (v kateri je približno 20 % preiskovancev imelo periferno arterijsko boleznijo) zmanjšal tveganje za smrt iz srčno-žilnih vzrokov, srčni infarkt in možgansko kap za 14 %. K temu zmanjšanju je pomembno doprineslo 38% zmanjšanje srčno-žilnih smrti, z ločitvijo skupin, ki sta prejemale ali empagliflozin ali placebo, v ugodni smeri že 2 meseca po začetku raziskave. Empagliflozin je pomembno zmanjšal tudi tveganje za celokupno umrljivost, in sicer za 32 %.²⁵

ZAKLJUČEK

Cilja neinvazivnega zdravljenja bolnikov s periferno arterijsko boleznijo sta zmanjšati pojavnost vseh srčno-žilnih dogodkov ter izboljšati funkcionalnost v smislu ohranjene fizične aktivnosti in mobilnosti. K temu lahko prispevamo z optimalno terapijo v sklopu sekundarne preventive ateroskleroze ter z neposrednim izobraževanjem o bolezni in predstavitvijo možnosti individualnega ukrepanja. Prostor za izboljšanje, ki bi povezoval vse omenjene vidike, predstavlja vzpostavitev celostnega rehabilitacijskega programa.

LITERATURA

1. Vart P, Coresh J, Kwak L, Ballew SH, Heiss G, Matsushita K. Socioeconomic Status and Incidence of Hospitalization With Lower-Extremity Peripheral Artery Disease: Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6 (8).
2. Pande RL, Creager MA. Socioeconomic inequality and peripheral artery disease prevalence in US adults. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2014; 7 (4): 532–9.

3. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Bjorck 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). *Eur Heart J*. 2018; 39 (9): 763–816.
4. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017; 135 (12): e726–e79.
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016; 37 (27): 2129–200.
6. Lane R, Harwood A, Watson L, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 12: CD000990.
7. Lane R, Ellis B, Watson L, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 (7): CD000990.
8. Hageman D, Fokkenrood HJ, Gommans LN, van den Houten MM, Teijink JA. Supervised exercise therapy versus home-based exercise therapy versus walking advice for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 4: CD005263.
9. Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG, Mohler ER, 3rd, Cohen DJ, Reynolds MR, et al. Supervised exercise, stent revascularization, or medical therapy for claudication due to aortoiliac peripheral artery disease: the CLEVER study. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65 (10): 999–1009.
10. Pandey A, Banerjee S, Ngo C, Mody P, Marso SP, Brilakis ES, et al. Comparative Efficacy of Endovascular Revascularization Versus Supervised Exercise Training in Patients With Intermittent Claudication: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017; 10 (7): 712–24.
11. Harwood AE, Smith GE, Cayton T, Broadbent E, Chetter IC. A Systematic Review of the Uptake and Adherence Rates to Supervised Exercise Programs in Patients with Intermittent Claudication. *Ann Vasc Surg*. 2016; 34: 280–9.
12. McDermott MM. Exercise Rehabilitation for Peripheral Artery Disease: A REVIEW. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2018; 38 (2): 63–9.
13. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015; 116 (9): 1509–26.
14. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016; 37 (29): 2315–81.
15. Hennrikus D, Joseph AM, Lando HA, Duval S, Ukestad L, Kodl M, et al. Effectiveness of a smoking cessation program for peripheral artery disease patients: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56 (25): 2105–12.
16. Blinc A, Boc V, Fras Z, Kovačič D, Kozak M, Šabović M, et al. Priporočila za predpisovanje majhnih odmerkov rivaroksabana 2 x 2,5 mg v kombinaciji z acetilsalicilno kislino. *Revija ISIS*. 2019; junij: 37-9.
17. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 391 (10117): 219–29.
18. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med*. 2020; 382 (21): 1994–2004.

19. Hiatt WR, Bonaca MP, Patel MR, Nehler MR, Debus ES, Anand SS, et al. Rivaroxaban and Aspirin in Peripheral Artery Disease Lower Extremity Revascularization: Impact of Concomitant Clopidogrel on Efficacy and Safety. *Circulation*. 2020; 142 (23): 2219–30.
20. 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.
21. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC, Jr., Goto S, et al. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J*. 2014; 35 (41): 2864–72.
22. Mohler ER, 3rd, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation*. 2003; 108 (12): 1481–6.
23. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 (4): CD000123.
24. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020; 41 (2): 255–323.
25. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373 (22): 2117–28.

PRIMERJAVA SKOZIKOŽNIH IN KIRURŠKIH POSEGOV NA ARTERIJAH SPODNJIH OKONČIN

Primož Praček

Dejavnost žilne kirurgije, Kirurški oddelek, Splošna bolnišnica Izola

Bolniku z napredovalo periferno arterijsko boleznijo (PAB) spodnjih okončin lahko v današnjem času ponudimo številne možnosti invazivnega zdravljenja, ki vključujejo različne skozikožne in kirurške posege.¹⁻³ Namen zdravljenja bolnikov s PAB je lajšanje simptomov, zaradi velike srčno-žilne ogroženosti pa tudi urejanje dejavnikov tveganja za srčno-žilna obolenja.⁴ Pri odločanju o vrsti zdravljenja moramo upoštevati izraženost kliničnih znakov PAB, prisotnost morebitnih pridruženih bolezni in bolnikova pričakovanja, pa tudi razpoložljive možnosti zdravljenja.⁵ V pomoč pri odločanju o zdravljenju je prav gotovo na prvem mestu dobro poznavanje bolezni in tehnik zdravljenja, tako skozikožnih kot tudi kirurških. Pri kompleksnejših primerih in pri bolnikih s številnimi sočasnimi obolenji je zelo pomembna obravnava s pomočjo multidisciplinarnih timov, kar lahko bistveno izboljša pričakovani izhod zdravljenja.^{6,7}

Ključne besede: periferna arterijska bolezen, skozikožni posegi, kirurški posegi

PRISTOP K BOLNIKU

Pri oceni bolnikovega stanja in načrtovanju zdravljenja so nam lahko v pomoč različne klasifikacije in algoritmi. Pri bolnikih z asimptomatsko PAB in pri bolnikih s kritično ishemijo spodnjih udov so priporočila dokaj jasna, neredko pa se srečujemo z dilemami o smiselnosti in vrsti invazivnega zdravljenja pri bolnikih z intermitentno klavdikacijo. Ta je definirana kot bolečina v mečih, lahko pa tudi v mišicah stegna in zadnjice, ki se pojavi med telesno obremenitvijo in izzveni s počitkom.⁸

Razdalja, ki jo bolnik prehodi do pojava bolečine, je lahko različna. Po Fontaineovi klasifikaciji iz leta 1954 o pomembni klavdikacijski razdalji govorimo, kadar je ta krajša od 200 m (Fontaine IIB).⁹

Klavdikacijska razdalja ni edini kriterij, ki ga upoštevamo pri odločanju o invazivnem zdravljenju, temveč moramo upoštevati tudi, ali težave bolnika omejujejo do te mere, da ne more izvajati običajnega dela ali vsakodnevnih aktivnosti. Ta kriterij je pri bolnikih zelo različen, ima pa velik vpliv na kakovost življenja.^{10,11}

Na tem mestu bi izpostavil pomen lokalnih žilnih konzilijev in angiološkega konzilija KOŽB UKC Ljubljana, ki so v veliko pomoč pri odločanju glede zdravljenja bolj zapletenih primerov.

SKOZIKOŽNO ALI KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Ob odločitvi za invazivno zdravljenje napredovale PAB spodnjih okončin imamo na voljo različne skozikožne, kirurške in hibridne tehnike revaskularizacije.

Tradicionalno je bila odločitev o izbiri zdravljenja odvisna od kompleksnosti obolenja in nivoja prizadetih žilnih segmentov, kar je dobro opredeljeno v konsenzu strokovnjakov različnih žilnih združenj (*The Trans-Atlantic Inter-Society Consensus - TASC II*) iz leta 2007.¹

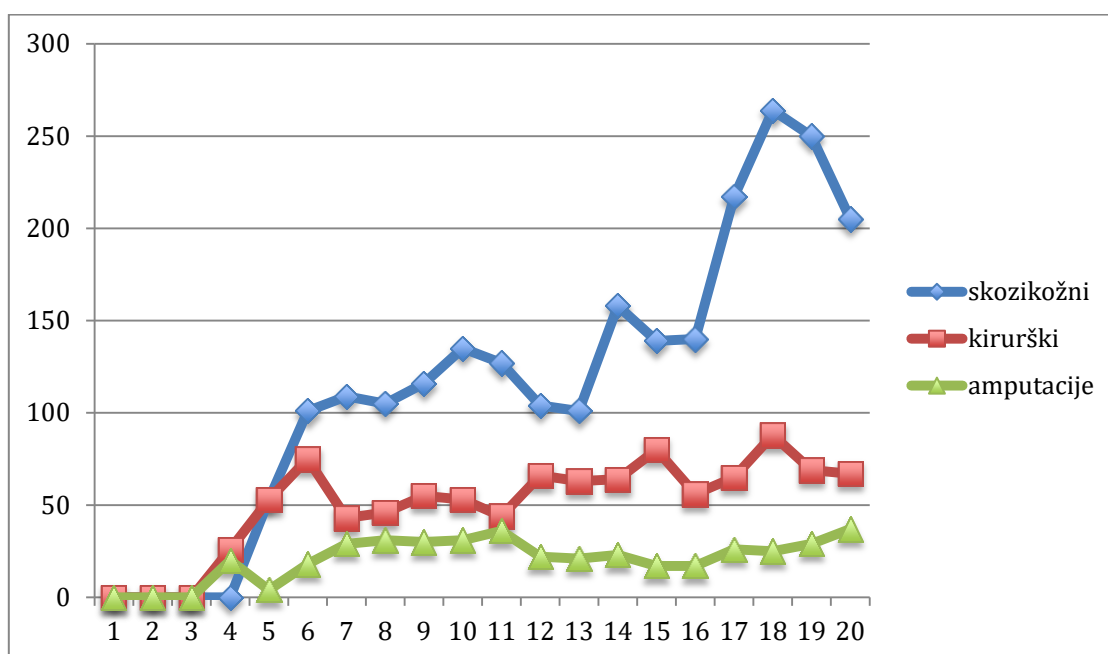
V dokumentu so arterije distalno od aorte razdelili na posamezne segmente in za vsakega določili štiri stopnje kompleksnosti lezij – od skupine A, v katero spadajo kratke, enostavne stenoze, do skupine D z dolgimi in kalciniranimi stenozami oz. zaporami, ki prizadenejo več arterijskih segmentov. Za zdravljenje lezij skupine TASC A je priporočeno izključno skozikožno zdravljenje, za lezije TASC B pa je skozikožno zdravljenje terapija izbora s pričakovano dobrimi rezultati. Lezije skupine TASC C lahko zdravimo tako skozikožno kot kirurško, vendar ima kirurško zdravljenje boljše dolgoročne rezultate, skozikožno zdravljenje pa je smiselno predvsem pri bolnikih z velikim tveganjem za zaplete ob kirurškem posegu. Lezije skupine TASC D so najbolj kompleksne in jih praviloma zdravimo kirurško; v zadnjih letih je sicer razvoj novih skozikožnih tehnik z novimi materiali omogočil zdravljenje nekaterih najkompleksnejših lezij s pomočjo skozikožnih tehnik kot možno alternativo kirurškemu zdravljenju.^{10,12}

KAJ PRAVIJO ŠTEVILKE

Pred 50 leti je bila večina bolnikov s PAB zdravljena izključno s kirurškimi tehnikami. Razvoj skozikožnih tehnik in porast števila bolnikov s PAB sta v zadnjih 20 letih močno spremenila razmerje med uporabljenimi tehnikami v prid skozikožnih posegov.^{13,14}

V naši ustanovi zadnjih petnajst let opažamo vztrajno naraščanje števila skozikožnih posegov, medtem ko število kirurških posegov ostaja skorajda nespremenjeno. Tudi število velikih amputacij se kljub vse večjemu številu bolnikov s PAB ne povečuje (slika 1). Dobri dostopnosti do diagnostičnih preiskav, odlični organizaciji dispanzerjev za diabetike in porastu skupnega števila revaskularizacijskih posegov gre verjetno pripisati dejstvo, da smo v naši regiji glede števila amputacij na 1000 prebivalcev primerljivi z veliko bolj razvitimi zdravstvenimi sistemi (Obalno-kraška regija 0,02 %, Nemčija 0,068 %).¹⁵

Zaskrbljujoč pa je blag porast velikih amputacij in upad tako skozikožnih kot kirurških revaskularizacijskih posegov v lanskem letu, kar pripisujemo omejitvam zaradi epidemije covida-19.



Slika 1. Obalno-kraška regija (Vir: informacijski sistem SB Izola).

KIRURŠKI POSEGI ZA ZDRAVLJENJE PAB

Primarni kirurški tehniki za zdravljenje PAB sta endarterektomija in konstrukcija kirurškega obvoda. Posegi so pogosto večstopenjski. Na izbiro posega vpliva klinična slika, anatomske razmere in nivo prizadetosti arterij, pa tudi pridružene bolezni in pričakovana življenjska doba bolnika.¹⁶

Endarterektomija je tehnika izbora v višini skupne, globoke in začetnega dela povrhnje femoralne arterije z visoko stopnjo 3-letne prehodnosti (90,2 %).¹⁷ Distalnejsše zapore običajno zdravimo s kirurškimi obvodi. Pri izbiri materialov se odločamo med uporabo avtologne vene in umetnih materialov (Dacron, ePTFE).¹⁸

Pri konstrukciji nadkolenskih, še posebno pa podkolenskih obvodov bi morali prednostno izbrati avtologno veno. Primarna petletna prehodnost pri bolnikih z nadkolenskim obvodom iz umetnega materiala je bila 57,4 %, pri nadkolenskem obvodu z uporabo vene je znašala 77,2 % in pri podkolenskem obvodu z veno 64,8 %..¹⁹ Boljše rezultate obvodov iz umetnega materiala beležimo pri uporabi obvodov, prevlečenih s heparinom (HePTFE). Petletna primarna prehodnost za nadkolenski obvod z običajnim PTFE znaša 56,2 %, z uporabo s heparinom prevlečenih ePTFE -obvodov pa 74,5 %.²⁰

V letih od 1996 do 2006 so v Ameriki ugotavljali 42% upad števila kirurških revaskularizacijskih posegov ob sočasnem 3,3-kratnem porastu skozikožnih posegov.²¹

SKOZIKOŽNI POSEGI ZA ZDRAVLJENJE PAB

Nabor skozikožnih posegov vključuje balonsko širjenje, vstavitve žilnih opornic in aterektomijo. Sprva so bile skozikožne tehnike namenjene predvsem zdravljenju lezij na nivoju aortoiliakalnih arterij, danes pa praktično ni več arterijskega segmenta, ki ga ne bi bilo mogoče zdraviti tudi s skozikožnimi tehnikami.²²

Tako se je s skozikožno zdravljenje uveljavilo tudi na segmentih, ki so dolgo veljali za izključno kirurško domeno.²³ Pri zdravljenju dolgih zapor povrhnje stegenske arterije dosegajo zadovoljivo petletno prehodnost, ki znaša okoli 50 %.²⁴ Novejše primerjalne študije, ki vključujejo tudi posege z vstavitvijo žilnih opornic, ne kažejo pomembnih razlik med skozikožnim in kirurškim zdravljenjem v primarni prehodnosti po 2 letih, pri čemer je hospitalizacija po skozikožnih posegih bistveno krajša (3,2 proti 6,3 dneva).²⁵

Prednost balonskega širjenja je poleg kratke ležalne dobe, majhnega števila zapletov in manjše invazivnosti tudi možnost, da lahko poseg po potrebi večkrat ponovimo. Začetni uspeh revaskularizacije v femoropoplitealnem segmentu je približno 90 %, vendar pa se po enem letu restenoze pojavijo v več kot 60 % primerov. Za vstavitev žilne opornice se odločimo predvsem takrat, ko po balonskem širjenju opazimo zaostale stenoze in omejujoče disekcije, v zadnjem času pa jih uporabljamo tudi kot primarni način zdravljenja. Z uporabo žilnih opornic lahko pomembno zmanjšamo pojavnost restenoz, saj te pri tovrstnem zdravljenju po 2 letih ugotavljamo pri 49,2 % bolnikov, po zdravljenju z izključno balonskim širjenjem pa pri kar 74,3 % bolnikov.²⁶

PRIMERJALNE ŠTUDIJE

Študija BASIL iz leta 2005 je randomizirana kontrolirana študija, ki je primerjala rezultate skozikožnega balonskega širjenja in kirurške revaskularizacije pri bolnikih z napredovalo ishemijo spodnjih udov.

Preživetje brez amputacije je v skupini bolnikov, zdravljenih s kirurškimi posegi, po 1 oz. 3 letih znašalo 68 % oz. 57 % bolnikov, pri bolnikih, zdravljenih s skozikožnim posegom, pa 71 % oz. 52 %. Kirurški bolniki so imeli manj ponovitvenih, dodatnih posegov v primerjavi z bolniki, ki so imeli opravljen skozikožni poseg. Smrtnost je bila pri obeh skupinah bolnikov enaka, zgodnja obolevnost pa je bila večja pri kirurških bolnikih. Bolnišnični stroški so bili v prvem letu višji za kirurške bolnike, pri dolgoročnem spremljanju pa so ugotavljali boljše preživetje in manjše število amputacij v skupini bolnikov, ki so bili zdravljeni s kirurškimi posegi.^{16,27}

V novejši primerjalni študiji iz leta 2016, ki je vključevala veliko število bolnikov (7897), so ugotavljali, da so bili bolniki, obravnavani s skozikožnimi posegi, v povprečju bolj bolni, kirurški bolniki pa so imeli predhodno opravljenih več revaskularizacijskih posegov. Zgodnja smrtnost je bila nižja pri uporabi skozikožnih posegov v primerjavi s kirurškimi (razmerje obolevnosti 0,59; interval zaupanja 0,43-0,81). V skupini bolnikov brez pridruženih bolezni te razlike niso ugotavljali. Umrljivost in število amputacij po enem letu je bilo podobno v obeh skupinah. Hospitalizacija je bila krajša pri bolnikih s skozikožnimi posegi.²⁸

V študiji iz leta 2017, v kateri so primerjali zaplete po posegih, niso ugotavljali statistično pomembnih razlik med obema načinoma zdravljenja, razen pri okužbah operativne rane (4,06 % proti 0,88 %).²⁹

STROŠKOVNA PRIMERJAVA

V raziskavi Basil so dokazali, da so bili stroški hospitalizacije prvo leto po kirurških posegih 34.378 dolarjev, pri skozikožnih posegih pa 25.909 dolarjev. Po petih letih se je zaradi dodatnih revaskularizacijskih posegov razlika med skupinama zmanjšala, in sicer so stroški za bolnike s kirurškimi posegi znašali 45.322 dolarjev, pri bolnikih po skozikožnih postopkih pa 39.801 dolarjev. Poudariti je treba, da so v študiji v skupini bolnikov s skozikožnimi posegi uporabili izključno balonsko širjenje.³⁰

Avstralska študija je pokazala veliko razliko med obema primarnima postopkoma, saj je bil strošek skozikožnega posega 18.396, kirurškega pa 31.908 avstralskih dolarjev, predvsem na račun daljše ležalne dobe in potrebe po intenzivnejši negi.³¹

V drugi ameriški študiji iz leta 2007, je bil pri obravnavi bolnikov s kritično ishemijo strošek skozikožnih posegov višji kot pri kirurških posegih (23.196 proti 22.910 dolarjev). Zanimiv je porast stroškov na poseg v obeh skupinah v sedmih letih, in sicer pri skozikožnih posegih za več kot 60 %, pri kirurških posegih pa za 36 %.³²

USTREZNOST PRIMERJAVE

Pri poskusih primerjave obeh metod zdravljenja je v dosedanjih študijah veliko pomanjkljivosti. Raziskave so uporabljale različne vključitvene kriterije, poleg tega je bila odločitev o vrsti zdravljenja pogosto pogojena z ogroženostjo bolnika za pooperativne zaplete zaradi pridruženih bolezni. Tudi opredelitve opazovanih dogodkov raziskav so pri obeh metodah zdravljenja drugačne; pri kirurških postopkih ocenjujemo predvsem primarno in sekundarno prehodnost, rezultati skozikožnih posegov pa so izraženi predvsem s potrebo po dodatnih revaskularizacijskih postopkih. Različne študije imajo tudi različno dolgo obdobje spremljanja, kar lahko pomembno vpliva na končni rezultat – preživetje okončine brez amputacije. Nenehen razvoj novih kirurških, še bolj pa skozikožnih, tehnik predstavlja dodaten izziv za načrtovalce študij. Bolniki, vključeni v študije, tekom spremljanja neredko potrebujejo zdravljenje z obema tehnikama.

Kljub temu, da se kirurške in skozikožne tehnike uporabljajo za zdravljenje istih ali podobnih arterijskih obolenj, je primerjava med njima včasih zelo težavna, zato ju je bolje jemati kot komplementarni tehniki, ki sta lahko odlično orodje v rokah specialistov

angiologije, interventne radiologije in žilne kirurgije za najbolj optimalen izhod zdravljenja pri bolnikih s PAB.

LITERATURA

1. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006;113: e463-e654.
2. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33:S1-75.
3. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58:2020-2045.
4. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med*. 2001;344:1608-1621.
5. Van Zitteren M, Vriens PW, Burger DH. Determinants of invasive treatment in lower extremity peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2014 Feb;59(2):400-408.e2.
6. Kolte D, Sahil AP, Piazza G, Shishehbor MH, Beckman JA. et al. Vascular Teams in Peripheral Vascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73:2477.
7. Suzuki H, Maeda A, Maezawa H, Togo T, Nemoto H, Kasai Y, et al. The efficacy of a multidisciplinary team approach in critical limb ischemia. *Heart Vessels*. 2017 Jan;32(1):55-60.
8. Cassar K. Intermittent claudication. *BMJ*. 2006 Nov 11;333(7576): 1002-1005.
9. Hardman RL, Jazaeri O, Smith M, Gupta R, Jazaeri O, Yi J. Overview of Classification Systems in Peripheral Artery Disease. *Semin Intervent Radiol*. 2014 Dec; 31(4): 378–388.
10. Davies MG. Management of claudication due to peripheral artery disease. Available from: <https://www.uptodate.com>
11. Pereira K. Treatment Strategies for the Claudicant. *Semin Intervent Radiol*. 2018 Dec;35(5):435–442.
12. Jaff MR, White CJ, Hiatt WR, Fowkes GR, Dormandy J, Razavi M. An Update on Methods for Revascularization and Expansion of the TASC Lesion Classification to Include Below-the-Knee Arteries: A Supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Ann Vasc Dis*. 2015;8(4):343–357.
13. Lazar A, Morrissey N. Recent advances in endovascular treatment of peripheral arterial disease. *F1000Research* 2020;9:122.
14. Balar NN, Dodla R, Oza P, Patel PN, Patel M. Endovascular Versus Open Revascularization for Peripheral Arterial Disease. A review of 12-year data revealing changes in amputation and limb salvage rates associated with a shift in revascularization modalities. *EndovascularToday*. August 2011. Available from: <https://evtoday.com/articles/2011-aug/endovascular-versus-open-revascularization-for-peripheral-arterial-disease>.
15. Spoden M, Nimptsch U, Mansky T. Amputation rates of the lower limb by amputation level - observational study using German national hospital discharge data from 2005 to 2015. *BMC Health Serv Res*. 2019 Jan 6;19(1):8.

16. Sharma G, Farber A, Menard MT. Endovascular or Open Surgical Therapy for Critical Limb Ischemia. American College of Cardiology. 2017 Aug. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/08/24/07/20/endovascular-or-open-surgical-therapy-for-critical-limb-ischemia>.
17. Wieker CM, Schönefeld E, Osada N, Lührs C, Beneking R, Torsello G, et al. Results of common femoral artery thromboendarterectomy evaluation of a traditional surgical management in the endovascular era. *J Vasc Surg*. 2016 Oct;64(4):995-1001.
18. Slovut DP, Lipsitz EC. Surgical Technique and Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 2012;126:1127–1138.
19. Pereira CE, Albers M, Romiti M, Brochado-Neto FC, Pereira CA. Meta-analysis of femoropopliteal bypass grafts for lower extremity arterial insufficiency. *J Vasc Surg*. 2006; 44: 510– 517.
20. Samson RH, Morales R, Showalter DP, Lepore MR, Nair DG. Heparin-bonded expanded polytetrafluoroethylene femoropopliteal bypass grafts outperform expanded polytetrafluoroethylene grafts without heparin in a long-term comparison. *J Vasc Surg*. 2016 Sep; 64(3):638-47.
21. Goodney PP, Beck AW, Nagle JMS, Welch HG, Zwolak RM. National trends in lower extremity bypass surgery, endovascular interventions, and major amputations. *J Vasc Surg*. 2009 July; 50:54-60.
22. Indes JE, Mandawat A, Tuggle CT, Muhs B, Sosa JA. Endovascular procedures for aorto-iliac occlusive disease are associated with superior short-term clinical and economic outcomes compared with open surgery in the inpatient population. *J Vasc Surg* 2010;52:1173-9.
23. Antoniou GA, Chalmers N, Georgiadis GS, Lazarides MK, Antoniou SA, Serracino-Inglott F, et al. A meta-analysis of endovascular versus surgical reconstruction of femoropopliteal arterial disease. *J Vasc Surg* . 2013 Jan;57(1):242-53.
24. Laird JR. Endovascular treatment of common femoral artery disease viable alternative to surgery or just another short-term fix. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Aug 16;58(8):799-800.
25. Gouëffic Y, Della Schiava N, Thaveau F, Rosset E, Favre JP, Salomon du Mont L, et al. Stenting or Surgery for De Novo Common Femoral Artery Stenosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017 Jul 10;10(13):1344-1354.
26. Tadwalkar RV, Lee MS. The Current State of Endovascular Intervention for Peripheral Arterial Disease. *Vascular Disease Management*. October 2015; Volume 12 - Issue 10. Available from: <https://www.vascular-disease-management.com/content/current-state-endovascular-intervention-peripheral-arterial-disease>.
27. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: Analysis of amputation free and overall survival by treatment received. *J Vasc Surg* 2010;51:18S-31S.
28. Siracuse JJ, Menard MT, Eslami MH, Kalish JA, Robinson WP, Eberhardt RT. Comparison of open and endovascular treatment of patients with critical limb ischemia in the Vascular Quality Initiative. *J Vasc Surg*. 2016 Apr;63(4):958-65.
29. Janczak D, Malinowski M, Bąkowski W, Krakowska K, Marschollek K, Marschollek P, et al. Comparison of the Incidence of Complications and Secondary Surgical Interventions Necessary in Patients with Chronic Lower Limb Ischemia Treated by Both Open and Endovascular Surgeries. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2017; 23(3): 135–140.
30. Fanari Z, Weintraub WS. Cost-effectiveness of medical, endovascular and surgical management of peripheral vascular disease. *Cardiovasc Revasc Med*. 2015 Oct-Nov;16(7):421–425.
31. Tang L, Paravastu SCV, Thomas SD, Tan E, Farmer E, Varcoe RL. Cost Analysis of Initial Treatment With Endovascular Revascularization, Open Surgery, or Primary Major Amputation in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Endovasc Ther*. 2018 Aug;25(4):504-511.
32. Sachs T, Pomposelli F, Hamdan A, Wyers M, Schermerhorn M. Trends in the national outcomes and costs for claudication and limb threatening ischemia: angioplasty vs bypass graft. *J Vasc Surg*. 2011 Oct;54(4):1021-1031.e1.

NOVA KLASIFIKACIJA BOLNIKOV S PERIFERNO ARTERIJSKO BOLEZNIJO

Rok Perme

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

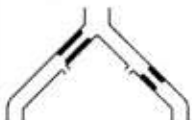
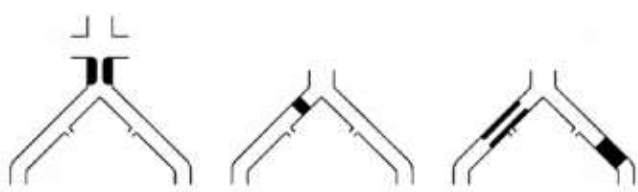
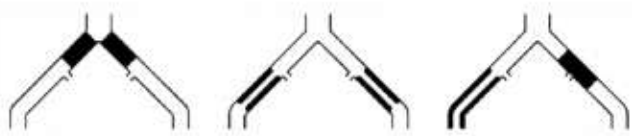
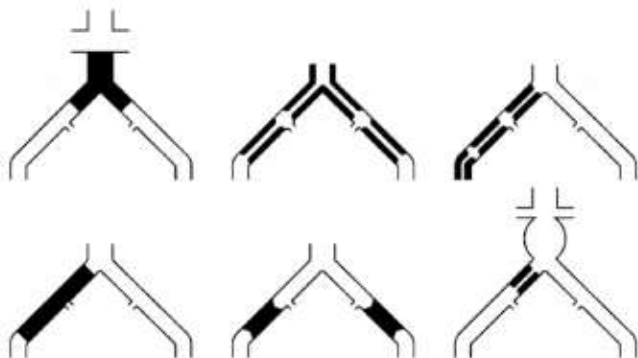
POVZETEK

Za pomoč pri odločitvah o optimalnem revaskularizacijskem zdravljenju (endovaskularnem ali kirurškem) bolnikov s periferno arterijsko boleznijo (PAB) se pogosto uporablja t.i. klasifikacija TASC (prva iz leta 2000, druga iz leta 2007 in dodatek iz leta 2015), ki pa je zasnovana na anatomskem vzorcu bolezni. Predvsem za pomoč pri odločitvah za bolnike s kritično ishemijo so leta 2019 izšle smernice, ki so jih podprla različna globalna kirurška združenja, in upoštevajo poleg anatomskega tudi klinične kriterije. Pričujoči prispevek ima namen predstaviti omenjene smernice brez opredelitve do uporabnosti, saj še ni na voljo dovolj podatkov.

Ključne besede: PAB, klasifikacija, TASC, GLASS

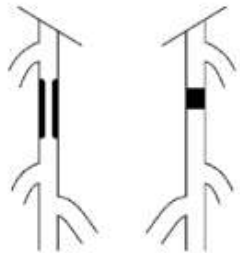
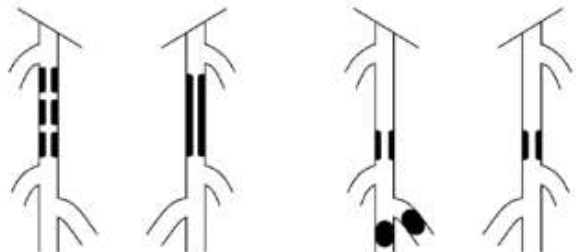
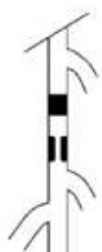
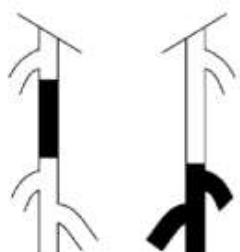
Leta 2000 so izšle prve smernice TASC z anatomsko klasifikacijo bolnikov s PAB glede na obseg obstruktivne lezije v aortoiliakalnem in femoropoplitealnem področju, ki so bile posodobljene leta 2007, medtem ko je leta 2015 izšla ponovna osvežitev s poskusom klasifikacije tudi na nivoju infrapoplitealnega področja.¹ Smernice TASC temeljijo torej na anatomskem videzu lezije, ne upoštevajo pa kliničnih kriterijev in komorbidnosti bolnika. Ob pomanjkanju primerjalnih raziskav tudi ni jasnih usmeritev, katere lezije so primerne za endovaskularno in katere za kirurško ali hibridno revaskularizacijsko zdravljenje. Načeloma velja, da so višji stadiji lezije (stopnja D) bolj primerni za kirurško (hibridno?) revaskularizacijo, nižji stadiji (stopnja A–C) pa za endovaskularno terapijo. Pri tem je treba upoštevati tudi izkušnje posameznega centra in razpoložljivost materialov, ki je vedno večja zlasti v področju endovaskularnega zdravljenja.

Slike 1–3 predstavljajo omenjeno klasifikacijo, ki lahko služi za primerjavo med posameznimi načini revaskularizacije, saj omogoča vsaj določeno mero objektivizacije arterijskih lezij. Pripisani so kratki komentarji. Opisi so v angleščini, saj uraden slovenski prevod ni na voljo.

<p>TASC A lesions</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unilateral or bilateral CIA stenoses • Unilateral or bilateral single short (≤ 3 cm) EIA stenosis 	
<p>TASC B lesions</p> <ul style="list-style-type: none"> • Short (≤ 3 cm) stenosis of the infrarenal aorta • Unilateral CIA occlusion • Single or multiple stenosis totaling 3 to 10 cm involving the EIA not extending into the CFA • Unilateral EIA occlusion not involving the origins of the internal iliac or CFA 	
<p>TASC C lesions</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilateral CIA occlusions • Bilateral EIA stenoses 3 to 10 cm long not extending into the CFA • Unilateral EIA stenosis extending into the CFA • Unilateral EIA occlusion involving the origins of the internal iliac and/or CFA • Heavily calcified unilateral EIA occlusion with or without involvement of the origins of the internal iliac and/or CFA 	
<p>TASC D lesions</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infrarenal aortoiliac occlusion • Diffuse disease involving the aorta and both iliac arteries • Diffuse multiple stenoses involving the unilateral CIA, EIA, and CFA • Unilateral occlusions of both CIA and EIA • Bilateral EIA occlusions • Iliac stenoses in patients with AAA not amenable to endograft placement 	

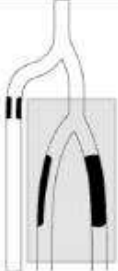
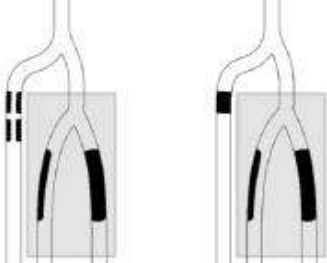
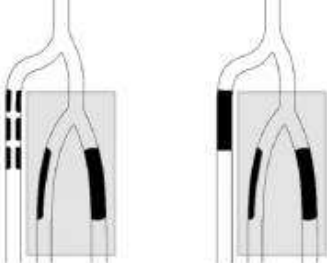

Slika 1. Klasifikacija aortoiliakalne bolezni (TASC II).

Ni jasnih dokazov iz večjih raziskav, ki bi zagotovo ugotovile prednosti bodisi kirurškega bodisi endovaskularnega pristopa pri revaskularizaciji aortoiliakalnega segmenta, vendar je enoletna prehodnost ne glede na obliko zdravljenja okrog 90 % ali celo več.

<p>TASC A lesions</p> <ul style="list-style-type: none"> • Single stenosis ≤ 10 cm in length • Single occlusion ≤ 5 cm in length 	
<p>TASC B lesions</p> <ul style="list-style-type: none"> • Multiple lesions (stenoses or occlusions), each ≤ 5 cm • Single stenosis or occlusion ≤ 15 cm not involving the infrageniculate popliteal artery • Heavily calcified occlusion ≤ 5 cm in length • Single popliteal stenosis 	
<p>TASC C lesions</p> <ul style="list-style-type: none"> • Multiple stenoses or occlusions totaling > 15 cm with or without heavy calcification • Recurrent stenoses or occlusions after failing treatment 	
<p>TASC D lesions</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chronic total occlusions of CFA or SFA (> 20 cm, involving the popliteal artery) • Chronic total occlusion of popliteal artery and proximal trifurcation vessels 	

Slika 2. Klasifikacija femoropoplitealne bolezni (TASC II).

Začetna revaskularizacijska strategija je običajno endovaskularni pristop, medtem ko so obvodne operacije načeloma rezervirane za kompleksne in obsežne lezije pri bolnikih, ki imajo pričakovano življenjsko dobo več kot 2 leti. Izbira vrste endovaskularnega zdravljenja je večinoma prepuščena izvajalcu posega, saj so na voljo številne modalitete (običajna balonska angioplastika, samoraztezne in balonske žilne opornice, tehnologija s citostatiki, aterektomija ...), katerih prednosti in slabosti pa še niso povsem dorečene.

<p>TASC A lesions</p> <p>Single focal stenosis, ≤ 5 cm in length, in the target tibial artery with occlusion or stenosis of similar or worse severity in the other tibial arteries.</p>	
<p>TASC B lesions</p> <p>Multiple stenoses, each ≤ 5 cm in length, or total length ≤ 10 cm or single occlusion ≤ 3 cm in length, in the target tibial artery with occlusion or stenosis of similar or worse severity in the other tibial arteries.</p>	
<p>TASC C lesions</p> <p>Multiple stenoses in the target tibial artery and/or single occlusion with total lesion length >10 cm with occlusion or stenosis of similar or worse severity in the other tibial arteries.</p>	
<p>TASC D lesions</p> <p>Multiple occlusions involving the target tibial artery with total lesion length >10 cm or dense lesion calcification or non-visualization of collaterals. The other tibial arteries occluded or dense calcification.</p>	

Slika 3. Klasifikacija infrapoplitealne bolezni (TASC II update 2015).

Revaskularizacija infrapoplitealnih arterij je v večini primerov rezervirana za bolnike s kritično ishemijo. Klasifikacija predstavlja arterijo tibialis anterior kot tarčno arterijo ob predpostavki, da je prisotna obstruktivna bolezen tudi na drugih golenskih arterijah, kar običajno vodi do klinične slike kritične ishemije in indikacije za revaskularizacijo. V primeru druge tarčne arterije na goleni se lahko klasifikacija uporablja po analogiji.

Cilj zdravljenja bolnikov s PAB je odvisen od klinične slike; pri bolnikih z intermitentno klavdikacijo je ključno predvsem obvladovanje srčno-žilnega tveganja, medtem ko je revaskularizacija namenjena izključno izboljšanju kakovosti življenja. Na skrajnem koncu spektra bolnikov s PAB pa so bolniki s kritično ishemijo, kjer z revaskularizacijskimi posegi poskušamo doseči zacelitev razjed, odpraviti bolečino, preprečiti amputacijo ter izboljšati kakovost življenja in preživetje. Kritična ishemija je klinični sindrom, ki ga definira objektivno dokazana PAB v kombinaciji z ishemično bolečino v mirovanju, več kot 2 tedna trajajočo razjedo ali gangreno. Z namenom čim bolj točne ocene ogroženosti uda in izbire optimalne revaskularizacijske strategije so leta 2019 izšle smernice več globalnih kirurških združenj, ki jih predstavljam v nadaljevanju.²

Omenjene smernice vključujejo 3 vidike:

1. oceno tveganja za posameznega bolnika glede na periproceduralno smrtnost (manj oz. več kot 5 %) ter pričakovano 2-letno preživetje (manj oz. več kot 50 %);
2. oceno ogroženosti uda glede na razjedo, stopnjo ishemije in prisotnost okužbe;
3. anatomsko razvrstitev arterijskih lezij.

Za oceno tveganja za posameznega bolnika ni validiranih meril, večinoma pa se upoštevajo starost, prisotnost kronične ledvične bolezni, ishemične bolezni srca, sladkorne bolezni, možganskožilne bolezni, demence ter ocena funkcionalnega stanja in krhkosti.

Za oceno ogroženosti uda se uporablja shema WiFi (angl. *W=wound, I=ischemia, fl=foot infection*), ki vključuje 4 kategorije (0–3) za oceno razjede (slika 4), ishemije (slika 5) in okužbe (slika 6). Kombinacija različnih kategorij poda končni klinični stadij (1–4; slika 7), na katerem temelji ocena tveganja amputacije (slika 8). Opisi so tudi tukaj v angleščini.

Table 3.2. Wound grading in Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification		
Grade (W)	Ulcer	Gangrene
0	No ulcer <i>Clinical description: ischemic rest pain (requires typical symptoms + ischemia grade 3); no wound.</i>	No gangrene
1	Small, shallow ulcer on distal leg or foot; no exposed bone, unless limited to distal phalanx <i>Clinical description: minor tissue loss. Salvageable with simple digital amputation (1 or 2 digits) or skin coverage.</i>	No gangrene
2	Deeper ulcer with exposed bone, joint, or tendon; generally not involving the heel; shallow heel ulcer, without calcaneal involvement <i>Clinical description: major tissue loss salvageable with multiple (≥ 3) digital amputations or standard TMA \pm skin coverage.</i>	Gangrenous changes limited to digits
3	Extensive, deep ulcer involving forefoot and/or midfoot; deep, full-thickness heel ulcer \pm calcaneal involvement <i>Clinical description: extensive tissue loss salvageable only with a complex foot reconstruction (nontraditional transmetatarsal, Chopart, or Lisfranc amputation); flap coverage or complex wound management needed for large soft tissue defect.</i>	Extensive gangrene involving forefoot and/or midfoot; full-thickness heel necrosis \pm calcaneal involvement

TMA = Transmetatarsal amputation.

Slika 4. Ocena razjede (W).

Table 3.3. Ischemia grading in Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification			
Grade (I)	ABI	Ankle systolic pressure	TP, TcPO ₂
0	≥ 0.80	>100 mm Hg	≥ 60 mm Hg
1	0.6-0.79	70-100 mm Hg	40-59 mm Hg
2	0.4-0.59	50-70 mm Hg	30-39 mm Hg
3	≤ 0.39	<50 mm Hg	<30 mm Hg

ABI = Ankle-brachial index; TP = toe pressure; TcPO₂ = transcutaneous oximetry.

Flat or minimally pulsatile forefoot pulse volume recording is grade 3. Measure TP or TcPO₂ if ABI incompressible (>1.3). Patients with diabetes should have TP measurements. If arterial calcification precludes reliable ABI or TP measurements, ischemia should be documented by TcPO₂, skin perfusion pressure, or pulse volume recording. If TP and ABI measurements result in different grades, TP will be the primary determinant of ischemia grade.

Slika 5. Ocena ishemije (I).

Table 3.4. Foot infection grading in Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification		
Clinical manifestation of infection	Grade (fI)	IDSA/PEDIS infection severity
No symptoms or signs of infection	0	Uninfected
Infection present, as defined by the presence of at least two of the following items: <ul style="list-style-type: none"> • Local swelling or induration • Erythema >0.5 to ≤2 cm around the ulcer • Local tenderness or pain • Local warmth • Purulent discharge (thick, opaque to white, or sanguineous secretion) 	1	Mild
Local infection involving only the skin and the subcutaneous tissue (without involvement of deeper tissues and without systemic signs as described below). Exclude other causes of an inflammatory response of the skin (eg, trauma, gout, acute Charcot neuro-osteoarthropathy, fracture, thrombosis, venous stasis).		
Local infection (as described above) with erythema >2 cm or involving structures deeper than skin and subcutaneous tissues (eg, abscess, osteomyelitis, septic arthritis, fasciitis) and no systemic inflammatory response signs (as described below).	2	Moderate
Local infection (as described above) with the signs of SIRS, as manifested by two or more of the following: <ul style="list-style-type: none"> • Temperature >38°C or <36°C • Heart rate >90 beats/min • Respiratory rate >20 breaths/min or Paco₂ <32 mm Hg • White blood cell count >12,000 or <4000 cells/mm³ or 10% immature (band) forms 	3	Severe ^a

IDSA = Infectious Diseases Society of America; Paco₂ = partial pressure of arterial carbon dioxide; PEDIS = perfusion, extent, depth, infection, and sensation; SIRS = systemic inflammatory response syndrome; SVS = Society for Vascular Surgery.

^a Ischemia may complicate and increase the severity of any infection. Systemic infection may sometimes be manifested with other clinical findings, such as hypotension, confusion, and vomiting, or evidence of metabolic disturbances, such as acidosis, severe hyperglycemia, and new-onset azotemia.

Slika 6. Ocena okužbe (fI).

Table 3.5. Clinical stages of major limb amputation risk based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification

Risk of amputation	Proposed clinical stages	Wifi spectrum score
Very low	Stage 1	W0 I0 fi0,1
		W0 I1 fi0
		W1 I0 fi0,1
		W1 I1 fi0
Low	Stage 2	W0 I0 fi2
		W0 I1 fi1
		W0 I2 fi0,1
		W0 I3 fi0
		W1 I0 fi2
		W1 I1 fi1
		W1 I2 fi0
		W2 I0 fi0,1
Moderate	Stage 3	W0 I0 fi3
		W0 I2 fi1,2
		W0 I3 fi1,2
		W1 I0 fi3
		W1 I1 fi2
		W1 I2 fi1
		W1 I3 fi0,1
		W2 I0 fi2
		W2 I1 fi0,1
		W2 I2 fi0
		W3 I0 fi0,1
		High
W1 I1 fi3		
W1 I2,3 fi2,3		
W2 I0 fi3		
W2 I1 fi2,3		
W2 I2 fi1,2,3		
W2 I3 fi0,1,2,3		
W3 I0 fi2,3		
W3 I1,2,3 fi0,1,2,3		

Clinical descriptors: Stage 1: minimal ischemia; no/minor tissue loss. Stages 2-4 reflect increasing stages of ischemia, wound, and infection. Stage 5 (not shown in table): unsalvageable foot (most often due to wound extent or severity of infection).

Slika 7. Integracija vseh 3 parametrov v končni stadij Wifi.

Table 1.2. One-year major limb amputation rate by Society for Vascular Surgery (SVS) Wound, Ischemia, and foot Infection (WifI) clinical stage

Study (year): No. of limbs at risk	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4
Cull ⁶⁸ (2014): 151	37 (3)	63 (10)	43 (23)	8 (40)
Zhan ⁶⁹ (2015): 201	39 (0)	50 (0)	53 (8)	59 (64) ^a
Darling ⁷¹ (2016): 551	5 (0)	110 (10)	222 (11)	213 (24)
Causey ⁷⁰ (2016): 160	21 (0)	48 (8)	42 (5)	49 (20)
Beropoulos ¹⁶³ (2016): 126	29 (13)	42 (19)	29 (19)	26 (38)
Ward ¹⁶⁶ (2017): 98	5 (0)	21 (14)	14 (21)	58 (34)
Darling ¹⁶⁴ (2017): 992	12 (0)	293 (4)	249 (4)	438 (21)
Robinson ⁷² (2017): 280	48 (2.1)	67 (7.5)	64 (7.8)	83 (17)
Mathioudakis ¹⁶⁵ (2017): 217	95 (4)	33 (3)	87 (5)	64 (6)
Tokuda ¹⁶⁷ (2018): 163	16 (0)	30 (10)	56 (10.7)	61 (34.4)
N = 2982 (weighted mean)	307 (3.2)	757 (7.0)	859 (8.7)	1059 (23.3)
Median (1-year major limb amputation)	0%	9%	9.4%	29%

The number of limbs at risk in each WifI stage is given, with percentage of amputations at 1 year in parentheses. Means in totals (in parentheses) are weighted.

^a Falsely elevated because of inadvertent inclusion of stage 5 (unsalvageable) limbs.

Slika 8. Enoletno tveganje za amputacijo glede na stadij WifI.



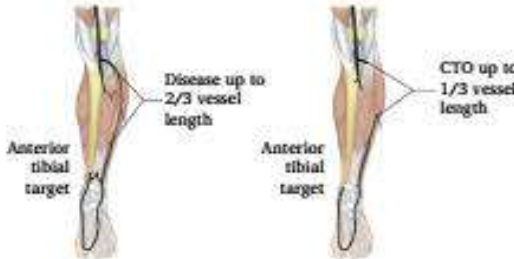

Anatomska razvrstitev lezij temelji na sistemu GLASS (angl. *Global Limb Anatomic Staging System*), ki temelji na nekaj predpostavkah: primarni cilj revaskularizacije pri bolnikih s kritično ishemijo je vzpostavitev pulzatilnega toka krvi na prizadeto mesto; vtok (angl. *inflow*) se predpostavlja kot ustrezen (revaskulariziran aortoiliakalni segment in skupna femoralna arterija); stadiji so zato določeni za infraingvinalni segment; izbere se tarčna arterija distalno od poplitealne arterije (angl. TAP = *target arterial path*); kalcifikacije so definirane kot 0 oz. 1 (več kot 50% obsega, difuzne, koralne ...)

Glede na opisano se lezije v femoropoplitealnem oz. infraingvinalnem segmentu razdelijo na 5 stopenj, integracija obeh segmentov pa poda končni stadij po sistemu GLASS (I, II oz. III). Klasifikacijo prikazujejo slike 9–11.

FP Grade 0	Mild or no significant (<50%) disease	
FP Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> Total length SFA disease < 1/3 (< 10 cm) May include single focal CTO (< 5 cm) as long as not flush occlusion Popliteal artery with mild or no significant disease 	
FP Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> Total length SFA disease 1/3-2/3 (10-20 cm) May include CTO totaling < 1/3 (10 cm) but not flush occlusion Focal popliteal artery stenosis < 2 cm, not involving trifurcation 	
FP Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> Total length SFA disease > 2/3 (> 20 cm) length May include any flush occlusion < 20 cm or non-flush CTO 10-20 cm long Short popliteal stenosis 2-5 cm, not involving trifurcation 	
FP Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> Total length SFA occlusion > 20 cm Popliteal disease > 5 cm or extending into trifurcation Any popliteal CTO 	

Figure 5.2. Femoropopliteal (FP) disease grading in Global Limb Anatomic Staging System (GLASS). Trifurcation is defined as the termination of the popliteal artery at the confluence of the anterior tibial (AT) artery and tibioperoneal trunk. CFA = Common femoral artery; CTO = chronic total occlusion; DFA = deep femoral artery; Pop = popliteal; SFA = superficial femoral artery.

Slika 9. Femoropoplitealni segment.

IP Grade 0	<ul style="list-style-type: none"> Mild or no significant disease in the primary target artery path 		
IP Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> Focal stenosis of tibial artery < 3cm 		
IP Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> Stenosis involving 1/3 total vessel length May include focal CTO (< 3 cm) Not including TP trunk or tibial vessel origin 		
IP Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> Disease up to 2/3 vessel length CTO up to 1/3 length (may include tibial vessel origin but not tibioperoneal trunk) 		
IP Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> Diffuse stenosis > 2/3 total vessel length CTO > 1/3 vessel length (may include vessel origin) Any CTO of tibioperoneal trunk if AT is not the target artery 		
<p>Figure 5.3. Infrapopliteal (IP) disease grading in Global Limb Anatomic Staging System (GLASS). AT = Anterior tibial; CTO = chronic total occlusion; TP = tibioperoneal.</p>			

Slika 10. Infrapoplitealni segment.

Table 5.3. Assignment of Global Limb Anatomic Staging System (GLASS) Stage

FP Grade	IP Grade				
	0	1	2	3	4
4	III	III	III	III	III
3	II	II	II	III	III
2	I	II	II	II	III
1	I	I	II	II	III
0	NA	I	I	II	III

NA = Not applicable.

After selection of the target arterial path (TAP), the segmental femoropopliteal (FP) and infrapopliteal (IP) grades are determined from high-quality angiographic images. Using the table, the combination of FP and IP grades is assigned to GLASS stages I to III, which correlate with technical complexity (low, intermediate, and high) of revascularization.

Slika 11. Stadiji glede na sistem GLASS.

Na podlagi stadija GLASS se lahko oceni uspešnost (slika 12) periferne žilne intervencije glede na tehnični uspeh in enoletno prehodnost (potreba po reintervenciji, več kot 50% restenoza oziroma padec gleženjskega indeksa za več kot 0,15 ob vztrajajočih ali ponavljajočih se kliničnih simptomih in znakih kritične ishemije).

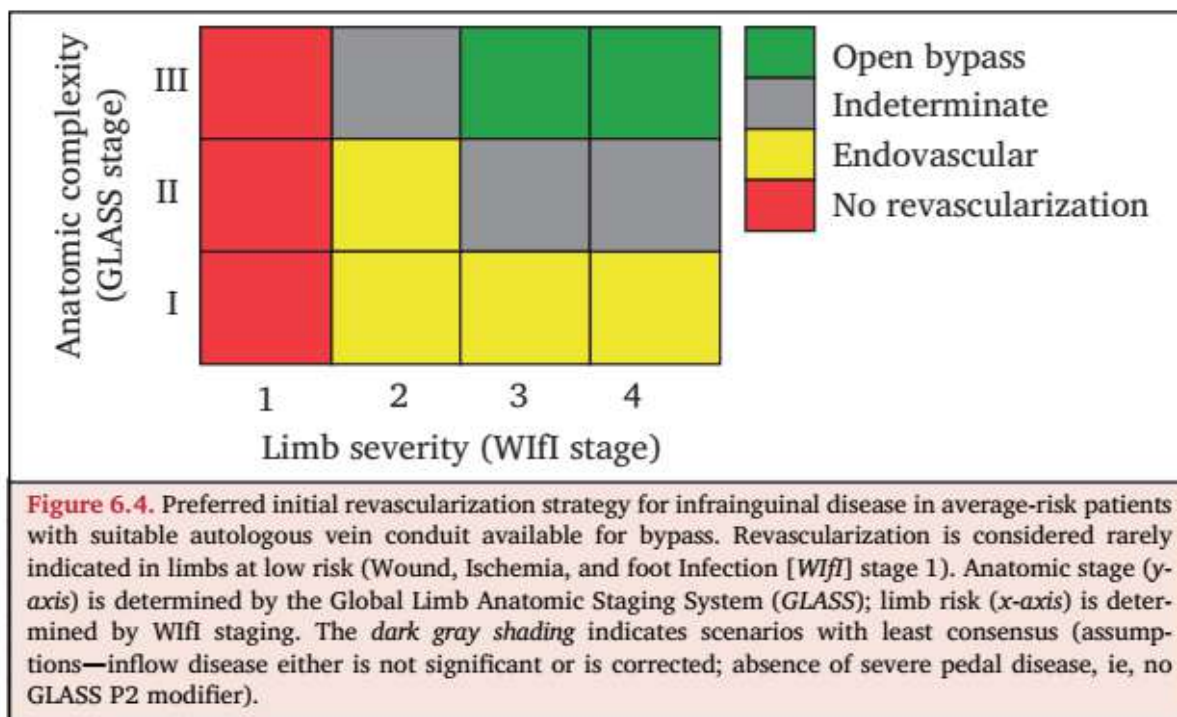
Table 5.4. Descriptive summary of Global Limb Anatomic Staging System (GLASS) stages of infrainguinal arterial disease

Stage	Estimated PVI outcomes		Anatomic pattern
	Technical failure	1-year LBP	
I	<10%	>70%	Short- to intermediate-length FP disease and/or short-length IP disease; no or minimal popliteal disease
II	<20%	50%-70%	Intermediate- to long-length FP disease; may include popliteal stenosis and/or short- to intermediate-length IP disease
III	>20%	<50%	Extensive FP or IP occlusions, alone or in combination with any disease in the other segment; popliteal CTO

CTO = Chronic total occlusion; FP = femoropopliteal; IP = infrapopliteal; LBP = limb-based patency; PVI = peripheral [endo-]vascular intervention.

Slika 12. Uspešnost revaskularizacije glede na stadij GLASS.

Kombinacija ogroženosti uda (WIFI) in anatomske situacije (GLASS) poda usmeritev glede izbire revaskularizacijskega zdravljenja (pri bolnikih brez velikega tveganja) pod pogojem, da je na voljo ustrezna avtologna vena za morebiten obvod (slika 13).



Slika 13. Izbira načina revaskularizacije pri bolnikih brez velikega tveganja.

ZAKLJUČEK

V prispevku sta predstavljeni dve klasifikaciji bolnikov s periferno arterijsko boleznijo. »Starejša« klasifikacija TASC temelji predvsem na anatomske značilnostih, medtem ko »novejša« klasifikacija GLASS poleg anatomske upošteva tudi klinične kriterije. Ne glede na to se zdi zadnja za vsakdanjo klinično uporabo razmeroma zapletena, prav tako pa temelji večinoma na nizkih ravni dokazov. Na področju perifernih arterijskih intervencij bomo gotovo potrebovali še dodatne randomizirane primerjalne raziskave za izvedbo »evidence-based« revaskularizacije.

LITERATURA

1. Jaff MR, White JC, Hiatt WR, et al. An Update on Methods for Revascularization and Expansion of the TASC Lesion Classification to Include Below-the-Knee Arteries: A Supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Endovasc Ther.* 2015;22:657-671.
2. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, et al. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2019) 58, S1-S109.

TROMBOLITIČNO ZDRAVLJENJE PRI AKUTNI ZAPORI CENTRALNE RETINALNE ARTERIJE – PREGLED IN NAŠE IZKUŠNJE

Andrej Juretič, Matija Kozak

Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana

POVZETEK

V prispevku smo pregledali objavljene raziskave, ki obravnavajo bolnike z akutno zaporo centralne očesne arterije. V drugem delu smo prikazali, kako obravnavamo to bolezen na našem oddelku in predstavili rezultate trombolitičnega zdravljenja akutne zapore centralne retinalne arterije v zadnjih 16 letih na KO za žilne bolezni. S pomočjo bolnišničnega registra (šifriranje posegov) in informacijskega sistema Hipokrat smo pridobili podatke o bolnikih, ki so bili med letoma 2005 in 2020 obravnavani na KO za žilne bolezni zaradi zapore centralne retinalne arterije. V zajetem 16-letnem obdobju je bilo obravnavanih 53 bolnikov (20 žensk (37,7 %), povprečna starost: $64,07 \pm 10,4$ leta), ki smo jih zdravili s trombolizo zaradi zapore centralne retinalne arterije. 24 bolnikov je zdravljenje prejelo v $5,65 \pm 2,65$ ur od pričetka simptomov. Objektivno smo pri 19 (38,8 %) bolnikih ugotavljali izboljšanje stanja, pri 30 (61,2 %) pa ni prišlo do izboljšanja vida. Subjektivno izboljšanje vida je navajalo 24 (48,9 %) bolnikov, preostalih 25 (51,1 %) izboljšanja vida ni opazalo.

V naši skupini bolnikov se je intravensko trombolitično zdravljenje izkazalo primerljivo učinkovito, kot to navajajo v dostopni literaturi. Tudi delež resnih zapletov je bil enak. Ob tem pa je treba zaključiti, da bi bili naši rezultati lahko boljši, če bi uspeli skrajšati čas do začetka zdravljenja.

Ključne besede: zapora retinalne arterije, intravenska tromboliza

UVOD

Akutna zapora arterije centralis retine (*central retinal artery occlusion* - CRAO) povzroči ishemijo notranjega sloja mrežnice s posledično nekrozo, ki se klinično kaže z različnimi stopnjami izgube vida.¹ Prvega bolnika s CRAO je opisal Albrecht von Graefe leta 1859.

Pri večini bolnikov gre za nenadno, nebolečo enostransko izgubo vida na eno oko. Včasih je ohranjenega le toliko vida, da lahko bolniki prepoznajo gibanje rok pred očmi, redkeje so še sposobni prešteti prste na roki. Včasih se pred izgubo vida pojavi prehodna slabovidnost na eno oko ali pa se izguba vida razvija stopenjsko, redko se pred dogodkom pojavi migetanje pred očesom. Lažja klinična slika je pri bolnikih, kjer retinalno arterijo spremlja cilioretinalna arterija, ki omogoča kolateralno prekrvavitev dela mrežnice vključno z makulo (rumeno pego), kadar pride do zapore retinalne arterije. Verjetno se pri teh bolnikih, pri katerih ishemija mrežnice ni popolna, vid lahko spontano popravi. Eksperimentalne raziskave, ki so bile opravljene na primatih, so pokazale, da zapora centralne retinalne arterije, ki pred njenim vstopom v telo optičnega živca in traja 105 minut, povzroči hudo okvaro mrežničnega tkiva.^{2,3} Pri starejših živalih, ki so jim v eksperimentalnih pogojih povzročili arterijsko hipertenzijo in jim uvedli aterogeno dieto, do nepovratne okvare mrežničnega tkiva ni prišlo pred 240 minutami, kar nakazuje večjo toleranco mrežničnega tkiva pri starejših živalih z več dejavniki tveganja.⁴

Bolezen je redka, ocenjujejo, da znaša letna incidenca odkritih CRAO približno 1 na 10.000, akutno pa so v ZDA poročali o 2 dogodkih na 100.000.⁵ Povprečna starost bolnikov je 60–65 let, več kot 90 % je starejših od 40 let. Pogosteje prizadene moške. Večina bolnikov ima dejavnike tveganja za nastanek ateroskleroze.⁶

Vzroki za CRAO so zelo različni, povezani so predvsem s starostjo bolnikov. Najpogostejši izmed vseh vzrokov je karotidna ateroskleroza istostranske karotidne arterije. Prevalenca pomembne karotidne aterosklerotične bolezni med bolniki s CRAO je 10–25 %, po podatkih nekaterih raziskav celo 70 %.⁷ Drugi najpogostejši vzrok, še posebej pri bolnikih, mlajših od 40 let, so kardiogeni embolizmi. Po podatkih raziskav so bili prisotni pri 2–20 % bolnikov, pri mlajših od 40 let celo pri 50 %. Prepoznavna vzroka je bistvenega pomena zaradi odločitve o nadaljnjem ukrepanju – v primeru emboličnega vzroka uvedba dolgotrajnega antikoagulacijskega zdravljenja za preprečevanje ponovnih embolij. Pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo in sladkorno boleznijo so pogosto prizadete majhne arterije in tako lokalni ateromi v centralni retinalni arteriji privedejo do njene zapore. Drugi redkejši žilni vzroki CRAO so disekcija karotidne arterije, fibromuskularna displazija, poškodbe karotidnih in retinalnih arterij zaradi obsevanja, bolezen Moyamoya in Fabryjeva bolezen. Med drugimi

redkimi vzroki najdemo krvne bolezni (bolezen srpastih celic, antifosfolipidni sindrom, trombofilne motnje, levkemije in limfomi), vnetne bolezni (temporalni arteritis, Susacov sindrom, sistemski lupus eritematodes, nodozni poliarteritis in Wegenerjeva granulomatoza), nekatere okužbe in stanja po invazivnih posegih.⁸

Diagnostika

Diagnozo, ki mora biti opredeljena zelo hitro (urgentno), postavimo na osnovi klinične slike in pregleda očesnega ozadja, kjer najdemo ishemično belkasto obarvano mrežnico in »*cherry red spot*« v makuli, kjer je mrežnica najbolj tanka. Zaradi slabše prosojnosti mrežnice sta pigmentni epitel mrežnice in horoidno žilje izraziteje vidna, kot bi pričakovali v normalni mrežnici. V nejasnih primerih si pomagamo s fluoresceinsko angiografijo, ki pokaže počasno polnjenje ali polnitvene defekte v retinalni arteriji ob normalnem polnjenju horoideje. Polnitvene defekte – embole lahko vidimo tudi pri preiskavi očesnega ozadja. Glede na barvo teh zapor lahko sklepamo na holesterolske, kalcinirane ali trombocitne embole.⁹ V diferencialni diagnozi je verjetno najpomembnejše, da izključimo gigantocelularni arteritis, ki prav tako lahko povzroči nenadno slepoto, a običajno centralna retinalna arterija ni prizadeta, zdravljenje je drugačno. Ta bolezen ima svoje značilnosti, med katerimi je v ospredju prizadetost temporalne arterije.

V diagnostiko spada tudi iskanje zadržkov za TZ, osnovne krvne preiskave in elektrokardiogram.

Zdravljenje in potek bolezni

O spontani povrnitvi vida poročajo v zgolj 1 % primerov.⁶ Razvile so se številne metode zdravljenja. V grobem jih lahko razdelimo na neinvazivne in invazivne ukrepe, ki poskušajo ponovno vzpostaviti normalen in potreben pretok krvi mrežnici. Manj je podatkov o invazivnem zdravljenju, kjer poročajo o direktni embolektomiji, uporabi transluminalne embolize z Nd:YAG laserjem (19 bolnikov, kjer so poročali o pomembnem izboljšanju vidne ostrine).¹⁰

CRAO razumemo kot obliko ishemične možganske kapi, saj so mrežnične ganglijske celice in njihovi aksoni del centralnega živčnega sistema z visoko metabolno aktivnostjo.¹¹ Trombolitično zdravljenje (TZ) ishemične možganske kapi je v primernem časovnem okviru

dobro učinkovito in sprejete so jasne smernice zdravljenja, tako evropskega kot ameriškega združenja za nevrologijo.¹² Raziskav in dokazov, ki bi govorili v prid TZ pri CRAO, je malo. TZ CRAO razdelimo na intraarterijsko in intravensko.

Intraarterijsko trombolitično zdravljenje

Edina do sedaj objavljena dvojno slepa randomizirana multicentrična raziskava EAGLE (*European Assessment Group for Lysis in the Eye*) je bila po predčasnem zaključku zaradi počasnega vključevanja dokončno objavljena leta 2010. Vključenih je bilo le 84 bolnikov namesto predvidenih 200. V tej raziskavi so izvajali intraarterijsko trombolizo s katetrom v zunanji karotidni arteriji. Aplicirali so tkivni aktivator plazminogena (rt-pa) v bolusih 15, 30, 45, 50 mg v 24 urah po nastopu simptomov, čemur je sledila petdnevna uporaba heparina. Interval med bolusi ni naveden. Trombolitično zdravljenje je prejelo 42 bolnikov. Ta način so primerjali s konvencionalnim načinom zdravljenja (hemodilucija, masaža očesa, kapljice timolola in aspirin). Raziskava ni pokazala razlik med TZ ter konservativno terapijo.¹³ Vzroke za rezultat kritiki pripisujejo nejasnim kriterijem vključitve, slabi zasnovi raziskave, kot glavno pomanjkljivost pa poudarjajo dolg čas do začetka zdravljenja (bolniki so zdravilo prejeli do 20 ur po začetku simptomov).¹⁴

Arnold s sodelavci je dokazal uspešnost intraarterijske trombolize z urokinazo pri CRAO v 6 urah od nastopa simptomov pri 37 bolnikih. Vsaj delno izboljšanje vida so beležili pri 22 % bolnikov po trombolizi, medtem ko v skupini konservativno zdravljenih bolnikov ni bilo sprememb. Pri tem niso ugotavljali krvavitev, so pa trije bolniki utrpeli ishemični možganski zaplet, ki ni zahteval zdravljenja, dva prehodni ishemični napad (TIA), eden pa manjšo ishemično možgansko kap. Podobno je ugotovila tudi skupina Schumacherja s sodelavci, ki so uporabljali intraarterijsko trombolizo z urokinazo ali rt-PA pri bolnikih s CRAO. V tej študiji je pri 26 % bolnikov prišlo do izboljšanja vidne ostrine, nobenega izboljšanja niso našli pri bolnikih, pri katerih so s trombolizo pričeli po 20 urah od nastopa simptomov. Zaključili so, da je tromboliza smiselna pri bolnikih, kadar je uvedena v 6–8 urah od nastopa simptomov.¹⁵

Leta 2018 je Page s sodelavci objavil pregledni članek, kjer so pregledali trenutno dostopne raziskave na temo intraarterijskega TZ pri CRAO. Zajeli so 6 raziskav, ki so vključevale 491 bolnikov, 236 zdravljenih s trombolitičnim sredstvom, 255 pa s standardno terapijo. Rezultati nakazujejo korist v prid TZ z izboljšanjem vidne ostrine pri 119 od 236 bolnikih v primerjavi

s standardno terapijo, kjer so beležili izboljšanje pri 81 od 255 bolnikov. Ob tem pa so med večjimi zapleti zabeležili štiri ingvinalne hematome, dve znotrajlobanjski krvavitvi, pet prehodnih ishemičnih napadov (TIA), devet ishemičnih kapi (od tega pet simptomatskih) in eno hemianopsijo.¹⁶ Zaključili so, da TZ bistveno izboljša možnost povrnitve vidne ostrine, zato je treba o intraarterijskem TZ razmišljati, potrebni pa bodo jasni kriteriji in shema zdravljenja ter nadaljnje raziskave.¹⁶

Na podlagi opisanih raziskav lahko verjetno zaključimo, da ta način zdravljenja spremljajo relativno majhni uspehi, tveganje za krvavitve, majhno terapevtsko časovno okno in precejšnje logistične težave povezane s še ne povsem dorečenimi načini zdravljenja, kar gotovo omejuje njeno uporabnost.

Glavni problem intraarterijskega TZ CRAO predstavljajo krvavitve – hemoragični možganski infarkt, krvavitev ob katetru na vbodnem mestu in sistemske krvavitve. Noble in sodelavci v pregledu, ki zajema 8 serij z 158 bolniki, opisujejo eno možgansko krvavitev in dve kapi ter še lokalne krvavitve, tranzitorno ishemično atako, hipertenzivne krize.¹⁷

Kljub opisanemu tveganju je kar 37 % bolnikov, ki jim je ostal vid na eno oko in celo 80 % bolnikov s CRAO, ki ne vidijo več na nobeno oko, pripravljeno sprejeti tveganje za možgansko krvavitev ali življenje ogrožajočo krvavitev, če bi se jim potrojile možnosti za izboljšanje ostrine vida na očesu, ki ga je prizadela CRAO na vsaj 25 %.¹⁸

Intravensko trombolitično zdravljenje

Mejnik v intravenskem TZ predstavlja metaanaliza Schraga in sodelavcev, v kateri so v več raziskavah zajeli 396 bolnikov s CRAO brez zdravljenja, 419 bolnikov, zdravljenih z neinvazivnimi ukrepi, in 147 bolnikov, zdravljenih z intravenskim TZ. Izkazalo se je, da se je bolnikom po neinvazivnem zdravljenju v primerjavi z naravnim potekom bolezn stanje poslabšalo (7,4 % proti 17,7 % izboljšanja ostrine vida). V nasprotju s tem se je bolnikom po intravenskem TZ stanje vida izboljšalo v 50 %, če so TZ prejeli v 4,5 ure po zapori arterije.¹⁹ Ob kasnejši aplikaciji TZ pa v primerjavi z naravnim potekom bolezn, ocenjenim v drugih raziskavah, ni bilo statistično značilnih razlik. Avtorji omenjajo tudi pet velikih krvavitev. Med njimi so bile tri smrtne zaradi intracerebralne krvavitve in ena zaradi krvavitve v jetra. V vseh primerih, ko so bolniki krvaveli, je bila kot trombolitik uporabljena streptokinaza. Pri drugih trombolitiki krvavitev ni bilo.¹⁹ Podobne rezultate navaja prva slovenska objava, kjer

so zdravili 16 bolnikov s CRAO. Pri 6 se je vid pomembno izboljšal, pri 4 pa delno. Ob tem je en bolnik umrl zaradi krvavitve v možgane.²⁰

V novejši metaanalizi Mac Groryja in sodelavcev so ugotovili izboljšano ostrino vida pri 37,3 % (od 67 bolnikov), če so zdravilo prejeli do 4,5 ure po zapori, pri tistih (28 bolnikov), ki so zdravilo prejeli od 4,5 do 6 ur po nastanku, pa v 15,2 %. Ob tem so zabeležili dve simptomatski in tri asimptomatske možganske krvavitve.²¹ V njihovi kohortni raziskavi (112 bolnikov) so 25 bolnikov zdravili z intravensko alteplazo. Pri tistih, kjer so zdravljenje začeli v 4,5 ure, je bila učinkovitost TZ 44 %, pri nezdravljenih pa 11,6 %. Ob tem so ob TZ zabeležili eno asimptomatsko intracerebralno krvavitev.²¹

Priporočeni protokol

V isti raziskavi so objavili tudi protokol intravenskega TZ, ki ga sicer uporabljamo tudi pri nas. Po potrjeni diagnozi je treba bolnike zdraviti v ustanovi, ki ima s tem zdravljenjem izkušnje. Predlagajo, da se TZ izvede z alteplazo (Alteplase®, Boehringer Ingelheim, Nemčija) v odmerku, kot je priporočen za TZ akutne možganske kapi (0,9 mg/kg telesne mase). TZ naj traja 1 uro, deset odstotkov zdravila naj se aplicira v 10 minutah, ostanek pa v do eni uri. Sočasno naj bolnik prejme antiagregacijsko zdravilo (aspirin ali klopidogrel).²² Pred tem je treba izključiti pomembne zadržke, kot so gigantocelularni arteritis, sveža možganska kap ali poškodba v zadnjih treh mesecih, neurejen povišan arterijski tlak (> 180 mm Hg), nedavna pomembna krvavitev, že prisotno antikoagulacijsko zdravljenje, predhodna možganska krvavitev, znan možganski tumor ali anevrizma, nosečnost, spontano izboljšanje vida, endokarditis, krvavitev v oko, odstop mrežnice.¹⁹ Kasneje je treba iskati vzroke za nastanek zapore. Pomembno je izključevanje emboličnih dogodkov (iskanje motenj srčnega ritma in sprememb na karotidah) in tudi zdravljenje morebitne sočasne ateroskleroze.

METODE

S pomočjo bolnišničnega registra (šifriranje posegov) in informacijskega sistema Hipokrat smo pridobili podatke o bolnikih, ki so bili med letoma 2005 in 2020 obravnavani na KO za žilne bolezni zaradi CRAO in ki so jih zdravili z intravenskim TZ po protokolu za akutno ishemično možgansko kap.

REZULTATI

V zajetem 16-letnem obdobju smo na Kliničnem oddelku za žilne bolezni UKCL zaradi CRAO obravnavali 53 bolnikov. V povprečju so bili stari $64,07 \pm 10,4$ leta, od tega je bilo 20 žensk (37,7 %) in 33 moških (62,3 %). Pri vseh smo izključili resne zadržke za TZ. Mednje smo poleg zgoraj opisanih šteli tudi starost nad 75 let, saj so krvavitve pri TZ pri tej starosti pogostejše.²⁰

Pri štirih bolnikih se po sprejemu za trombolitično zdravljenje nismo odločili, pri treh je od izgube vida minilo več kot 6 ur, pri četrtem se je vid spontano izboljšal. Ostalih 49 je prejelo intravensko trombolitično sredstvo po protokolu za ishemično možgansko kap – alteplaza 0,9 mg/kg telesne mase. 24 bolnikov je zdravljenje prejelo v $5,65 \pm 2,65$ ure od pričetka simptomov. Najkrajši čas do pričetka zdravljenja je bil 1,75 ure, najdaljši 13 ur. Pri ostalih 26 bolnikih točnega podatka o začetku zdravljenja od pojava simptomov nimamo zabeleženega, a je bil čas za uporabo trombolitičnega zdravljenja pri njih omejen na 24 ur, v zadnjih petih letih pa na 6 ur. Od 49 bolnikov, ki so prejeli trombolitično zdravljenje, smo zabeležili en dogodek z znotrajmožgansko krvavitvijo, zato je bilo zdravljenje prekinjeno. Uspešnost zdravljenja smo beležili z izboljšanjem vida, upoštevali smo subjektivno oceno bolnika ter objektivno mnenje specialista oftalmologa, kjer so bolniki opravili pregled po zdravljenju. Objektivno so pri 19 (38,8 %) bolnikih ugotavljali izboljšanje stanja, pri 30 (61,2 %) pa se vid ni izboljšal. Subjektivno izboljšanje vida je navajalo 24 (48,9 %) bolnikov, ostalih 25 (51,1 %) izboljšanja vida ni opazalo. Kljub objektivnemu in subjektivnemu izboljšanju vida ostaja stopnja okvare visoka, 19 bolnikov je imelo kljub zdravljenju vid na prizadetem očesu odsoten, 9 jih je imelo ohranjen le del vidnega polja, 7 jih je imelo dolgotrajno meglen vid, 6 jih je bilo sposobnih zaznavati prste roke na prizadetem očesu, 1 pa je zaznaval zgolj svetlobo na prizadetem očesu. Od dejavnikov tveganja za srčno žilne bolezni sta bila dva bolnika brez klasičnih dejavnikov tveganja za aterosklerozo. Pri drugih je bila najpogosteje prisotna hiperlipidemija, in sicer pri 41 (85,4 %) bolnikih, sledila je arterijska hipertenzija pri 38 (79,1 %) bolnikih, kajenje pri 14 (29,1 %) bolnikih, sladkorna bolezen pri 7 (14,5 %) bolnikih. Karotidna aterosklerozna je bila prisotna pri 33 (68,8 %) bolnikih, 7 (14,5 %) bolnikov je imelo ipsilateralno karotidno aterosklerozo, 2 (4,2 %) kontralateralno prizadetost, ostalih 24 (50 %) pa je imelo obojestransko karotidno aterosklerozo.

ZAKLJUČEK

Trombolitično zdravljenje CRAO je po do sedaj znanih podatkih edini način, pri katerem je pričakovati izboljšanje vida, čeprav pa se vid redko tudi spontano popravi. Po naših izkušnjah je zdravljenje zahtevno, spremlja ga možnost znotrajlobanjske krvavitve, stopnja okvare vida ostaja visoka. Menimo, da bi bile za nadaljevanje zdravljenja potrebne jasne smenice, pravi izbor bolnikov, obravnava v specializiranih centrih s hitro potjo do diagnoze in začetka zdravljenja, ki po poročilih v dostopni literaturi bistveno izboljša izid. Pri tem je ključno hitro ukrepanje, saj učinkovitost TZ po 4,5 ure glede na objavljene rezultate pomembno pade. Tudi v naši skupini smo opazovali večjo učinkovitost, kadar je bilo TZ začeto zgodaj. Čimprejšnje TZ kljub pomembnim zapletom lahko izboljša vid. Zato je treba z dobro organizacijo čim bolj skrajšati čas do začetka zdravljenja, kar lahko storimo v prvi vrsti tako, da se TZ aplicira tam, kjer se CRAO diagnosticira. Ker oftalmologi pri nas s tem nimajo izkušenj, je smiselno, da obravnavo teh bolnikov prevzamejo nevrologi, ki so organizirani v sistemu Telekap.

LITERATURA

1. Hayreh SS, Zimmerman MB, Kimura A et al. Central retinal artery occlusion. Retinal survival time. *Exp Eye Res.* 2004; 78: 723–36.
2. Hayreh SS, Weingeist TA. Experimental occlusion of the central artery of the retina. IV: retinal tolerance time to acute ischaemia. *Br J Ophthalmol.* 1980; 64.
3. Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res.* 2005; 24: 493–519.
4. Hayreh SS, Zimmerman MB, Kimura A, Sanon A. Central retinal artery occlusion. Retinal survival time. *Exp Eye Res.* 2004; 78: 723–36.
5. Merchut MP, Gupta SR, Naheedy MH. The relation of retinal artery occlusion and carotid artery stenosis. *Stroke.* 1988; 19: 1239.
6. Rumelt S, Dorenboim Y, Rehany U. Aggressive systematic treatment for central retinal artery occlusion. *Am J Ophthalmol.* 1999; 128 (6): 733–8.
7. Fraser SG, Adams W. Interventions for acute non-arteritic central retinal artery occlusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009: 2009.
8. Hayreh SS. Acute retinal arterial occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res.* 2011; 30 (5): 359–94.
9. Arruga J, Sanders MD. Ophthalmologic findings in 70 patients with evidence of retinal embolism. *Ophthalmology.* 1982; 89: 1336–47.
10. Opremcak E, Rehmar AJ, Ridenour CD, Borkowski LM, Kelley JK. Restoration of retinal blood flow via transluminal Nd:YAG embolysis/embolectomy (TYL/E) for central and branch retinal artery occlusion. *Retina.* 2008; 28 (2): 226–35.
11. Mac Grory B, Lavin P, Kirshner H, Schrag M. Thrombolytic Therapy for Acute Central Retinal Artery Occlusion. *Stroke.* 2020; 51 (2): 687–95.
12. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al.; on behalf of the American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with

- acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44: 870–947.
13. Schumacher M, Schmidt D, Jurklics B, Gall C, Wanke I, Schmoor C, Feltgen N. Central Retinal Artery Occlusion: Local Intra-arterial Fibrinolysis versus Conservative Treatment, a Multicenter Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2010; 117 (7): 1367–75.
 14. Hayreh SS. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2007 245 (3): 464–6; author reply 467–70.
 15. Schumacher M, Schmidt D, Wakhloo AK. Intra-arterial fibrinolytic therapy in central retinal artery occlusion. *Neuroradiology*. 1993; 35: 600–5.
 16. Page PS, Khattar NK, White AC, et al. Intra-Arterial Thrombolysis for Acute Central Retinal Artery Occlusion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2018; 9: 76.
 17. Noble J, Weizblit N, Baerlocher MO, Eng KT. Intra-arterial thrombolysis for central retinal artery occlusion: a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2008; 92 (5): 588–93.
 18. Margo CE, Mack WP. Therapeutic decisions involving disparate clinical outcomes: patient preference survey for treatment of central retinal artery occlusion. *Ophthalmology* 1996; 103: 691–6.
 19. Schrag M, Youn T, Schindler J, et al. Intravenous fibrinolytic therapy in central retinal artery occlusion a patient-level metaanalysis. *Jama Neurology*. 2015; 72: 1148–54.
 20. Boljka M, Peternel P, Kolar G, Videnšek J. Die thrombolytische Therapie bei Zentralgefäßverschlüssen. *Klinische Monatsblätter Für Augenheilkunde*. 1984; 185 (11): 395–6.
 21. Mac Grory B, Nackenoff A, Poli S, Spitzer MS, Nedelmann M, Guillon B, et al. Intravenous Fibrinolysis for Central Retinal Artery Occlusion: A Cohort Study and Updated Patient-Level Meta-Analysis. *Stroke*. 2020; 51 (7): 2018–25.
 22. Mac Grory B, Schrag M, Biousse V, Furie KL, Gerhard-Herman M, Lavin PJ, et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Hypertension; and Council on Peripheral Vascular Disease. Management of Central Retinal Artery Occlusion: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Stroke*. 2021; 8: 1–11.

TROMBOLIZA ZAPOR PERIFERNIH ARTERIJ – NAŠI REZULTATI

Marko Miklič, Matija Kozak

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

POVZETEK

Ishemija uda zaradi zapore arterij je resno stanje, ki lahko vodi v amputacijo uda, neposredno ogroža življenje bolnika in dolgoročno okrne kakovost življenja ter poslabša bolnikovo prognozo. Akutno ishemijo, kjer je ud neposredno ogrožen, je treba čim prej razrešiti, zato je tu terapija izbora kirurško zdravljenje. Kadar ud ni neposredno ogrožen, se lahko akutne in subakutne ishemije uda razreši tudi s katetrsko intraarterijsko trombolizo, ki je manj invazivna metoda. Opravili smo pregled naših rezultatov na Kliničnem oddelku za žilne bolezni, kjer smo v sodelovanju s Kliničnim inštitutom za radiologijo v letih med 2016 do 2018 opravili 230 katetrskih tromboliz zapor perifernih arterij. V prispevku predstavljamo rezultate primarnega trombolitičnega zdravljenja pri 184 bolnikih. Tromboliza je bila tehnično uspešna pri 80,4 % bolnikov. V enem letu po posegu je primarna prehodnost prizadetega segmenta arterije znašala 67,6 %, 8,2 % bolnikov je potrebovalo amputacijo, 10 bolnikov je umrlo. Krvavitve ob trombolizi in protitrombotičnem zdravljenju so bile pogoste, najpogosteje je sicer šlo za majhno krvavitev iz vbodnega mesta, kljub temu pa je pri 10,3 % bolnikov prišlo tudi do velike krvavitve. Naši rezultati so primerljivi z rezultati drugih raziskav v tujini, kjer so primerjali učinkovitost in varnost katetrške intraarterijske trombolize s kirurškim zdravljenjem zapor perifernih arterij.

Ključne besede: akutna ishemija uda, intraarterijska tromboliza

UVOD

Akutna ishemija uda je urgentno stanje, ki zahteva čimprejšnjo vzpostavitev ponovnega arterijskega pretoka v izogib izgubi uda. Izbor načina revaskularizacije je odvisen od klinične slike ishemije uda, žilne anatomije in mesta zapore arterije, dolžine zapore, ustreznosti arterijskega odtoka za mestom zapore in pridruženih bolnikovih bolezni.¹ Kirurško zdravljenje glede na mesto in vzrok arterijske zapore obsega embolektomijo, trombektomijo in kirurški obvod z nativno žilo ali s sintetičnim materialom. Z razvojem interventne

radiologije pa so vse bolj dostopne tudi znotrajžilne metode revaskularizacije, vključno s katetrsko intraarterijsko trombolizo (CDT, angl. *catheter directed thrombolysis*), mehanično trombektomijo in kombiniranimi metodami. Te omogočajo manj invazivno zdravljenje, vendar niso brez zapletov. Pri odločanju o izboru načina zdravljenja si v osnovi pomagamo z modificirano Rutherfordovo klasifikacijo,² ki temelji na viabilnosti uda. V primeru neposredne ogroženosti viabilnosti uda je potrebna takojšnja revaskularizacija, zato ima tu kirurško zdravljenje prednost. Pri drugih bolnikih pa je CDT alternativna metoda, ki je v primerjalnih raziskavah izkazala enako dobre kratkoročne rezultate kot kirurško zdravljenje. Rezultati CDT so najboljši v prvih 14 dneh od nastopa ishemije uda in pri bolnikih z zaporo sintetičnih obvodov.³ Dolgoročno pa so po znotrajžilnih posegih pogosto potrebne še dodatne intervencije za vzdrževanje prehodnosti arterij, vztraja tudi visoka smrtnost bolnikov in stopnja amputacij. Pomemben zadržek pri izboru CDT je tudi povečano tveganje za krvavitev, ki je pogojeno z načinom posega in nato tudi s protitrombotično terapijo, ki jo bolniki prejmejo po uspešni opravljeni revaskularizaciji. Bolniki z velikim tveganjem za krvavitev, kot so npr. bolniki z aktivno peptično razjedo, pomembno trombocitopenijo ali hemorasično diatezo, bolniki po nedavno utrpeli možganski kapi ali večji operaciji oziroma bolniki z anamnezo že prebolele znotrajmožganske krvavitve, tako niso kandidati za trombolitično zdravljenje. Verjetno pa je največji zadržek nesodelovanje bolnika bodisi zaradi kognitivnih težav bodisi zaradi značajskih značilnosti. Izbira zdravljenja mora biti individualno prilagojena in je pogosto težka. Ocena lastnih rezultatov trombolitičnega zdravljenja zapor perifernih arterij nam lahko omogoči bolj objektivno ocenjevanje koristi in tveganja pri izboru optimalnega zdravljenja za naše bolnike.

METODE

Opravili smo retrospektivno analizo vseh bolnikov z zaporo arterij spodnjih okončin, zdravljenih z CDT na KO za žilne bolezni med 1. 1. 2016 in 31. 12. 2018. V analizo smo vključili samo prve posege v omenjenem obdobju, eventualne ponovne posege pri istem bolniku smo izključili iz analize. Podatke o bolnikih smo pridobili iz dostopne elektronske medicinske dokumentacije. Simptome smo opredelili z Rutherfordovo klasifikacijo akutne ishemije uda, angiografske podatke pa pridobili iz zabeleženih poročil interventnega radiologa ali po pregledu angiografskih slik. Zaporo žile smo opredelili kot dolgo, če je obsegala več kot 15 cm prizadetega arterijskega segmenta. Pri zapori iliakalnega segmenta

smo ocenili, da gre za dober iztok, če je bila prehodna vsaj ena femoralna arterija, pri zapori femoropoplitealnega segmenta pa vsaj dve golenski arteriji.

CDT smo izvedli z aplikacijo alteplaze (Actilyze®, Boehringer Ingelheim, Nemčija) v odmerku 1mg/uro preko katetra, vstavljenega v proksimalni del arterijske zapore. Hitrost infuzije alteplaze smo znižali na 0,5mg/uro v primeru zabeležene hipofibrinogenemije z vrednostjo serumskega fibrinogena < 1,0 g/l. Uspešnost posega smo radiološko nadzirali vsaj dvakrat na dan. Trombolitično zdravljenje je bilo prekinjeno po doseženi revaskularizaciji ali v primeru pojava klinično pomembne krvavitve. Po odpustu smo bolnike spremljali v ambulantni čez 6 mesecev in nato vsaj enkrat letno. V primeru suma na ponovno zaporo arterije smo jo dokazali z ustrezno slikovno preiskavo (računalniška tomografija ali ultrazvočni pregled), medtem ko smo se pri sumu na restenozo arterije za dodatno slikovno diagnostiko odločili le v primeru predvidenega naknadnega invazivnega posega.

Ocenili smo primarni uspeh CDT (klinično in angiografsko), čas trajanja aplikacije alteplaze in delež bolnikov, pri katerih je bila potrebna dodatna postavitev žilne opornice. Dodatno smo ocenili enoletno primarno in sekundarno prehodnost prizadetega segmenta. Primarno prehodnost smo definirali kot delež vseh bolnikov, pri katerih ni bila dokazana ponovna zapora prizadetega arterijskega segmenta v opazovanem obdobju. Sekundarno prehodnost smo opredelili kot delež vseh bolnikov, ki so imeli po zaključku opazovanega obdobja še prehodni prizadeti arterijski segment, kjer je bila prehodnost dosežena bodisi s primarno uspešno trombolizo, kot tudi z morebitno naknadno razrešeno reokluzijo s ponovnim znotrajžilnim posegom.

Zabeležili smo tudi enoletno preživetje brez amputacije ter celokupno preživetje. Sočasno smo ocenili pojavnost velikih krvavitev, opredeljenih po ISTH-definiciji,⁴ klinično pomembnih majhnih krvavitev in majhnih krvavitev ter krvavitev iz vbodnega mesta. Analizirali smo tudi pojavnost hipofibrinogenemije, akutne ledvične okvare in utesnitvenega sindroma v času hospitalizacije. Zbrali smo podatke glede vrste predpisane protitrombotične terapije po zaključeni CDT in nato ocenili tudi enoletno pojavnost akutnega miokardnega infarkta in ishemične možganske kapi po opravljeni CDT.

REZULTATI

V omenjenih treh letih smo opravili 230 CDT pri 184 bolnikih. Pri 46 posegih je šlo za ponovni poskus lokalnega trombolitičnega zdravljenja zaradi reokluzije na istem arterijskem

segmentu, zato smo jih iz nadaljnje analize izključili. Predstavljamo rezultate prve CDT pri 184 bolnikih.

67,4 % bolnikov je bilo moškega spola, povprečne starosti $68 \pm 11,3$ leta (aritmetična sredina \pm standardna deviacija [SD]). Najmlajši bolnik je imel 21,5 leta, najstarejši pa 88,3 leta. Izmed znanih dejavnikov tveganja za aterosklerozo je 73,9 % bolnikov imelo arterijsko hipertenzijo, 60,9 % hiperlipidemijo, 31,5 % sladkorno bolezen in 15,2 % kronično ledvično okvaro. 34,2 % bolnikov je bilo aktivnih kadilcev, dodatnih 33,7 % pa bivših kadilcev. 58,2 % bolnikov je imelo že znano periferno arterijsko bolezen, 18,5 % sočasno koronarno bolezen, 7,1 % srčno popuščanje, 16,3 % atrijsko fibrilacijo in 13,6 % bolnikov tudi anamnezo aktivne ali prebolele maligne bolezni.

75,5 % bolnikov je imelo znake kritične ishemije uda oz. simptome in znake, skladne z ishemijo uda stopnje III ali IV po Rutherfordovi klasifikaciji. Drugi bolniki so navajali težave s kratko omejitveno klavdikacijo – Rutherford stopnje IIb. Mediani čas (razpon med kvartili) od začetka simptomov do CDT je znašal 14 dni (6 do 30 dni). Pri 121 bolnikih (65,7 %) je bil poseg izveden v 14 dneh od nastopa težav.

Mesto zapore dotoka arterijske krvi in delež bolnikov z dobrim arterijskim iztokom je prikazan v tabeli 1. Pri 58,7 % bolnikov je šlo za dolgo zaporo, pri 59,2 % bolnikih pa smo ocenili, da imajo dober arterijski iztok.

Tabela 1. Mesto zapora dotoka arterijske krvi in delež bolnikov z dobrim arterijskim iztokom.

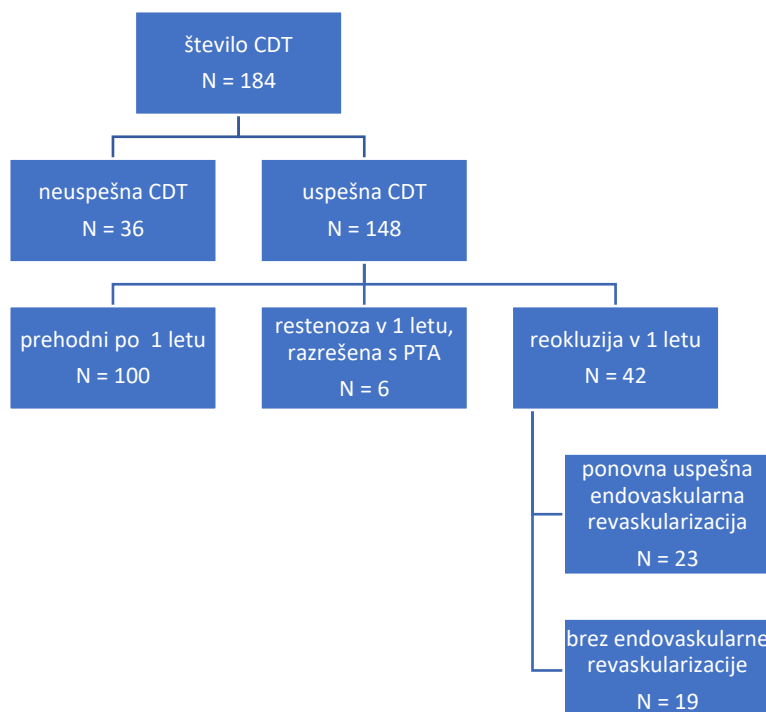
Mesto zapore	N (%)	Iztok dober (%)
Nativna arterija	159 (86,4)	69,2
iliakalne arterije	37 (20,1)	73
skupna femoralna arterija	1 (0,5)	100
femoropoplitealni odsek	114 (62)	70,2
golenske arterije	7 (3,8)	28,6
Arterijski obvod	25 (13,6)	64

nativni	13 (7,1)	61,5
sintetični	12 (6,5)	66,6

N – število bolnikov

Povprečen čas intraarterijske aplikacije alteplaze je znašal 23,2 ure (SD = 9,6). Večina (82,6 %) CDT se je zaključila z dodatno balonsko dilatacijo prizadetega arterijskega segmenta, pri 8,2 % bolnikov je bila ta opravljena z balonom, prevlečenim s citostatikom (DCB, ang. *drug coated balloon*), pri 40,8 % bolnikov je bila potrebna dodatna vstavitev žilne opornice.

S CDT smo uspešno dosegli rekanalizacijo zaprtega segmenta pri 148 bolnikih (80,4 %). Pri 42 od 148 bolnikov z uspešno CDT (28,4 %) je nato v enem letu prišlo do reokluzije tarčnega segmenta, še 6 (4 %) bolnikov pa je zaradi restenoze potrebovalo dodaten skozikožni znotrajžilni poseg. Enoletna primarna prehodnost prizadetega arterijskega segmenta je tako znašala 57,6 %. Pri 23 od 42 bolnikov z dokazano reokluzijo smo nato ponovno uspešno opravili znotrajžilni revaskularizacijski poseg v sledečem letu dni (slika 1).



Slika 1. Rezultati trombolitičnega zdravljenja zapor perifernih arterij na Kliničnem oddelku za žilne bolezni UKC LJ v letih 2016–2018 (CDT – *catheter directed thrombolysis*, PTA – skozikožna balonska dilatacija arterije, ang. *percutaneous transluminal angioplasty*)

Po enem letu smo pri skupno 129 bolnikih beležili prehodni prizadeti del arterijskega segmenta. Glede na celotno populacijo bolnikov (N = 184) je tako enoletna sekundarna prehodnost znašala 70,1 %.

Vsi bolniki so po posegu prejeli protitrombotično terapijo. Ob odpustu iz bolnišnice je 14,7 % bolnikov prejelo le antikoagulacijsko zdravljenje, 12,5 % dvotirno antiagregacijsko zdravljenje z aspirinom in klopidoogrelom, 18,5 % trojno protitrombotično zdravljenje z aspirinom, klopidoogrelom in antikoagulantom, 45,7 % kombinacijo antikoagulanta in enega antiagregacijskega zdravila ter 8,7 % monoterapijo z aspirinom ali klopidoogrelom.

Med aplikacijo alteplaze smo pri 63 bolnikih (34,2 %) zabeležili pojav hipofibrinogenemije, od tega smo se pri 11 bolnikih (17,5 %) odločili za nadomeščanje s koncentratom fibrinogena. Trombolitično zdravljenje se je pri 10,3 % bolnikov zapletlo z veliko krvavitvijo, en bolnik je utrpel intracerebralno krvavitev med trombolizo. Pri 26,1 % bolnikov smo zabeležili klinično pomembno neveliko krvavitev in pri 16,3 % majhno krvavitev. Najpogosteje je šlo za krvavitev iz vbodnega mesta, ki se je pojavila pri 45,1 % bolnikov. Pri 5,4 % bolnikov smo se odločili za transfuzijo koncentriranih eritrocitov. Pri 4 bolnikih (2,2 %) se je zdravljenje dodatno zapletlo z akutno ledvično okvaro, pri 5 bolnikih (2,7 %) pa se je po revaskularizaciji razvil poreperfuzijski utesnitveni sindrom, ki ga je bilo treba razrešiti s fasciotomijo golenskih lož.

V prvem letu po opravljeni CDT je 15 bolnikov potrebovalo amputacijo uda ali prstov. Enoletno preživetje bolnikov brez amputacije je tako znašalo 91,8 %, dvoletno pa 91,3 %. V prvem letu po posegu sta 2 bolnika utrpela ishemično možgansko kap. V opazovalnem obdobju med bolniki ni bilo zabeležene hospitalizacije zaradi akutnega miokardnega infarkta. V enem letu po CDT je skupno umrlo 10 bolnikov, celokupno enoletno preživetje bolnikov je tako znašalo 94,6 %. En bolnik je umrl zaradi intracerebralne krvavitve med CDT, eden zaradi velike krvavitve iz spodnjih prebavil ob antikoagulacijski terapiji 2 dva meseca po posegu, en bolnik zaradi napredovale maligne bolezni, eden zaradi ishemične možganske kapi, trije zaradi sepse (od teh le eden neposredno po CDT), pri treh bolnikih pa je smrt nastopila v domačem okolju nekaj mesecev po posegu in je vzrok smrti ostal neznan.

RAZPRAVA

V naši analizi bolnikov smo beležili visoko uspešnost CDT pri zdravljenju zapor perifernih arterij. Dolgoročni uspeh je bil dober tudi po enem letu od posega, kljub temu pa vztraja velik delež bolnikov, ki so zaradi ishemije potrebovali amputacijo uda.

Omenjeni rezultati so nekoliko boljši, kot so podatki iz prvih večjih randomiziranih raziskav, opravljenih v 90. letih prejšnjega stoletja, kjer so primerjali CDT s kirurškim zdravljenjem ishemije uda, kot so bile npr. raziskave Rochester, STILE in TOPAS.^{5,6,7} Glavni razlog za to razliko je verjetno v večji izkušnosti interventnih radiologov pri ustrezni postavitvi katetra in tehnični izvedbi trombolize, saj je šlo za multicentrične raziskave, pri katerih nekateri centri niso imeli dovolj izkušenj s tem načinom zdravljenja. Novejši podatki iz klinične prakse v tujini, kjer navajajo 70–90% tehnični uspeh CDT in 30–60% enoletno primarno prehodnost^{8,9,10} kažejo namreč primerljive rezultate, kar govori v prid ustrezni izbiri bolnikov in dobri klinični praksi tudi pri nas. Veliko število posegov (okoli 75 vsako leto) nas verjetno uvršča med centre z največ izkušnjami.

Hkrati relativno visoka stopnja pojavnosti akutne ishemije uda kaže na možnost izboljšanja preventivnih ukrepov pri preprečevanju srčno-žilnih zapletov, predvsem opustitve kajenja. Kar 2/3 naših bolnikov je bilo bivših ali trenutnih kadilcev. Vse od začetnih raziskav pred 30 leti se tudi stopnja amputacij in smrtnosti bolnikov z akutno ishemijo uda ni bistveno spremenila, z boljšo implementacijo preventivnih ukrepov in optimizacijo medikamentozne terapije pa lahko pričakujemo trend k upadu teh resnih neželenih dogodkov, kot to opazujemo pri koronarni bolezni.¹¹

Dobre rezultate lahko deloma pripišemo tudi relativno velikemu deležu bolnikov z blažjo klinično sliko ishemije uda (Rutherford IIa), ki je predstavljal skoraj četrtno vseh bolnikov. Po drugi strani pa smo hkrati imeli visok delež bolnikov z ishemijo uda, ki je trajala več kot 14 dni, kjer bi sicer pričakovali slabši rezultat trombolitičnega zdravljenja. Takšnih bolnikov je bilo kar tretjina. Z upoštevanjem ustrezne selekcije bolnikov menimo, da je bila indikacija za CDT vseeno primerna. Izkazalo se je namreč, da je CDT lahko uspešna tudi pri starejših zaporah medeničnih arterij ali zaporah obvodov.¹²

Glavni zadržek za širšo uporabo trombolize pri zaporah perifernih arterij je veliko tveganje za hemoragične zaplete. Večina krvavitev pri naših bolnikih je bila sicer manjših, kot so npr. podkožne krvavitve iz vbodnega mesta, vendar pa smo hkrati kar pri desetini bolnikov zabeležili pojav velike krvavitve, ob tem kar dve s smrtnim izhodom. Incidenca velikih

krvavitev je kljub temu primerljiva s podatki do sedaj objavljenih raziskav.¹⁰ Na pojavnost velikih krvavitev lahko vpliva trajanje trombolitičnega zdravljenja, pogosto pa smo zabeležili tudi pojav hipofibrinogenemije v sklopu sistemske aktivacije fibrinolize. Novejša poročila¹³ kažejo na povezanost hitrosti upada serumskega fibrinogena s pojavnostjo krvavitev, zato se zdi serijsko laboratorijsko spremljanje hemograma in serumskega fibrinogena med CDT smiselno. V redkih primerih smo se odločili za korekcijo hipofibrinogenemije s koncentratom fibrinogena, ob tem pa nismo beležili dodatnih trombotičnih zapletov.

Protitrombotično terapijo po uspešno zaključeni CDT smo predpisali glede na naša lokalna priporočila.¹⁴ Kljub temu izstopa relativno visok delež bolnikov s trotirno kombinirano protitrombotično terapijo, za katero smo se odločili pri najbolj ogroženih bolnikih s slabim arterijskim odtokom ali tehnično zapletenim posegom, vendar pa je bilo trajanje te terapije omejeno na največ mesec dni. Izmed antikoagulacijskih zdravil smo praviloma uporabili varfarin, redkeje nizkomolekularni heparin, uporaba polnih odmerkov neposrednih peroralnih antikoagulantov pa je bila izjema. Za zdravljenje s tikagrelorjem se nismo odločili, kombinacija majhnih odmerkov rivaroksabana z aspirinom pa v opazovanem obdobju tudi še ni bila priporočena. Glede na podatke o učinkovitosti te kombinacije pri bolniki po perkutanem ali kirurškem revaskularizacijskem posegu na arterijah spodnjih okončin¹⁵ bi bilo v bodoče smiselno razmisliti tudi, kateri bolnikih po CDT bi bili primerni kandidati za tako terapijo. Ponovne okluzije so bile namreč kljub vsemu pogoste in so velikokrat zahtevale dodatni poseg.

Visoka smrtnost bolnikov ni presenetljiva, saj gre za visoko ogrožene bolnike s številnimi pridruženimi boleznimi. Podatki iz tujine kažejo tudi na slabo dolgoročno učinkovitost CDT, kar je pričakovati, saj je periferna arterijska bolezen kronična napredujoča bolezen. S trombolizo pa praviloma zdravimo bolnike z že napredovalo aterosklerozo. Trombolitično zdravljenje pa je skoraj praviloma priporočeno ob že napredovali bolezni.

ZAKLJUČEK

Glede na primerjave v tujini (Rochester, TOPAS ...) je intraarterijska tromboliza zapor perifernih arterij ob upoštevanju ustreznih indikacij in kontraindikacij vsaj tako uspešna kot kirurško zdravljenje. Za doseg dobrih rezultatov je ključna pravilna izbira strategije zdravljenja, ki se opravi po posvetu z angiologom in interventnim radiologom. Naši rezultati so primerljivi z rezultati drugih raziskav iz tujine. Pri 80 % bolnikov smo uspešno dosegli

rekanalizacijo zaprtega arterijskega segmenta. Po enem letu smo beležili 57,6% primarno prehodnost ter 70,1% sekundarno prehodnost, vendar na račun sočasno povečanega tveganja za krvavitve. Prognoza bolnikov z ishemijo uda je slaba, kar se je izkazalo tudi v naši raziskavi, zato je v prvi vrsti treba okrepiti preventivne ukrepe za preprečevanje nastopa tega resnega zapleta in optimizirati terapijo pri bolnikom z znano periferno arterijsko boleznijo.

LITERATURA

1. Blinc A, Kozak M, Šabovič M, Boc V, Poredoš P, Flis V, et al. Združenje za žilne bolezni SZD, delovna skupina za periferno arterijsko bolezen. Priporočila za odkrivanje in zdravljenje periferne arterijske bolezni. *Zdrav Vestn.* 2017; 86: 158–74.
2. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg.* 1997; 26: 517–38.
3. Natarajan B, Patel P, Mukherjee A. Acute Lower Limb Ischemia-Etiology, Pathology, and Management. *Int J Angiol.* 2020; 29: 168–74.
4. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2010; 8: 202–4.
5. Wang JC, Kim AH, Kashyap VS. Open surgical or endovascular revascularization for acute limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2016; 63: 270–8.
6. Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. The STILE trial. *Ann Surg.* 1994; 220: 251-66; discussion 266–8.
7. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1105–11.
8. Vakhitov D, Oksala N, Saarinen E, Vakhitov K, Salenius JP, Suominen V. Survival of Patients and Treatment-Related Outcome After Intra-Arterial Thrombolysis for Acute Lower Limb Ischemia. *Ann Vasc Surg.* 2019 ;55: 251–9.
9. Skripochnik E, Bannazadeh M, Jasinski P, Loh SA. Mid-Term Outcomes of Thrombolysis for Acute Lower Extremity Ischemia at a Tertiary Care Center. *Ann Vasc Surg.* 2020; 69: 317–23.
10. George EL, Colvard B, Ho VT, Rothenberg KA, Lee JT, Stern JR. Real-World Outcomes of EKOS Ultrasound-Enhanced Catheter-Directed Thrombolysis for Acute Limb Ischemia. *Ann Vasc Surg.* 2020; 66: 479–85.
11. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2020; 00: 1–79.
12. Güneş Y, Sincer I, Erdal E. Catheter-directed intra-arterial thrombolysis for lower extremity arterial occlusions. *Anatol J Cardiol.* 2019; 22: 54–9.
13. Leenstra B, van Ginkel DJ, Huitema ADR, Verhoeven BAN, Vonken EJ, de Borst GJ. Fibrinogen Degradation Speed as a Predictor of Major Bleeding Complications During Catheter Directed Thrombolysis in Patients with Acute Lower Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021; S1078-5884(20)31125-4.
14. Miklič M, Kozak M, Boc V. Periferna arterijska bolezen. In: Mavri A. Antikoagulacijsko zdravljenje. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni; 2017. p. 103–6.
15. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, Fanelli F, Capell WH, Diao L, Jaeger N, Hess CN, Pap AF, Kittelson JM, Gudiz I, Mátyás L, Krievins DK, Diaz R, Brodmann M, Muehlhofer E, Haskell LP, Berkowitz SD, Hiatt WR. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1994-2004.

ERIZIPEL ALI CELULITIS IN LIMFEDEM

Tanja Planinšek Ručigaj

Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

POVZETEK

Celulitis ali erizipel sta bakterijski vnetji kože, ki lahko okvarita limfne poti. Limfedem je eden izmed najpogostejših dejavnikov tveganja za nastanek celulitisa ali erizipela, celulitis/erizipel pa je eden od dejavnikov tveganja za nastanek sekundarnega oziroma izbruh primarnega limfedema. Za preprečevanje ponavljajočih se celulitisov ali erizipelov in s tem poglobljanje limfedema je zato potrebna pravilna in pravočasna kompresijska in antibiotična terapija.

Ključne besede: erizipel, celulitis, kompresijska terapija, limfedem

UVOD

Celulitis je akutno, subakutno ali kronično bakterijsko vnetje spodnjih plasti dermisa in subkutanega tkiva.¹ Erizipel je različica celulitisa in je bakterijska okužba zgornjih plasti dermisa in subkutanega tkiva z limfnim žiljem.² Vendar se lahko celulitis površinsko razširi ter erizipel sega globoko v podkožje, tako da je v mnogih primerih oba procesa nemogoče smiselno razlikovati.¹ V Združenem kraljestvu se uporablja izraz celulitis, v centralni Evropi pa erizipel in celulitis. V nasprotju s slabo definiranimi plaki, značilnimi za klasični celulitis, je pri erizipelu rdeče obarvan plak dobro in jasno omejen od okolne kože.² Diagnoza pretežno sloni na kliničnih znakih, manj pa na laboratorijskih, seroloških, mikrobioloških, histopatoloških in slikovnih izvidih, ki so pogosto dvoumni ali negativni.²

EPIDEMIOLOGIJA

Celulitis je pogosto vnetje in njegova prevalenca narašča. Leta 1997 je bilo 4,6 milijona zabeleženih ambulantnih primerov celulitisa v ZDA, leta 2005 pa 9,6 milijona. Stopnja pojavnosti se je v letu 2007 povečala s 17,3 na 32,5 na 1000 prebivalcev. Hospitalizacij zaradi celulitis je bilo v ZDA v letu 1999 300.000, v letu 2013 pa že 530.000.² Rekurentni

celulitis se pojavlja pri 22–49 % bolnikov. Vsaka ponovitev zaradi lokalnih in sistemskih dejavnikov tveganja poveča tveganje za nadaljnje epizode,² ponavljajoče se okužbe pa povečajo tudi možnost otekanja prizadetega dela telesa, ki vodi v limfedem.³ Celulitis je pogostejši pri moških, incidenca narašča s starostjo bolnika ter v poletnih mesecih. Dejavniki tveganja so še debelost, bolezn ledvic in jeter, bolezn vezivnega tkiva in malignomi ter imunska pomanjkljivost (HIV, diabetes). Limfedem, starost bolnika, debelost, venska insuficienca in predhodni kirurški poseg so med najpomembnejšimi dejavniki tveganja za nastanek celulitisa.⁴⁻⁶

KLINIČNA SLIKA

Klasični celulitis se kaže z nejasno omejenim bolečim eritemom in edemom, najpogosteje na spodnjih okončinah, manj na zgornjih okončinah in trupu pri odraslih, pri otrocih pa je pogostejši na obrazu.² Erizipel je ostro omejen od zdrave kože in je svetlo rdeče barve. V 76–90 % se pojavlja na spodnjih okončinah, redkeje na obrazu in zgornjih okončinah.^{2,7} Pogosteje kot pri klasičnem celulitisu ga spremlja visoka telesna temperatura. Je prav tako ponavljajoč, vendar so za razliko od celulitisa, kjer se pri 5 % bolnikov pojavljajo sepsa, bakterijski endokarditis, postinfekcijski glomerulonefritis in s toksini posredovani sistemski sindromi, sistemski zapleti pri erizipelu redki.²

ETIOLOGIJA IN PATOGENEZA

Vstopno mesto bakterij, ki povzročajo celulitis/erizipel, so najpogosteje (pri 50 % bolnikov) mikotično spremenjeni interdigitalni prostori na nogah.⁸ *Streptococcus pyogenes* oziroma β -hemolitični streptokok skupine A in *Staphylococcus aureus* sta najpogostje identificirana patogena.⁹ Nedavne študije so pokazale, da so povzročitelji lahko tudi streptokoki skupine B, C in G in na koagulazo negativni stafilokoki, *Haemophilus influenzae* tipa B, enterokoki, *Pseudomonas* spp., po Gramu negativni anaerobi (*Pasteurella* spp., *Eikenella* spp. in *Capnocytophaga canimorsus*), mikobakterije in razširjene glivične okužbe, kot je kriptokokoza, *Aeromonas* spp., *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Mycobacterium marinum* ali druge netipične mikobakterije in *Vibrio vulnificus*.²

ZDRAVLJENJE

Empirično peroralno antibiotično terapijo, usmerjeno proti streptokokom in stafilokokom, uporabljamo pri hemodinamsko stabilnih bolnikih ambulantno. Izbiramo med cephalexinom, dicloxacillinom ali penicillinom V.¹⁰ Pri bolnikih s sistemskimi znaki okužbe, pri imunsko oslabljenih bolnikih ali ob neuspešni peroralni terapiji pa bolnike zdravimo z intravensko antibiotično terapijo hospitalno s cefazolinom, ceftriaxonom ali penicillinom G.¹¹ Pri imunokompromitiranih bolnikih in pri tistih, kjer sumimo na atipičnega ali rezistentnega povzročitelja, se v prvi vrsti odločamo za širokospektralno antibiotično, parenteralno terapijo, v kolikor pa je povzročitelj znan, pa ozko, na povzročitelja usmerjeno antibiotično terapijo.^{1,2} Pri nezapleteni okužbi traja zdravljenje 5 dni, kadar pa se znaki okužbe ne izboljšajo, podaljšamo terapijo na 10 dni. Pri ponavljajočih se epizodah celulitisa/erizipela predpisujemo profilaktično penicilin v majhnih odmerkih enkrat mesečno ali eritromicin ob 3 do 4 ponovitvah erizipela letno^{12,13} Ob antibiotični terapiji je izredno pomembno tudi zdravljenje potencialnih dejavnikov tveganja, kot so onihomikoze, mikoze na stopalih, golenje razjede in limfedem, kar vse prispeva k zmanjšanju recidivov celulitisa/erizipela.¹⁴

CELULITIS ALI ERIZIPEL IN LIMFEDEM

V več študijah je bilo dokazano, da je limfedem najmočnejši dejavnik tveganja za celulitis,^{4,7,15} posebno pri ponavljajočih se celulitisih. V epidemiološki študiji v Londonu, v kateri je sodelovalo 823 bolnikov, je imelo 28 % bolnikov z limfedemom v enem letu epizodo celulitisa.¹⁶ Dupuy je s sodelavci ugotovil, da je imelo 18 % od 167 bolnikov s celulitisom tudi limfedem.⁴ Soo je s sodelavci pri bolnikih, ki so imeli dve ali več epizod celulitisa na nogah, dokazal nepravilnosti limfnih žil z limfoscintigrafijo. 60 % od 15 bolnikov¹⁷ oziroma 79 % od 33 bolnikov³ je imelo tudi nenormalne limfoscintigrame na nogi, ki je celulitis ni prizadel, kar kaže na že obstoječe limfne nepravilnosti pred pojavom celulitisa oziroma na primarni limfedem.^{7,17} Do podobnih ugotovitev je prišel že Stöberl s sodelavci leta 1987,¹⁸ ki je zaključil, da je možno, da imajo bolniki s celulitisom predhodno nediagnosticirano primarno nenormalno razvito limfno žilje, zaradi katere se razvije celulitis. Edem pa se kot očiten pokaže šele ob okužbi, ki dodatno okvari limfne poti. Torej imajo ti bolniki v osnovi primarni limfedem, na kar moramo pomisliti vedno ob pojavu celulitisa/erizipela.^{3,7,17-19}

Te študije tako podpirajo vse bolj sprejeti koncept, da so pri bolnikih s celulitisom lahko prisotne prej neodkrite limfne nepravilnosti. Zgodnje odkrivanje in zdravljenje limfedema lahko zato zmanjša prihodnje epizode celulitsov/erizipelov in njihovih ponovitev.^{7,17-20}

Istočasno pa se moramo zavedati tudi, da sta potencialni dolgoročni posledici celulitisa/erizipela limfedem in razjede na nogah.²¹ β hemolitične streptokokne okužbe lahko poškodujejo limfne žile in s tem povzročijo poslabšanje ali nastanek limfedema. Tako je razmerje med celulitisom/erizipelom in limfedemom kot začaran krog, kjer vsaka epizoda celulitisa/erizipela še dodatno poškoduje limfni sistem, kar vodi do sekundarnega limfedema, to pa pomeni povečano tveganje za ponovni celulitis/erizipel.^{7,22,23} Badger s sodelavci je ugotovil, da bo imela približno četrtnina bolnikov z limfedemom vsaj eno epizodo celulitisa.²⁴

Zdravljenje celulitisa ali erizipela pri bolnikih z limfedemom se nekoliko razlikuje od zdravljenja le-tega pri bolnikih brez limfedema. Pri bolnikih z limfedemom so povzročitelji celulitisa najpogosteje/erizipela najpogosteje streptokoki, zato Britansko limfološko društvo (BLS) priporoča amoksicilin kot prvo linijo zdravljenja celulitisa ali erizipela pri bolnikih z limfedemom, klindamicin pa kot drugo linijo za tiste bolnike, ki so alergični na penicilin.² Veliki multicentrični študiji v UK (PATCH I in PATCH II) sta pokazali, da profilaktična antibiotična terapija s penicilinom zmanjša verjetnost ponavljajočih se celulitsov v primerjavi s skupino, ki je prejemale placebo (22 proti 37 % oziroma 20 proti 33%).^{26,27}

V mnogih priporočilih in smernicah se za zdravljenje erizipela pri bolnikih z limfedemom priporočajo dodatno še analgetiki, antipiretiki, antiseptiki in hladni ovitki, nadomeščanje tekočine, počitek z dvignjeno nogo, uporaba kompresijske terapije za akutne erizipele pa je označena kot kontraindikacija. Eder je s sodelavci v letu in pol obravnaval 56 hospitaliziranih bolnikov z erizipelom na nogah, ki so v 92,9 % imeli ob sistemski antibiotični terapiji še dodatno, od prvega dne hospitalizacije nameščeno kompresijsko terapijo do odpusta, in ugotovil, da noben od tako zdravljenih bolnikov med bivanjem v bolnišnici ni imel povišane temperature ali kliničnih znakov sepse. V tej retrospektivni analizi so dokazali, da kompresijsko zdravljenje pri bolnikih z akutnim erizipelom ne povzroči kliničnega poslabšanja ali sproži sepse. Avtorji zaključujejo, da akutni erizipel ni kontraindikacija za kompresijsko terapijo.²⁸

Ko so primerjali hitrosti pretoka krvi pri bolnikih s celulitisom in edemom pred aplikacijo kompresijskih povojev in po njej, niso ugotovili pomembnih motenj v mikrocirkulaciji ($p = 0,61$). Kompresijski povoji ne poslabšajo mikrocirkulacije pri bolnikih s celulitisom, ampak imajo pozitivno vlogo kot podporno zdravljenje.²⁹

NAŠI BOLNIKI

V letih med 2004–2010 smo na Dermatovenerološki kliniki UKC LJ v študijo vključili 109 bolnic z limfedemom po zdravljenju karcinoma dojke in zdravljenju ginekoloških rakov. Bolnice so bile zdravljenje s kompresijsko terapijo s kratkoelastičnimi povoji, po evakuaciji edema pa z medicinskimi kompresijskimi oblačili. Pri njih smo po zdravljenju s kompresijo brez profilaktične antibiotične terapije ugotavljali, da se v petih letih po končani terapiji erizipel niti pri eni bolnici ni več ponovil (tabela 1).³⁰

Tabela 1. Bolnice z limfedemom in erizipelom.

	Limfedem zdravljenju dojke	po raka	Limfedem zdravljenju ginekoloških rakov	po
Število bolnic	45		64	
Starost v letih	58,9 (32–85)		59,5 (34–83)	
Trajanje limfedema v letih pred prvim zdravljenjem	4,1 (0,24–24)		2,65 (0–25)	
Število erizipelov pred zdravljenjem limfedema	20		18	
Število erizipelov po terapiji limfedema ob koncu opazovalnega obdobja	0		0	

V drugi študiji leta 2019 na Dermatovenerološki kliniki UKC LJ smo pri 45 bolnikih z erizipelom ene noge z limfoscintigrafijo ugotovili moten limfni sistem na obeh nogah pri 36 bolnikih (80 %), kar kaže na primarni limfedem.

ZAKLJUČEK

Različni dejavniki tveganja vplivajo na nastanek celulitisa ali erizipela, pri čemer je limfedem eden izmed največjih. Povezava med celulitisom ali erizipelom in limfedemom je kot začaran krog, kjer že obstoječa limfna motnja povzroča celulitis ali erizipel, epizode celulitisa ali erizipela pa dodatno poškodujejo limfni sistem, bodisi pri primarnem ali sekundarnem limfedemu, in na ta način povzročajo ponavljajoče se okužbe. Zaradi tega je izjemno pomembno pravočasno in pravilno zdravljenje obeh, tako celulitisa ali erizipela kot limfedema. Z ustrezno terapijo (profilaktično antibiotično terapijo, kompresijsko terapijo) zmanjšamo tveganje za poslabšanje limfedema in tveganje za ponavljajoče se celulitise.

LITERATURA

1. Hay RJ, Adriaans BM. Bacterial Infections. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths S (eds). Rook/Wilkinson/Ebling textbook of dermatology (7th ed). Blackwell Publishing, 2004: 1238–42.
2. Pearson DR, Margolis DJ. Cellulitis and Erysipelas. In: Fitzpatrick's Dermatology (9th ed). Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS (eds). McGraw-Hill Education, e-Book 2019: 2746–56.
3. Damstra RJ, van Steensel MAM, Boomsma JHB, et al (2008) Erysipelas as a sign of subclinical primary lymphoedema: a prospective quantitative scintigraphic study of 40 patients with unilateral erysipelas of the leg. *Br J Dermatol* 158: 1210–5
4. Dupuy A, Benchikhi H, Roujeau JC, et al. Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): case-control study. *BMJ*. 1999; 318 (7198): 1591–4.
5. Björnsdóttir S, Gottfredsson M, Thórisdóttir AS, Gunnarsson GB, Ríkardsdóttir H et al. Risk factor for acute cellulitis of the lower limb: a prospective case-control study. *Clin Infect Dis*. 2005; 41: 1414–22.
6. Scheinfeld NS (2004) Obesity and dermatology. *Clin Dermatol*. 22 (4): 303–9.
7. Al-Niaimi F, Cox N. Cellulitis in lymphoedema: a vicious cycle. *J Lymph*. 2009, 4 (2): 38–42.
8. Morris A (2004) Cellulitis and erysipelas. *Clin Evid*. 12: 2271–7. Available online at: www.clinicalevidence.com/ceweb/conditions/skd/1708/1708.jsp.
9. Mandell RG, Douglas JR, Bennett JE. Principles and practice of infectious diseases. (5th ed), Churchill Livingstone, New York 2000: 1041-3.
10. Cellulitis and skin abscess in adults: Treatment - UpToDate <https://www.uptodate.com/contents/cellulitis-and-skin-abscess-in-adults...>
11. Raff AB, Kroshinsky D. Cellulitis: a review. *JAMA*. 2016; 316 (3): 325–37.
12. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, 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-e52.
13. Dalal_A, Eskin-Schwartz_M, Mimouni_D, Ray_S, Days_W, Hodak_E, Leibovici_L, Paul_M. Interventions for the prevention of recurrent erysipelas and cellulitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 6. Art. No.: CD009758. DOI: 10.1002/14651858.CD009758.pub2.).
14. Carter K, Kilburn S, Featherstone P. Cellulitis and treatment: a qualitative study of experiences. *Br J Nurs* 2007, 16(6)Supp: S22–4.
15. Duvanel T, Auckenthaler R, Rohner P, et al (1989) Quantitative cultures of biopsy specimens from cutaneous cellulitis. *Arch Intern Med*. 149: 293–6.

16. Moffat CJ, Franks PJ, Doherty DC (2003) Lymphoedema: an underestimated health problem. *Q J Med.* 96: 731–8.
17. Soo JK, Bicanic TA, Heenan S, Mortimer PS (2008) Lymphatic abnormalities demonstrated by lymphoscintigraphy after lower limb cellulitis. *Br J Dermatol.* 158 (6): 1350–3.
18. Stöberl C, Partsch H (1987) Erysipel und Lymphödem — Ei oder Henne? *Z Hautkr* 62: 56–62.
19. Keeley VL. Lymphoedema and cellulitis; chicken or egg? *Br. J. Dermatol.* 2008; 158: 1175–6.
20. Planinšek Ručigaj T, Kozak M, Slana A, Bešić N, Cokan Vujkovic A, Grmek M, Stritar A, Kecelj N. Priporočila za obravnavo bolnikov z limfedemom = Recommendations for the management of patients with lymphoedema. *Zdravniški vestnik : glasilo Slovenskega zdravniškega društva.* [Tiskana izd.]. 2018, letn. 87, št. 7/8, str. 393–402, ilustr. ISSN 1318-0347.
21. Cox NH (2002) Management of lower leg cellulitis. *Clin Med JRCPL.* 2: 23–7.
22. Collins PS, Villavicencio JL, Abreu SH, et al. Abnormalities of lymphatic drainage in lower extremities: a lymphoscintigraphic study. *J Vasc Surg.* 1998; 9 (1): 145–52.
23. Woo PC, Lum PN, Wong SS et al. Cellulitis complicating lymphoedema. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000; 19 (4): 294–7.
24. Badger C, Seers K, Preston N, Mortimer P. Antibiotics/anti-inflammatories for reducing acute inflammatory episodes in lymphoedema of the limbs. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (2): CD003143.
25. Mortimer PS, Cefai C, Keeley V, et al. (2006) Consensus Document on the Management of Cellulitis in Lymphoedema. British Lymphology Society, Cheltenham. Available online at: www.thelbs.com/consensus.php.
26. Thomas K, Crook A, Foster K, Mason J, Chalmers J, Bourke J, Ferguson A, Level N, Nunn A, Williams H. Prophylactic antibiotics for the prevention of cellulitis (erysipelas) of the leg: results of the UK Dermatology Clinical Trials Network's PATCH II trial. *Br J Dermatol.* 2012; 166 (1): 169–78.
27. Layfield C, Yong A, Thomas K, Williams H. The UK Dermatology Clinical Trials Network: how far have we come? *Clin. Invest.* 2014; 4 (3), 209–14.
28. Eder S, Stücker M, Läuchli S, Dissemonds J. Is compression therapy contraindicated for lower leg erysipelas? : Results of a retrospective analysis. *Hautarzt.* 2021;72 (1): 34–41. doi: 10.1007/s00105-020-04682-4.
29. Bojesen S, Midttum M, Wiese L. Compression bandaging does not compromise peripheral microcirculation in patients with cellulitis of the lower leg. *Eur J Dermatol.* 2019; 29 (4): 396–400. doi: 10.1684/ejd.2019.3606.
30. Planinšek Ručigaj T, Tlaker Žunter V. Lymphoedema after Breast and Gynecological Cancer- a frequent, chronic, Disabling Condition In Cancer Survivor. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2015; 23 (2): 101–7.

NAPOTITVE V ANGIOLOŠKO AMBULANTO

Matija Kozak, Mišo Šabovič, Aleš Blinc

*Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana
Katedra za interno medicino MF UL*

POVZETEK

V prispevku na kratko opisujemo osnovne klinične slike, ki nastopajo v sklopu periferne arterijske bolezni, anevrizmatske in disekantne bolezni aorte, venskih tromboembolizmov in vazospastičnih motenj. Podajamo priporočila za stopnjo nujnosti napotitve na specialistično obravnavo.

Ključne besede: periferna arterijska bolezen, anevrizma aorte, disekcija aorte, venska tromboza, Raynaudov fenomen

PERIFERNA ARTERIJSKA BOLEZEN

Število bolnikov s periferno arterijsko boleznijo (PAB) hitro narašča. Razlog je tako staranje prebivalstva kot pogostejše bolezni in stanja, ki pospešujejo razvoj PAB, kot so sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija, hiperholesterolemija, metabolni sindrom, ledvično popuščanje in povečana telesna teža ter nezdrav življenjski slog. PAB ima več pojavnih oblik od asimptomatske oblike do kritične ishemije uda. Glede na klinične težave bolnike s PAB s pomočjo mednarodno sprejetih ocenjevalnikov razvrstimo v različne kategorije. Priporočena je uporaba klasifikacije po Fontaineu ali Ruthefordu.^{1,2}

Tabela 1. Fontaineova in Rutherfordova klasifikacija stopenj periferne arterijske bolezni.

Kategorije po Fontaine-u		Kategorije po Rutherfordu	
Stadij I	Asimptomatski	0	Asimptomatski
Stadij II	Ishemična bolečina med hojo	1	Blaga klavdikacija
IIa	Dolga klavdikacijska razdalja (>100 m)	2	Zmerna klavdikacija
IIb	Kratka klavdikacijska razdalja (<100 m)	3	Huda klavdikacija
Stadij III	Ishemična bolečina v mirovanju	4	Ishemična bolečina v mirovanju
Stadij IV	Razjede in gangrena		Razjede in gangrena
IVa	Omejena gangrena	5	Majhna izguba tkiva
IVb	Obsežna gangrena	6	Obsežna izguba tkiva

Opredelitev PAB

PAB je posledica napredovale ateroskleroze, ki prizadene arterije na nogah, redko tudi arterije na rokah. Bolezen se razvija počasi, dolgo je asimptomatska, v napredovalih fazah pa povzroča čedalje hujšo ishemijo uda. Najhujša stopnja je kronična kritična ishemija, pri kateri se pri bolniku, ki je običajno imel poprej intermitentno klavdikacijo, najmanj dva tedna pojavlja ishemična bolečina v mirovanju, ki jo lahko spremlja razjeda ali gangrena. Pri bolnikih, ki so zaradi različnih vzrokov slabo mobilni, se kritična ishemija lahko pojavi tudi brez predhodne intermitentne klavdikacije.^{1,2}

Epidemiologija

Ocenjujejo, da ima asimptomatsko PAB 15–20 % prebivalcev, ki so starejši od 55 let, približno 5 % jih ima intermitentno klavdikacijo, približno 0,1 % pa kritično ishemijo z bolečino med mirovanjem ali gangreno. V celotni populaciji letno se kronična kritična ishemija uda pojavi pri 500–1000 bolnikih na milijon prebivalcev.^{1,3}

Diagnostika

Klinični pregled je osnova pri obravnavi bolnika s sumom na PAB. Pri anamnezi usmerjeno iščemo podatke o prisotnosti intermitentne klavdikacije, bolečin v mirovanju in pojav razjed ali nekroz na stopalih in prstih nog. Prisotnost bolezni in stanje (ki jih potrdimo tudi z laboratorijskimi preiskavami, če je potrebno), ki pospešijo nastanek bolezni, je naslednji

nujen podatek. Največ podatkov dobimo z natančnim kliničnim pregledom. Pri pregledu je najpomembnejše tipanje pulzov na nogah (pulz stegenske in kolenske arterije ter stopalni pulzi), ocena kapilarne polnitve končnih delov stopal, ugotavljanje trofičnih sprememb kože in adneksov ter morebitnih razjed ali gangrene. V diferencialni diagnozi upoštevamo vzroke za bolečino ali nelagodje v spodnjih okončinah, ki niso povzročeni z ishemijo, kot so: kostno-mišična bolečina, radikularna bolečina (lumboishialgija), nevropatska bolečina (diabetična polinevropatija), bolečine in nelagodje ob kronični venski bolezni, sindrom nemirnih nog.¹⁻³ Pri postavitvi diagnoze je pomembna pomoč merjenje gleženjskega indeksa s pomočjo avtomatičnega merilca, ki je na voljo številnim ambulantam družinske medicine v lastni ustanovi.

Po zaključenem pregledu, ki vsebuje anamnezo, klinični pregled, upoštevanje drugih vzrokov za težave ter morebitno določitev gleženjskega indeksa, postavimo diagnozo periferne arterijske bolezni in bolnike razvrstimo v kategorije po Fontaineu ali Ruthefordu.

Napotitve bolnikov s PAB

Na sekundarni ali terciarni nivo oziroma v angiološke ambulante Kliničnega oddelka za žilne bolezni (KOŽB) ali v podobne ambulante, ki obravnavajo bolnike s PAB v drugih bolnišnicah, napotimo z ustrežno stopnjo nujnosti bolnike, ki izpolnjujejo sledeče pogoje.

Stopnja nujnosti 1 – NUJNO (pregled isti dan): Pregled je indiciran pri sledečih bolezenskih stanjih oziroma napotnih diagnozah, ki morajo biti dokumentirana na napotnici in/ali priloženih izvidih:

- Kritična ishemija uda (bolečina v mirovanju, na novo nastale ishemične razjede ali nekroza).

Stopnja nujnosti 4 – ZELO HITRO (pregled v 14 dneh): Pregled je indiciran pri sledečih bolezenskih stanjih oziroma napotnih diagnozah:

- Razjede ali nekroze na okončinah, pri katerih je pridružen sum na ishemijo uda.

Stopnja nujnosti 2 - HITRO (pregled v 3 mesecih): Pregled je indiciran pri sledečih bolezenskih stanjih oziroma napotnih diagnozah:

- Periferna arterijska bolezen s kratko klavdikacijsko razdaljo (< 100 m).

Stopnja nujnosti 3 - REDNO (pregled v 6 mesecih): Pregled je indiciran pri sledečih bolezenskih stanjih oziroma napotnih diagnozah:

- Periferna arterijska bolezen z relativno dolgo klavdikacijsko razdaljo (> 100 m).

V angioloških ambulantah KOŽB ne obravnavamo bolnikov z asimptomatsko PAB. Indicirano je vodenje pri družinskem zdravniku.

AKUTNA ISHEMIJA UDA

Opredelitev

Akutna ishemija uda je bolezensko stanje, pri katerem nenadno zmanjšanje arterijskega pretoka ogroža preživetje uda.¹⁻³ Najpogostejša vzroka akutne ishemije uda sta embolična ali trombotična zapora večje arterije. Pomembne vzroke za akutno ishemijo uda navajamo v tabeli 2.

Tabela 2. Vzroki akutne ishemije uda.³

Pogosti vzroki
tromboza arterije ob raztrganju aterosklerotične lehe
tromboza kirurškega arterijskega obvoda
embolija (iz srčnih votlin, anevrizem ali aterosklerotičnih leh)
tromboza arterijske anevrizme (zlasti poplitealne)
Redki vzroki
poškodba arterije (tudi iatrogena)
disekcija aorte
paradokсна embolija (po navai skupaj s pljučno embolijo)
tromboza ob arteritisu velikih žil
arterijska tromboza ob hiperkoagulabilnih stanjih
tromboza poplitealne arterije zaradi zažema z anomalno potekajočo dvoglavo mečno mišico
tromboza poplitealne arterije zaradi adventicijskih cist
tromboza ob podaljšanem vazospazmu (npr. ob zastrupitvi s pripravki ergota)

Epidemiologija

Ocenjujejo, da akutna ishemija uda letno prizadene 13–17 ljudi na 100.000 prebivalcev. Spodnje okončine so prizadete pogosteje kot zgornje, akutna ishemija zgornjega uda predstavlja le 15–25 % primerov akutnih ishemičnih dogodkov na udih.¹⁻³

Diagnostični postopki

Akutna ishemija uda je nujno stanje, ki ga mora zdravnik ob prvem stiku z bolnikom prepoznati po usmerjeni anamnezi in kliničnem pregledu, da lahko ustrezno ukrepa. Pri polno izraženi klinični sliki akutne ishemije uda govorimo o »sindromu 5P«: ud je boleč - *painful*, bled - *pale*, brez tipnih pulzov - *pulseless*, parestetičen - *paresthetic* in paraličen – *paralytic*.¹⁻³

Na primarni ravni zdravstva ne svetujemo dodatnih preiskav pri kliničnem sumu na akutno ishemijo uda, temveč priporočamo nujni prevoz bolnika na urgentni blok bolnišnice z oddelkom intervencijske radiologije in žilne kirurgije.³

Napotitev bolnika z akutno ishemijo uda

Bolniki z akutno ishemijo uda s sindromom 5P ne spadajo v urgentno angiološko ambulantno, temveč morajo biti pregledani v urgentnem bloku (na IPP), saj potrebujejo urgentne laboratorijske preiskave, takojšen CTA medeničnih in perifernih arterij in *ad hoc* konzilij intervencijskega radiologa, kardiovaskularnega kirurga in internista - specialista kardiologije in vaskularne medicine.

ANEVRIZME IN DISEKCIJE AORTE

Opredelitev anevrizem in disekcij aorte

Anevrizma trebušne aorte (AAA) je segmentna razširitev aorte, ki zajema celotno žilno steno in za več kot 50 % presega normalni premer žile. Normalni premer infrarenalnega dela trebušne aorte običajno ne presega 2 cm, tako da o AAA govorimo pri razširitvi aorte na ≥ 3 cm (Wahainen). Steno anevrizme sestavljajo vse tri plasti žilne stene, sicer govorimo o lažni anevrizmi (psevdoanevrizmi) ali disekciji aorte.^{4,5}

Anevrizma prsne aorte je opredeljena kot žariščna razširitev premera žilne svetline za več kot 50 % glede na normalni premer žile, pri čemer žilno steno sestavljajo vse tri plasti. Normalni premer prsne aorte je odvisen od spola, starosti in velikosti osebe, zato točnih absolutnih mer, ki bi veljale za vse, ni.⁶

Disekcija aorte pomeni raztrganje intime in vdor krvi med sloje žilne stene. Disekcije so praviloma povezane z oslABLJENO oziroma degenerirano medijo. Ob disekciji žilno steno ponekod tvori le še adventicija, svetlina pa se razdeli v pravo in lažno svetlino.⁷ Anatomsko disekcije aorte ločujemo v tip A, pri katerem je prizadeta ascendentna aorta (in poleg nje lahko aortni lok in descendentna aorta), in tip B, pri katerem je prizadeta descendentna torakalna oz. torakoabdominalna aorta za odcepiščem leve podključnične arterije.⁷ Ločevanje temelji na tem, da disekcija aorte tipa A neposredno grozi z raztganjem v perikard in posledično tamponado srca.⁷ Kronične disekcije pogosto povzročajo psevdoanevrizmatško razširitev aorte.^{4,7}

Etiologija anevrizem in disekcij

Pri nastanku anevrizme aorte so udeleženi proteolitična razgradnja veziva arterijske stene, vnetje in imunski odgovor, arterijska hipertenzija in moteno delovanje različnih regulacijskih mehanizmov zaradi genetskih nepravilnosti.^{4,5} Družinsko pojavljanje anevrizme abdominalne aorte se deduje poligensko, družinsko pojavljanje anevrizme prsne aorte pa je povezano z monogenskimi mutacijami.⁴⁻⁶

Psevdoanevrizma je najpogosteje povezana s poškodbo žilne stene (npr. z deceleracijsko poškodbo prsnega koša ali poškodbo žilne stene ob katetrizaciji aorte) ali pa s spontano disekcijo.⁴⁻⁷

Disekcije aorte so povezane z arterijsko hipertenzijo in z nenadnimi skoki krvnega tlaka, z dedno pogojenimi boleznimi veziva, kot sta npr. Marfanov sindrom ali sindrom Ehlers-Danlos, s predhodno pravo anevrizmo aorte – zlasti z dedno pogojenimi anevrizmami torakalne aorte, z bikuspidno aortno zaklopko, s koarktacijo aorte, pa tudi z nosečnostjo in porodom.⁷

Epidemiologija anevrizem in disekcij aorte

AAA ima približno 2 % moških, ki so stari 65 let, pri ženskah pa je prevalenca AAA vsaj 4-krat manjša kot pri moških.⁴ V zadnjih letih poročajo o zmanjševanju števila bolnikov z AAA, kar pripisujejo manjši razširjenosti kajenja.^{4,5}

Anevrizma prsne aorte je redkejša od anevrizme trebušne aorte, vendar v nasprotju z AAA v zadnjih letih opisujejo povečanje pojavnosti anevrizme prsne aorte,⁶ kar je najbrž posledica čedalje večjega števila slikovnih preiskav. Ocenjujejo, da ima anevrizmo prsne aorte s premerom > 5 cm vsaj 0,34 % prebivalstva.⁶ Približno četrtina bolnikov z anevrizmo prsne aorte ima pridruženo anevrizmo trebušne aorte.⁶

Ocenjujejo, da do akutne disekcije aorte pride pri 2,6–3,5 osebe na 100.000 prebivalcev letno.⁷

Tveganje za raztrganje AAA in anevrizme prsne aorte

Premer AAA je eden najpomembnejših napovednih dejavnikov za njeno raztrganje. Tveganje za raztrganje se pomembno poveča, ko premer preseže 5,5 cm (tabela 1). Pomembna pa je

tudi oblika anevrizme, saj so sile na žilno steno v vrečasti in ekscentrični AAA na določenih delih precej večje kot pri vretenasti, zato pogosteje razpočijo.^{4,5}

Tabela 3. Ocenjeno letno tveganje spontanega raztrganja AAA glede na premer. Rezultati so povzeti na podlagi metaanalize 11 raziskav, ki so zajele 1514 bolnikov, med katerimi je nastopilo raztrganje pri 347 bolnikih.⁸

Premer AAA v cm	Letno tveganje raztrganja v odstotkih (95% interval zaupanja)
5,5–6,0	3,5 (1,6 – 8,7)
6,1–7,0	4,1 (0,7 – 9,0)
> 7,0	6,3 (1,8 – 14,3)

Neodvisno od premera na nastanek raztrganja AAA vpliva tudi ženski spol (3-kratno povečanje), prisotnost in stopnja kronične obstruktivne pljučne bolezni, arterijski tlak, oblika AAA, hitro naraščanje premera in družinsko pojavljanje AAA. Za intervencijsko ali operativno zdravljenje AAA se odločamo, kadar se premer AAA poveča za več kot 1 cm na leto.^{4,5,9}

Anevrizme ascendentne aorte se v povprečju povečujejo s hitrostjo 0,1 cm/leto, anevrizme descendentne aorte pa s hitrostjo 0,3 cm/leto.⁶ Ocenjujejo, da znaša letno tveganje raztrganja pri anevrizmah prsne aorte s premerom $\leq 4,9$ cm manj kot 2 %, tveganje pa se izrazito poveča pri premeru ascendentne aorte 6 cm in descendentne aorte 7 cm. Za anevrizme prsne aorte, ki so širše od 6 cm, znaša letno tveganje raztrganja približno 7 %.⁶

Diagnostika anevrizem in disekcij aorte

Klinični pregled

Večino bolnikov z AAA in z anevrizmo prsne aorte odkrijemo naključno, saj so anevrizme aorte dolgo časa asimptomatske. Večje AAA lahko otipamo kot pulzirajočo rezistenco ob popku. Velike AAA ali anevrizme medeničnih arterij lahko zaradi pritiska na okolne strukture povzročajo neznačilne simptome, kot so prebavne težave, parestezije v spodnjih okončinah ali

medenici, včasih pa tudi simptome zaradi pritiska na sečevode, ledvično žilje ali žolčevode. Če pride do distalne embolizacije delcev muralnega tromba, ki se razvije ob steni anevrizme, ali delcev aterosklerotičnih plakov, se lahko pojavijo znaki ishemije v nogah.^{4,5}

Anevrizme prsne aorte praviloma s kliničnim pregledom ne moremo odkriti. Pri večjih anevrizmah prsne aorte se zaradi pritiska na okoliške organe lahko pojavijo simptomi: hripavost zaradi raztezanja *nervus laryngeus recurrens*, stridor zaradi pritiska na sapnico, disfagija zaradi pritiska na požiralnik ali rdečica in oteklina obraza zaradi pritiska na zgornjo votlo veno.^{6,10} Če se močno razširi aortni obroč, pride do regurgitacije aortne zaklopke, ki lahko povzroči srčno popuščanje.^{6,10}

Bolečine ob začetnem natrganju AAA so najpogostejše v trebuhu s širjenjem v križ, dimlje ali stegna. Ob začetnem natrganju anevrizme prsne aorte je značilna huda bolečina v prsnem košu, ki se lahko širi v hrber in trebuh.^{4-6,9,10} Bolečine ob natrganju anevrizme prsne aorte ali ob disekciji aorte nastopijo nenadoma, so hude, neodvisne od spreminjanja lege ali premikanja. Spremlja jih lahko slabost, sinkopa, omedlevica ali pareza spodnjih okončin.^{6,7,10}

Ultrazvočni pregled

Ultrazvočni pregled (UZ) abdomna, ki zajema prikaz trebušne aorte, je preiskava, s katero odkrijemo večino (asimptomatskih) AAA. Presejalno UZ-testiranje za AAA je priporočeno pri (a) moških, ki dosežejo starost 65 let, (b) pri vseh osebah, ki imajo sorodnika v prvem kolenu z AAA in dosežejo starost 50 let, (c) vseh osebah, ki imajo zanano anevrizmo arterij na drugem mestu.⁴ Rutinsko presejalno testiranje za ženske ni priporočeno.⁴

Z ultrazvočno preiskavo srca lahko ocenjujemo bulbus aorte in del ascendentne aorte.⁵ Presejalno testiranje na anevrizmo prsne aorte ni priporočeno.⁵

Angiografija z računalniško tomografijo

Angiografija z računalniško tomografijo (CTA) igra ključno vlogo pri ocenjevanju morebitne aortne disekcije, napredovalosti anevrizem aorte in pri načrtovanju zdravljenja.⁴⁻⁷

Angiografija z magnetno resonanco

Angiografija z magnetno resonanco (MRA) se v natančni diagnostiki anevrizem aorte in v načrtovanju zdravljenja zaradi slabše dostopnosti uporablja redkeje kot CTA, čeprav ne uporablja ionizirajočega sevanja in ne zahteva uporabe jodnega kontrastnega sredstva. Neposrednih primerjav med CTA in MRA ni veliko.⁴⁻⁷

Napotitve bolnikov z anevrizmami aorte, disekcijo aorte ali anevrizmami drugih arterij

Stopnja nujnosti 1 – NUJNO

Bolniki s sumom na disekcijo aorte, simptomatsko anevrizmo prsne ali trebušne aorte ali iliakalnih arterij ne spadajo na urgentno angiološko ambulanto. Ti bolniki morajo biti pregledani v urgentnem bloku (na IPP), saj potrebujejo urgentne laboratorijske preiskave, takojšen CTA torakalne in abdominalne aorte in *ad hoc* konzilij intervencijskega radiologa, kardiovaskularnega kirurga in internista - specialista kardiologije in vaskularne medicine.

Stopnja nujnosti 2 - HITRO (pregled v 3 mesecih):

Pregled opravimo v angiološki ambulanti. Pregled je indiciran pri sledečih bolezenskih stanjih:

asimptomatska anevrizma trebušne aorte s premerom > 4,5 cm,

asimptomatska anevrizma prsne aorte s premerom > 4,5 cm,

asimptomatska anevrizma perifernih arterij (npr. iliakalne ali poplitealne arterije) ali visceralnih arterij. (Opomba: Anevризme možganskih arterij spadajo v domeno vaskularnega nevrologa.)

Stopnja nujnosti 3 - REDNO (pregled v 6 mesecih):

Pregled opravimo v angiološki ambulanti. Pregled je indiciran pri sledečih bolezenskih stanjih:

asimptomatska anevrizma prsne ali trebušne aorte premerom 4,1–4,5 cm.

VENSKI TROMBEMBOLIZMI

Opredeleitev venskih trombembolizmov

Venski trombembolizmi so skupno ime za vensko trombozo (VT) in pljučno embolijo (PE). V tem prispevku obravnavamo predvsem VT.

VT je delna ali popolna zamašitev ven s trombi, ki najpogosteje nastopa v venah nog. Ob tem lahko pride do PE, ki je pogost vzrok smrti predvsem pri bolnikih v bolnišnici.¹¹ V kroničnem obdobju pa lahko nastopi potrombotični sindrom, ki močno zmanjša kakovost življenja pri prizadetih bolnikih.¹¹

Glede na klinični pomen delimo VT spodnjih udov na »proksimalno« (tromboza poplitealne, femoralne ali bolj proksimalnih ven) in »distalno« ali golensko (tromboza golenskih ven). Bolniki, pri katerih VT ni diagnosticirana ali so neustrezno zdravljeni, so izpostavljeni večjemu tveganju za umrljivost zaradi PE in za razvoj potrombotičnega sindroma. VT pogosto nastopi ob dejavnih tveganja. Mednje uvrščamo srčno-žilne bolezni, okužbe, maligne bolezni, poškodbe, operacije, nepomičnost, nekatera zdravila, starost, debelost, predhodno VT ali PE, nosečnost in poporodno obdobje ter nekatere prirojene spremembe s skupnim imenom trombofilija.¹¹

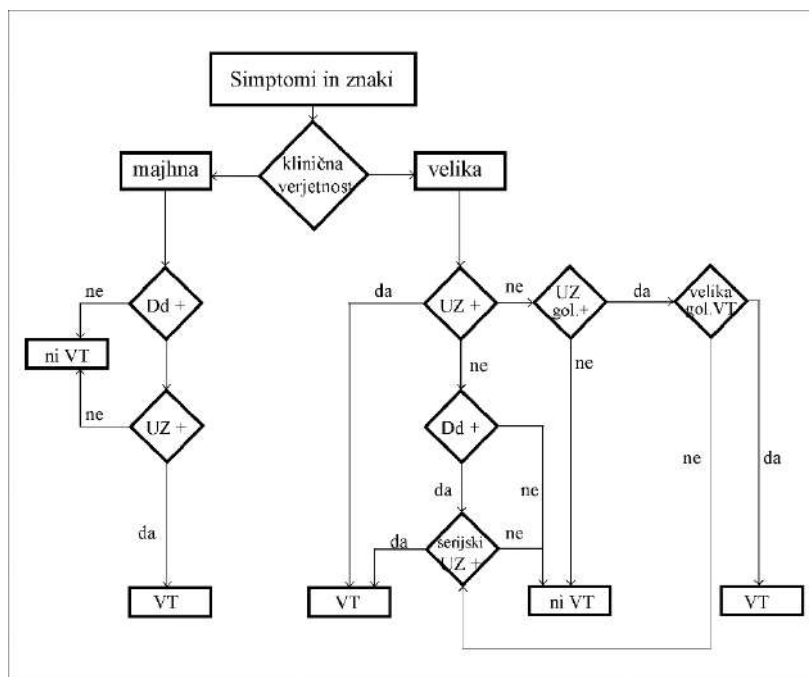
Diagnostika VT

Klinična slika ni značilna. Običajno gre za oteklino in bolečnost prizadetega uda, ki se poveča pri gibanju. Pogosto so prisotni dejavniki tveganja (glej zgoraj), ki jih pri pregledu aktivno iščemo.¹¹ Smiselno je bolnika povprašati o morebitnem profilaktičnem zdravljenju, ki ga pogosto uporabljamo ob prisotnosti dejavnikov tveganja. Ob sočasni PE so lahko prisotni še drugi simptomi in znaki: na novo nastala dispneja, tahipneja, morebitna predvsem plevritična bolečina v prsih.¹¹ Morebitno družinsko pojavljanje VT lahko nakazuje prisotnost trombofilije. S kliničnim pregledom postavimo sum, ki ga je treba ovrednotiti.¹¹

V ta namem uporabljamo klinični točkovnik (tabela 4), ki pomembno izboljša diagnostiko – predvsem zmanjša nadaljnje postopke. Ta točkovnik naj služi v pomoč tudi napotnemu zdravniku, ko sumi na prisotnost VT. Sicer v diagnostiki uporabljamo še oceno D-dimera in predvsem ultrazvočno (UZ) preiskavo ven (slika 1). Diagnostika je stopenjska. Sum naj se utemelji na primarni ravni, nadaljnja diagnostika pa tam, kjer so na voljo omenjene preiskave.

Tabela 1. Wellsov 10-točkovni točkovanik (povzeto po 11).

Klinični podatki	Točke
Rak (aktivno ali paliativno zdravljen v zadnjih 6 mesecih)	+ 1
Paraliza, pareza ali mavčna imobilizacija spodnjega uda	+ 1
Ležanje več kot 3 dni ali večji kirurški poseg v zadnjih 4 tednih	+ 1
Lokalizirana občutljivost v poteku globoke vene	+ 1
Oteklina celotnega spodnjega uda	+ 1
Oteklina goleni (več kot 3 cm večji obseg, merjeno 10 cm pod <i>tuberositas tibiae</i>)	+ 1
Vtisljivi edem simptomatske noge	+ 1
Povrhnje nevarikozne kolateralne vene	+ 1
Predhodno dokumentirana VT	+ 1
Druga diagnoza vsaj tako verjetna kot VT	- 2
Ocena verjetnosti VT	
Majhna (< 5 %)	0-1
Večja (> 5 %)	≥2



Slika 1. Diagnostični algoritem pri sumu na vensko trombozo spodnjih udov.

da – pozitiven, ne – negativen, UZ – ultrazvočna preiskava, gol VT – golenska venska tromboza, velika gol VT– zapora posteriorne ali fibularne vene, ki je daljša kot 5 cm, premer prizadete vene > 7 mm, kadar je prizadetih več golenskih ven.¹¹

Uporaba diagnostičnega algoritma je potrebna, saj se tako izboljša celoten diagnostični postopek, ki mu sledi zdravljenje.

V angioloških ambulantah KOŽB obravnavamo bolnike s sumom na VT v dopoldanskem času. Sicer naj se bolnike zunaj tega časa pregleda v pristojni urgentni ambulanti, kar velja tudi za okolja, kjer ni stalne angiološke ambulante. Pri akutni VT, kjer je sum utemeljen in ni na voljo takojšnja obravnava na sekundarni ravni, lahko bolnik tudi počaka nekaj ur (pregled potreben v 24 urah). V tem primeru je treba razmisliti o morebitnem antikoagulacijskem zdravljenju pred dokončno diagnozo.

Napotitve bolnikov s sumom na vensko trombozo

Stopnja nujnosti 1 – NUJNO (pregled v 24 urah):

Pregled opravimo v urgentni angiološki ambulanti. Pregled je indiciran pri sledečih bolezenskih stanjih:

- utemeljen sum na globoko vensko trombozo (velika klinična verjetnost po Wellsovem točkovaniku),
- obsežen tromboflebitis/ povrhnja venska tromboza v povirju vene safene magne ali vene safene parve.

Opomba: V urgentno angiološko ambulanto ne spadajo bolniki s sumom na simptomatsko pljučno embolijo. Ti bolniki morajo biti pregledani v urgentnem bloku (na IPP), saj potrebujejo urgentne laboartorijske preiskave in CTA pljučnih arterij.

Stopnja nujnosti 3 - REDNO (pregled v 6 mesecih):

Pregled – ultrazvočna preiskava je indicirana nekaj mesecev po preboleli VT. Potrebno je priložiti star UZ-izvid.

VAZOSPASTIČNE MOTNJE – RAYNAUDOV FENOMEN

Opredelitev Raynaudovega fenomena

Raynaudov fenomen (RF) je pojav, ki ga označuje pretiran prehodni vazokonstriktorni odgovor žilja na mraz ali psihični stres in se kaže kot izrazito ostro omejeno pobledevanje prstov rok ali nog, redkeje pa drugih aker ali prsnih bradavic. Če nastopa izolirano brez jasnega razloga, govorimo o primarnem RF, če pa je pretiran vazokonstriktorni odgovor povezan s kakšnim bolezenskim stanjem, govorimo o sekundarnem RF.¹²⁻¹⁴ Obstaja več mehanizmov nastanka, ki zaenkrat niso povsem pojasnjeni. Gre za patološki odgovor žilne stene – predvsem endotelija, neustrezne živčne kontrole vazokonstrikcije in vpliv različnih vazoaktivnih humoralnih snovi na žilno steno. Pojavnost RF se giblje med 5 in 20 % in je precej večja pri mlajših ženskah.¹²⁻¹⁴ Večinoma (v 90 %) gre za primarni RF.¹²⁻¹⁴

Klinična slika Raynaudovega fenomena

Klinična slika je značilna. Običajno so prizadeti prsti. Značilni sta nenadno nastala ostro omejena bledica ali rahla pomodrelost prstov, ki so mrzli. Pogosto bledici sledi pomodrelost prizadetih delov. Ishemično obdobje traja običajno do 20 minut, sledi rdečina prizadetega območja. Bledica, cianoza in rdečina predstavljajo skupaj tribarvni odgovor, ki pa ni obvezen. Napad se začne običajno na enem prstu in se lahko razširi na vse prste obeh rok. Večkrat je izvzet palec. Pobledevanje lahko spremljajo zmanjšan občutek za dotik, mravljinčenje, bolečina.¹²⁻¹⁴ V anamnezi najdemo pogosto sprožilne dejavnike – mraz ali premik s toplega na mrzlo, draženje simpatičnega živčevja (čustveni stres). Pri sekundarnem RF pa je klinična slika obsežnejša, odvisna od spremljajoče bolezni. Izstopajo predvsem ishemične poškodbe – nekroze tkiva na prizadetih akrah.¹²⁻¹⁴

Diagnoza Raynaudovega fenomena

Diagnozo postavimo na podlagi kliničnega pregleda (slika 2). Ugotoviti je treba, ali gre za primarni ali sekundarni RF. Pri opredeljevanju sekundarnega RF so potrebne bolj usmerjene preiskave, med katerimi kot presejalni test izpostavljam določitev antinuklearnih protiteles (ANA) in drugih avtoprotiteles ter obnohtno kapilaroskopijo.¹²

Primarni RF se običajno začne med 15. in 30. letom starosti, pogostejši je pri ženskah in se lahko pojavi pri več članih iste družine. Za primarni RF so značilni simetrični ali obojestranski napadi omejenega pobledevanja aker - najpogosteje prstov rok. Bolniki nimajo bolezni, ki so značilne za sekundarni RF. Težave so znosne in se lahko ponavljajo več let. Pri tem praviloma ne pride do ishemične poškodbe tkiva.¹²⁻¹⁴

Sekundarni RF je lahko prisoten pri številnih zelo različnih boleznih, ki na različne načine vplivajo na normalno uravnavanje krvnega obtoka v perifernih arterijah, najpogosteje v prstih rok.¹²⁻¹⁴ Sekundarni RF je pogostejši pri moških, večkrat nastopi v kasnejšem starostnem obdobju (po 40. letu). Napadi so pogosti, večkrat asimetrični in včasih prizadenejo tudi del telesa proksimalno od prstov. Sekundarni RF lahko povzroči ishemično okvaro tkiv.¹²⁻¹⁴ Pogosto so ob pojavu RF že prisotni znaki ali simptomi bolezni, ki jo RF spremlja, lahko pa je RF prvi bolezenski znak. Sekundarni RF se najpogosteje pojavlja pri sistemskih vezivnotkivnih boleznih, posebej pri sistemski sklerozi, sistemskem lupusu eritematozusu, mešani vezivnotkivni bolezni, Sjögrenovem sindromu ter dermatomiozitisu/polimiozitisu.¹²⁻¹⁴

Sekundarni RF lahko spremlja tudi:¹²⁻¹⁴

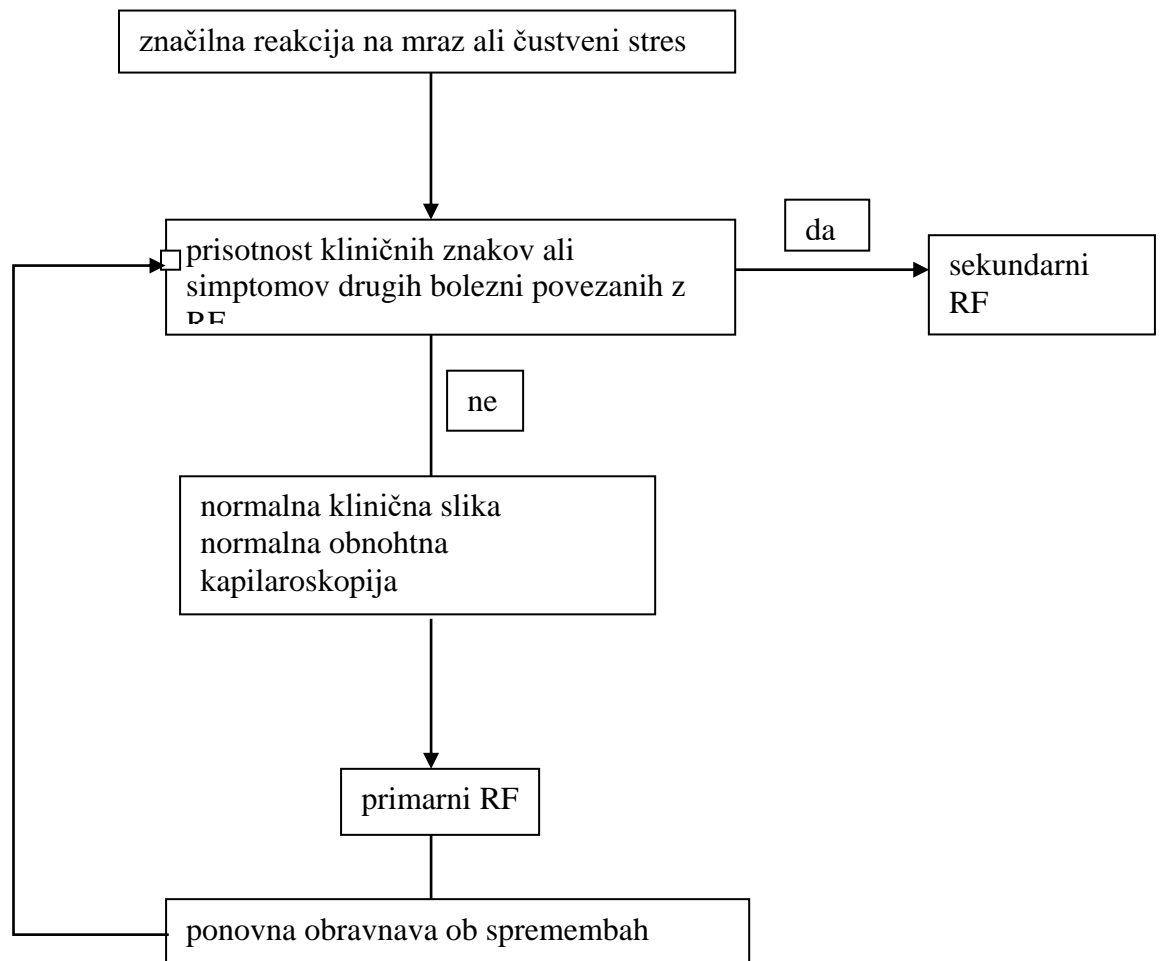
- periferne arterijske obtočne motnje (spremembe zaradi ateroskleroze, embolije, trombangiitisa obliterans, vaskulitisa, sindrom torakalnega izhoda),
- vibracijsko bolezen in druge poškodbe (omrzline, sindrom obtolčenega hipotenarja),
- učinke nekaterih zdravil (bleomicina, amfetaminov, zaviralcev receptorjev
- beta, klonidina, ergotamina, interferona alfa, metizergida, vinblastina, narkotikov, estrogena),
- izpostavljenost vinilkloridom, kokainu, nikotinu,
- krvne bolezni (bolezen hladnih aglutininov, krioglobulinemijo, kriofibrinogenemijo, paraproteinemijo, policitemijo),
- lymsko boreliozo,
- sindrom POEMS,
- nekatera psihična stanja (anoreksijo nervozo, shizofrenijo),
- nevrološke okvare (sindrom zapestnega prehoda),
- nekatere vrste raka,
- hipotiroidizem.

Objektivna diagnostika, s katero ocenjujemo pretoke po prizadetih žilah, ni nujna ob jasni anamnezi. Priljubljeno opravljanje teh preiskav po provokaciji s hladno kopeljo pa je nepotrebno, nezanesljivo in za bolnika neprijetno.¹²

Zdravljenje primarnega RF je namenjeno predvsem olajšanju stanja.¹²⁻¹⁴ Važna je zaščita pred mrazom, zmanjšanje čustvenih napetosti in zaskrbljenosti je lahko učinkovito. Pomembna je opustitev kajenja in opustitev simpatikomimetičnih zdravil. Uporaba zdravil, običajno kalcijevih antagonistov, je smiselna, ko splošni ukrepi ne zadoščajo.¹²⁻¹⁴

Zdravljenje sekundarnega RF je predvsem zdravljenje bolezni, ki ga povzročajo, kar presega namen tega prispevka.

V angioloških ambulantah KOŽB obravnavamo bolnike s sumom na RF, ki so napoteni pod hitro ali redno. Bolniki z nekrozami na prstih in sumom na vaskulitis potrebujejo pregled v urgentni revmatološki ambulanti.



Slika 2. Diagnostični algoritem pri sumu na Raynaudov fenomen.¹²

Napotitev bolnikov z vazospastičnimi motnjami ali Raynaudovim fenomenom v angiološko ambulanto

Stopnja nujnosti 2 - HITRO (pregled v 3 mesecih):

Pregled opravimo v angiološki ambulanti. Pregled je indiciran pri:

- vazospastičnih motnjah (Raynaudovem fenomenu) s trofičnimi spremembami kože ali zaceljenimi devitalizacijami.

Opomba: Bolniki z nekrozami na prstih in sumom na vaskulitis spadajo v urgentno revmatološko ambulanto.

Stopnja nujnosti 3 - REDNO (pregled v 6 mesecih):

Pregled opravimo v angiološki ambulanti. Pregled je indiciran pri:

- vazospastičnih motnjah (Raynaudovem fenomenu) brez trofičnih sprememb kože.

V angioloških ambulantah KO z žilne bolezni UKCL ne obravnamo naslednjih bolezenskih stanj oziroma ne opravljamo naslednjih zdravstvenih storitev:

- pregledi bolnikov s kroničnim venskim popuščanjem oz. Varicami. Indiciran je pregled pri dermatologu/flebologu.
- pregledi bolnikov z limfedemom. Indiciran je pregled pri dermatologu/flebologu.
- pregledi bolnikov z asimptomatsko PAB. Indicirano je vodenje pri družinskem zdravniku.
- pregledi bolnikov s sumom na vaskulitis. Indiciran je pregled pri revmatologu.
- UZ ven pri kroničnem otekanju uda. Indiciran je pregled pri dermatologu flebologu ali v zunanji UZ-ambulanti.
- UZ ven pred operacijo ali endovensko ablacijo krčnih žil. Indiciran je pregled v ustanovi, kjer bo izveden poseg ali v zunanji UZ-ambulanti.
- UZ vratnih arterij za bolnike, ki niso bili poprej pregledani v angiološki ambulanti. Indiciran je pregled pri vaskularnem nevrologu ali v zunanji UZ-ambulanti.

LITERATURA

1. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007; 33: S1–S75.
2. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal.* 2018; 39: 763–816.
3. Blinc A, Kozak M, Šabovič M, Boc V, Poredoš Š, Flis V et al. Priporočila za odkrivanje in zdravljenje periferne arterijske bolezni (Recommendations for the detection and treatment of peripheral arterial disease). *Zdrav Vestn.* 2017; 86: 156–72.
4. Wanhainen A, Verzini F, Van Herzele I, Allaire E, Bown M, Cohnert T, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019; 57: 8–93. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.09.020
5. Dalman RL, Mell M. Overview of abdominal aortic aneurysm. UpToDate. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-abdominal-aortic-aneurysm> (dostopljeno 23. 9. 2020)
6. Burke CR. Clinical manifestations and diagnosis of thoracic aortic aneurysm. UpToDate. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-thoracic-aortic-aneurysm> (dostopljeno 23. 9. 2020)
7. Black JH, Manning WJ. Clinical features and diagnosis of acute aortic dissection. UpToDate. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-acute-aortic-dissection> (dostopljeno 23. 9. 2020)
8. Parkinson F, Ferguson S, Lewis P, Williams IM, Twine CP, South East Wales Vascular Network. Rupture rates of untreated large abdominal aortic aneurysms in patients unfit for elective repair. *J Vasc Surg.* 2015; 61: 1606–12.
9. Kozak M, Polanec B, Gasparini M, Krevel B, Ključevšek T, Flis V, et al. Smernice za obravnavo bolnikov z anevrizmo trebušne aorte (Guidelines for the management of patients with abdominal aortic aneurysm). *Zdrav Vestn.* 2015; 84: 583–90.
10. Štalc M, Blinc A, Kozak M, Kuhelj D, Ključevšek T, Štajer D, et al. Priporočila za odkrivanje in zdravljenje bolezni prsne aorte (Recommendations for the diagnosis and treatment of thoracic aorta diseases). *Zdrav Vestn.* 2016; 85: 612–23.
11. Kozak M, Štalc M, Tratar G, Ježovnik MK, Šabovič M, Mavri A, et al. Slovenska priporočila za odkrivanje in zdravljenje venske tromboze (Slovenian recommendations for the detection and treatment of venous thrombosis). *Zdrav Vestn.* 2016; 85: 443–57.
12. Poklukar J, Plešivčnik Novljan M, Mulej M, Hočevnar A, Prešeren Štrukelj M, Kozak M. Priporočila za odkrivanje in zdravljenje vazospastičnih motenj - Raynaudovega fenomena (Slovenian recommendations for detection and treatment of vasospastic disorders – Raynaud's phenomenon). *Zdrav Vestn.* 2017; 86: 553–61.
13. Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 2002; 347: 1001–8.
14. Wigley FM. Clinical manifestation and diagnosis of Raynaud's phenomenon. UpToDate. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-raynaud-phenomenon> (dostopljeno 27. 9. 2020)

Oglasi

ČE BI IZBIRALI ZASE, ALI BI IZBRALI OBOJE, UČINKOVITOST IN VARNOST?

Eliquis®
apiksaban



Izberite učinkovitost in varnost z zdravilom ELIQUIS

Začnite in nadaljujte z zdravilom ELIQUIS tako za zdravljenje kot za preprečevanje ponovne GVT/PE.¹

- Eno peroralno zdravilo s hitrim začetkom delovanja in brez potrebe po začetnih injekcijah NMH.¹
- **Stalna učinkovitost z ugodnim profilom krvavitev** ne glede na opazovani dogodek krvavitev.^{2,3}

Zdravljenje GVT/PE: zdravilo ELIQUIS je **superiorno zmanjšalo** tveganje za **večje krvavitve** in bilo **enako učinkovito** kot enoksaparin/varfarin.²

Preprečevanje ponovne GVT/PE: zdravilo ELIQUIS je pokazalo **primerljiv delež večjih krvavitev** in **superiorno učinkovitost** v primerjavi s placebom.³

GVT = globoka venska tromboza, PE = pljučna embolija, NMH = nizkomolekularni heparin.

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Eliquis 2,5 mg in 5 mg filmsko obložene tablete

Sestava in oblika zdravila: ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg oziroma 5 mg apiksabana. **Indikacije:** preprečevanje venskih trombotičnih dogodkov (VTE) pri odraslih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena – samo 2,5 mg jakost. Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (NVAf) in enim ali več dejavniki tveganja: prehodna možganska kap ali prehodna možganska ishemija (TIA), starost ≥ 75 let, hipertenzija, sladkorna bolezen, simptomatsko srčno popuščanje (razred \geq II po NYHA). Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje ponovne GVT in PE pri odraslih. **Odmernjevanje in način uporabe:** **Preprečevanje VTE: načrtovana kirurška zamenjava kolka ali kolena (VTEp):** priporočeni odmerek je 2,5 mg peroralno dvakrat na dan, bolnik mora začetni odmerek vzeti od 12 do 24 ur po operaciji; zdravljenje naj traja od 32 do 38 dni (kolka) ali od 10 do 14 dni (koleno). **Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z NVAf:** priporočeni odmerek je 5 mg peroralno dvakrat na dan. Zmanjšanje odmerka: 2,5 mg dvakrat na dan pri bolnikih z NVAf in najmanj dvema od naslednjih značilnosti: starost ≥ 80 let, telesna masa ≤ 60 kg ali serumska koncentracija kreatinina $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromol/l). Zdravljenje je treba nadaljevati dolgo časa. **Zdravljenje GVT, zdravljenje PE ter preprečevanje ponovne GVT in PE (VTEt):** priporočeni odmerek za zdravljenje akutne GVT in zdravljenje PE je 10 mg peroralno dvakrat na dan prvih 7 dni, čemur sledi 5 mg peroralno dvakrat na dan (kratkočasno zdravljenje (najmanj 3 mesece) mora temeljiti na prehodnih dejavnih tveganja (npr. nedavni kirurški poseg, poškodba, imobilizacija). Priporočeni odmerek za preprečevanje ponovne GVT in PE je 2,5 mg peroralno dvakrat na dan. Če je indicirano preprečevanje ponovne GVT in PE, je treba po koncu 6-mesečnega zdravljenja z apiksabanom 5 mg dvakrat na dan ali drugim antikoagulantom uvesti odmerek 2,5 mg dvakrat na dan. Trajanje zdravljenja se določi individualno po skrbni oceni koristi zdravljenja glede na tveganje za krvavitev. **Pozabljeni odmerek:** bolnik mora vzeti odmerek takoj, ko se spomni, nato pa nadaljevati z jemanjem zdravila dvakrat na dan, kot pred tem. **Zamenjava zdravila:** prehod s parenteralnega zdravljenja z antikoagulantni na zdravljenje z Eliquisom (in obratno) je mogoče ob naslednjem predvidenem odmerku. Teh zdravil se ne sme jemati sočasno. **Prehod z zdravljenja z antagonistom vitamina K (AVK) na Eliquis:** z dajanjem varfarina oz. drugega AVK je treba prenehati in začeti z uporabo Eliquisa, ko je vrednost mednarodno umerjenega razmerja (INR) < 2 . **Prehod z Eliquisa na zdravljenje z AVK:** z dajanjem Eliquisa je treba nadaljevati še najmanj 2 dneva po začetku zdravljenja z AVK; po 2 dneh sočasne uporabe je treba določiti vrednost INR pred naslednjim predvidenim odmerkom Eliquisa; s sočasno uporabo je treba nadaljevati, dokler ni vrednost INR ≥ 2 . **Starjši bolniki:** prilagajanje odmerka ni potrebno. NVAf - prilagajanje odmerka ni potrebno, razen če so izpolnjena merila za zmanjšanje odmerka. **Okvara ledvic:** pri blagi ali zmerni okvari ledvic veljajo naslednja priporočila: pri VTEp, zdravljenju GVT, zdravljenju PE ter preprečevanju ponovne GVT in PE (VTEt) prilagajanje odmerka ni potrebno; pri preprečevanju možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z NVAf morajo bolniki prejeti manjši odmerek, tj. 2,5 mg dvakrat na dan; pri bolnikih z očistkom kreatinina < 15 ml/min ali pri bolnikih na dializi kliničnih izkušenj ni, zato uporaba ni priporočljiva. **Okvara jeter:** glejte kontraindikacije, spodaj. Pri hudi okvari jeter uporaba ni priporočljiva. Pri blagi ali zmerni okvari jeter ga je treba uporabljati previdno; odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s povečanimi vrednostmi jetrnih encimov ALT/AST > 2 -kratne zgornje meje normale ali vrednostmi skupnega bilirubina $\geq 1,5$ -kratne zgornje meje normale je treba zdravlilo uporabljati previdno, pred začetkom uporabe pa preveriti delovanje jeter. **Bolniki, pri katerih se izvaja kardioverzija:** zdravljenje lahko uvedemo ali nadaljujemo pri bolnikih z NVAf, ki bi lahko potrebovali kardioverzijo. Pri bolnikih, prehodno nezdravljenih z antikoagulantni, je treba pred kardioverzijo razmisliti o izključitvi stroka v levem atriju z uporabo pristopa na podlagi slikovne diagnostike (npr. TEE ali CT), skladno z uveljavljenimi medicinskimi smernicami. Bolnikom, ki se bodo začeli zdraviti z apiksabanom, je treba za zagotovitev ustrezne antikoagulacije pred kardioverzijo dati 5 mg dvakrat na dan vsaj 2,5 dneva (5 enkratnih odmerkov). Če bolnik izpolnjuje merila za zmanjšanje odmerka, je treba režim odmerjanja zmanjšati na 2,5 mg apiksabana, ki ga dajemo dvakrat na dan vsaj 2,5 dneva (5 enkratnih odmerkov). Če je kardioverzija potrebna, preden je mogoče dati 5 odmerkov apiksabana, ki ga uporabiti 10 mg polnini odmerek, čemur sledi 5 mg dvakrat na dan (5 mg polnini odmerki, čemur sledi 2,5 mg na dan pri bolnikih z izpolnjenimi merili za zmanjšanje odmerka). Polnini odmerki je treba dati vsaj 2 uri pred kardioverzijo. Pri vseh bolnikih, pri katerih se izvaja kardioverzija, je treba pred kardioverzijo potrditi, da je bolnik jemal apiksaban, kot so mu ga predpisali. **Bolniki z NVAf in akutnim koronarnim sindromom in/ali perktanim koronarnim posegom:** izkušnje z zdravljenjem so omejene. **Pediatrična populacija:** varnost in učinkovitost nista bili dokazani, podatki ni na voljo. **Način uporabe:** bolnik naj tableto pogoltno skupaj z vodo, s hrano ali brez nje. Bolnikom, ki niso zmorni pogoltniti celih tablet, lahko na voljo – za podrobne informacije glejate poglavje PGZ. **Kontraindikacije:** preobčutljivost na apiksaban ali katerokoli pomožno snov. Aktivna, klinično pomembna krvavitev. Bolezen jeter, povezana z motnjami strjevanja krvi in klinično pomembnim tveganjem za krvavitev. Lezija ali bolezensko tveganje, če le-ta predstavlja pomemben dejavnik tveganja za večje krvavitve (npr. razjede v prebavilih, maligne neoplazme itd.). Sočasno zdravljenje s katerimkoli drugim antikoagulantom (razen v posebnih primerih, ko gre za menjavo antikoagulantnega zdravilja, kadar se nefrakcionirani heparin daje v odmerkih, ki so potrebni za vzdrževanje prehodnosti centralnega venskega ali arterijskega katetra, ali kadar se nefrakcionirani heparin daje med katetskro oblačilo za atrijsko fibrilacijo). **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Tveganje za krvavitve:** bolnika je treba skrbno spremljati glede pojava znakov krvavitev; posebna previdnost je potrebna pri stanjih, ki jih spremlja večje tveganje za krvavitve. V primeru pojava hude krvavitve je treba zdravljenje prekiniti.

Na voljo je učinkovina, ki deluje reverzibilno na zaviralno delovanje apiksabana na faktor Xa. **Interakcije z drugimi zdravili, ki vplivajo na hemostazo:** sočasno zdravljenje s katerimkoli drugim antikoagulantom je kontraindicirano. Sočasna uporaba skupaj z zaviralci agregacije trombocitov poveča tveganje za krvavitve. Po kirurškem posegu sočasna uporaba drugih zaviralcev agregacije trombocitov ni priporočljiva. **Bolniki s protetičnimi srčnimi zaklopkami:** varnosti in učinkovitosti niso raziskovali, uporaba ni priporočljiva. **Bolniki z antifosfolipidnim sindromom:** Uporaba peroralnih antikoagulantov z neposrednim delovanjem, vključno z apiksabanom, pri bolnikih z anamnezo tromboze in diagnozo antifosfolipidnega sindroma ni priporočljiva. Zlasti pri trojno pozitivnih bolnikih je zdravljenje v primerjavi z zdravljenjem z AVK lahko povezano s povečano pogostostjo ponavljajočih se trombotičnih dogodkov. **Kirurški posegi in invazivni postopki:** z uporabo je treba prenehati najmanj 48 ur pred načrtovano operacijo ali invazivnimi postopki, pri katerih je prisotno zmerno ali veliko tveganje za krvavitve, oziroma 24 ur prej, če je prisotno majhno tveganje. Če posega ni mogoče odložiti, je potrebna ustrezna previdnost, ob upoštevanju povečanega tveganja za krvavitve. Po posegu je treba zdravljenje z apiksabanom čim prej ponovno začeti, pod pogojem, da klinična situacija to dovoljuje in da je bila vzpostavljena zadostna hemostaza. **Začasna prekinitev zdravljenja:** ob prekinitvi uporabe antikoagulantov zaradi akutne krvavitve, načrtovane operacije ali invazivnih postopkov, so bolniki izpostavljeni povečanemu tveganju za trombozo; prekinitvam zdravljenja se je treba izogibati, če pa je antikoagulantno zdravljenje treba začasno prekiniti, je treba z zdravljenjem čim prej ponovno začeti. **Spinalna/epiduralna anestezija ali punkcija:** obstaja tveganje za pojav epiduralnega ali spinalnega hematoma, ki lahko povzroči dolgotrajno ali trajno paralizno. **Hemodinamsko nestabilni bolniki s PE ali bolniki, ki potrebujejo trombolizo ali pljučno embolektomijo:** apiksaban ni priporočljiv kot alternativa nefrakcioniranemu heparinu. **Bolniki z aktivnim rakom:** varnost in učinkovitost apiksabana pri zdravljenju GVT, zdravljenju PE in preprečevanju ponovne GVT ter PE pri bolnikih z aktivnim rakom nista bili dokazani. **Starjši bolniki:** večja starost lahko poveča tveganje za krvavitve. Pri sočasnem jemanju skupaj z acetilsalicilno kislino je potrebna previdnost. **Telesna masa:** majhna telesna masa (< 60 kg) lahko poveča tveganje za krvavitve. **Kirurški poseg pri žilni koliki:** uporaba ni priporočljiva. **Laboratorijski parametri:** apiksaban vpliva na vrednosti testov strjevanja krvi. **Pomožne snovi:** vsebuje laktozo; bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **Mesebno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** **Zaviralci CYP3A4 in P-gp:** pri bolnikih, ki se sočasno sistemsko zdravijo z zdravili, ki so močni zaviralci obeh (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, ritonavir), uporaba apiksabana ni priporočljiva. **Induktorski CYP3A4 in P-gp:** pri sočasni uporabi močnih induktorjev obeh (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, šentjanževka) odmerka apiksabana ni treba prilagajati, vendar pa je treba apiksaban za VTEp, preprečevanje možganske kapi ter sistemske embolije pri bolnikih z NVAf in preprečevanje ponovne GVT ter PE uporabljati previdno. Uporaba apiksabana ni priporočljiva za zdravljenje GVT in PE pri bolnikih, ki prejemajo sočasno sistemsko zdravljenje z močnimi induktori tako CYP3A4 kot P-gp, saj je lahko učinkovitost poslabšana. **Antikoagulantni zaviralci agregacije trombocitov, selektivni zaviralci priprave serotonina (SSRI)/zaviralci priprave serotonina in noradrenalina (SNRI) in NSAD:** pri sočasni uporabi z SSRI/SNRI, NSAD, acetilsalicilno kislino in/ali zaviralci P2Y12 je potrebna previdnost, saj ta zdravila običajno povečajo tveganje za krvavitve. **Zaviralci agregacije trombocitov in trombotične učinkovine povečajo tveganje za krvavitve,** zato sočasna uporaba teh zdravil z apiksabanom ni priporočljiva. **Aktivno odlijte:** dajanje aktivnega odlijca zmanjšuje izpostavljenost apiksabanu. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi apiksabana bolje izogibati. **Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/neuevobdo zdravljenja z apiksabanom,** pri čemer je treba pretehtati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater. Pri študijah na živalih vpliva na plodnost niso ugotovili. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. **Neželeni učinki:** pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) neželeni učinki so pri VTEp anemija, krvavitve, hematomi, navzea in kontuzije; pri NVAf anemija, očesne krvavitve (vključno s krvavitvami v očesni veznici), krvavitve, hematomi, hipotenzija (vključno s hipotenzijo med posegi), epistaksa, navzea, krvavitve v prebavilih, krvavitve v rektumu, krvavitve iz dlesni, povečanje vrednosti gama-glutamilttransferaze, hematurija in kontuzije; pri VTEt pa anemija, trombotičnost, krvavitve, hematomi, epistaksa, navzea, krvavitve v prebavilih, krvavitve v uših, krvavitve v rektumu, krvavitve iz dlesni, povečanje vrednosti gama-glutamilttransferaze in alanin-aminotransferaze, kožni izpuščaji, hematurija, nenormalne vaginalne krvavitve, urgenitalne krvavitve in kontuzije. Uporaba apiksabana je lahko povezana z večjim tveganjem za pojav prikriti ali manifestne krvavitve iz kateregakoli tkiva ali organa. Posledično se lahko razvije posthemoragična anemija. **Način in režim izdaje:** Rp - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EIC, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irska. **Datum zadnje revizije besedila:** 11.01.2021.

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

Literatura:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Eliquis, 11. 1. 2021.
2. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. The New England Journal of Medicine. 2013; 369: 799-808.
3. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. The New England Journal of Medicine. 2013; 368: 699-708.



Pfizer Luxembourg SARL, GRAND DUCHY OF LUXEMBOURG, 51, Avenue J.F. Kennedy, L – 1855,
Pfizer, podružnica Ljubljana, Letališka cesta 29a, 1000 Ljubljana

PP-ELI-EEP-0388
Datum priprave: marec 2021
"Samo za strokovno javnost"

Za nemoten pretok krvi.

Fragmin®

(dalteparin)

- ZDRAVLJENJE AKUTNE GLOBOKE VENSKE TROMBOZE IN PLJUČNE EMBOLIJE
- NESTABILNA BOLEZEN KORONARNIH ARTERIJ (NESTABILNA ANGINA PEKTORIS IN MIOKARDNI INFARKT BREZ ZOBCA Q V EKG-JU)
- PODALJŠANO ZDRAVLJENJE SIMPTOMATSKE VENSKE TROMBEMBOLE (PROKSIMALNA GLOBOKA VENSKA TROMBOZA IN/ALI PLJUČNA EMBOLIJA) IN DOLGOTRAJNO PREPREČEVANJE NJENE PONOVIŠTE PRI BOLNIKI Z RAKOM
- PREPREČEVANJE KOAGULACIJE V ZUNAJTELESNEM SISTEMU V ČASU HEMODIALIZE IN HEMOFILTRACIJE PRI BOLNIKI Z AKUTNO ODPOVEDJO LEDVIC ALI KRONIČNO LEDVIČNO INSUFICIENCO
- PREPREČEVANJE VENSKIH TROMBEMBOLE OB KIRURŠKIH POSEGIH IN DALJŠA PROTITROMBOTIČNA ZAŠČITA V PRIMERU ORTOPEDSKEGA KIRURŠKEGA POSEGA ZA VSTAVITEV ENDOPROTEZE KOLKA
- TROMBOPROFILAKSA PRI BOLNIKI Z OMEJENO MOBILNOSTJO ZARADI AKUTNIH BOLEZENSKIH STANJ

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

FRAGMIN 2.500 i.e./0,2 ml, 5.000 i.e./0,2 ml, 7.500 i.e./0,3 ml, 10.000 i.e./ml, 10.000 i.e./0,4 ml, 12.500 i.e./0,5 ml, 15.000 i.e./0,6 ml, 18.000 i.e./0,72 ml raztopina za injiciranje

Sestava in oblika zdravila: Natrijev dalteparinat, raztopina za injiciranje, napolnjene injekcijske brizge po 2.500 i.e./0,2 ml, 5.000 i.e./0,2 ml, 7.500 i.e./0,3 ml, 10.000 i.e./0,4 ml, 12.500 i.e./0,5 ml, 15.000 i.e./0,6 ml, 18.000 i.e./0,72 ml, ter ampula po 10.000 i.e./ml natrijevega dalteparinata. Jakost zdravila je podana v mednarodnih enotah anti-Xa (i.e.). **Indikacije:** Zdravljenje akutne globoke venske tromboze in pljučne embolije, nestabilna bolezen koronarnih arterij (nestabilna angina pektoris in miokardni infarkt brez zobca Q v EKG-ju), podaljšano zdravljenje simptomatske venske tromboze [VTE] in dolgotrajno preprečevanje njene ponovitve pri bolnikih z rakom, preprečevanje koagulacije v zunajtelesnem sistemu v času hemodialize in hemofiltracije pri bolnikih z akutno odpovedjo ledvic ali kronično ledvično insuficienco, preprečevanje venskih tromboz ob kirurških posegih in daljša protitrombotična zaščita v primeru ortopedskega kirurškega posega za vstavitve endoproteze kolka, tromboprolifaksa pri bolnikih z omejeno mobilnostjo zaradi akutnih bolezenskih stanj. **Odmerjanje in način uporabe:** Hemodializa in hemofiltracija (glede na obstoj povečanega tveganja za krvavitve): ena i.v. bolusna injekcija s 5.000 i.e. ali i.v. bolusna injekcija 30-40 i.e./kg, potem pa i.v. infuzija 10-15 i.e./kg telesne mase/uro; ali i.v. bolusna injekcija 5-10 i.e./kg telesne mase, potem pa i.v. infuzija 4-5 i.e./kg telesne mase/uro. **Preprečevanje VTE ob kirurških posegih (glede na velikost tveganja):** na dan posega, 1-2 uri pred operacijo, 2.500 i.e. s.c., potem pa 2.500 i.e. s.c. vsako jutro, ali 5.000 i.e. s.c. na večer pred posegom in 5.000 i.e. s.c. vsak naslednji večer, dokler bolnik ni popolnoma pokreten, običajno 5-7 dni ali dlje. Lahko damo tudi 2.500 i.e. s.c. 1-2 uri pred posegom in 2.500 i.e. 8-12 ur kasneje. Potem vsako jutro damo 5.000 i.e. **Načrtovane operacije kolka:** 5.000 i.e. s.c. na večer pred posegom in 5.000 i.e. s.c. 4-8 ur po posegu. Lahko tudi 2.500 i.e. s.c. 1-2 uri pred posegom in 2.500 i.e. 4-8 ur kasneje. Možen je tudi pooperativni začetek: 2.500 i.e. s.c. 4-8 ur po posegu. V pooperacijskem obdobju 5.000 i.e. na dan, dokler bolnik ni popolnoma pokreten, najbolje najmanj 5 tednov po operaciji. Pri uporabi epiduralne ali spinalne/subarahnoidne anestezije se ga ne sme dati 1-2 uri pred operacijo, ampak mora v teh primerih med zadnjim odmerkom Fragmina in med aplikacijo anestezije miniti 12 ur. Prav tako mora miniti 12 ur med zadnjim odmerkom Fragmina in odstranitvijo epiduralnega katetra. **Zdravljenje akutne venske tromboze in pljučne embolije:** 200 i.e./kg telesne mase s.c., enkrat na dan (enkratni dnevni odmerek ne sme presežati 18.000 i.e.) ali 100 i.e./kg telesne mase s.c., dvakrat na dan. **Nestabilna bolezen koronarnih arterij:** 120 i.e./kg telesne mase s.c., dvakrat na dan. Največji odmerek je 10.000 i.e. vsakih 12 ur. Zdravljenje naj traja najmanj 6 dni. Lahko se nadaljuje s stalnim odmerkom 5.000 i.e. dvakrat na dan ali 7.500 i.e. dvakrat na dan. Celotno zdravljenje naj ne bi bilo daljše od 45 dni. **Tromboprolifaksa pri bolnikih z omejeno mobilnostjo:** 5.000 i.e. subkutano enkrat na dan, na splošno 12-14 dni, pri bolnikih z dolgotrajno omejeno mobilnostjo pa tudi dlje. **Zdravljenje simptomatske VTE in preprečevanje njene ponovitve pri bolnikih z rakom:** 1. mesec apliciramo 200 i.e./kg telesne mase s.c. enkrat na dan. Celotni dnevni odmerek ne sme preseči 18.000 i.e. na dan. Od 2. do 6. meseca apliciramo približno 150 i.e./kg telesne mase s.c. enkrat na dan. Uporabo Fragmina za to indikacijo so preverjali le za zdravljenje v trajanju 6 mesecev. **Prilagoditev odmerka:** S kemoterapijo povzročena trombocitopenija: št. trombocitov: < 50.000/ μ l = uporabo prekiniti; 50.000-100.000/ μ l = zmanjšati odmerek; \geq 100.000/ μ l = znova uvesti polni odmerek. V primeru pomembne ledvične odpovedi je treba odmerek prilagoditi. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost natrijevega dalteparinata pri otrocih nista bili dokazani. Razmisлити je treba o merjenju največjih koncentracij anti-Xa približno 4 ure po odmerku; skrbno spremljanje ravni anti-Xa je potrebno pri novorojenčkih. Po uvedbi zdravljenja je treba bolnike skrbno spremljati glede zapletov v zvezi s krvavitvami. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na kličnino, druge nizkomolekularne heparine in/ali heparin ali katerokoli pomožno snov, akutna gastroduodenalna razjeda, možganska krvavitev, druge aktivne krvavitve, hude motnje strjevanja krvi, akutni ali subakutni septični endokarditis, poškodbe in operacije ČŽS, oči in ušes; epiduralna anestezija ali spinalna punkcija sta kontraindicirani, če se dalteparin sočasno daje v velikih odmerkih. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Previdnost je potrebna pri trombocitopeniji in motnjah trombocitov (priporočeno je določanje števila trombocitov pred in med zdravljenjem; posebna previdnost je potrebna pri hitro nastajajoči trombocitopeniji in pri hudi trombocitopeniji < 100.000/ μ l), hudi jetrni ali ledvični okvari, nenadzorovani hipertenziji, hipertenzivni ali diabetični retinopatiji; ter zdravljenju z velikimi odmerki dalteparina pri na novo operiranih bolnikih in pri drugih stanjih s sumom na povečano tveganje za krvavitve. Povečano tveganje za nastanek epiduralnih ali spinalnih hematovomov v primeru nevroaksialne anestezije (epiduralne/spinalne anestezije) ali spinalne punkcije; če je antikoagulacijsko zdravljenje uporabljeno sočasno z epiduralno/spinalno anestezijo, je treba redno spremljati pojav simptomov, ki kažejo na nevrološke okvare. Profilaktični odmerki Fragmina ne zadostujejo za preprečevanje tromboze na srčnih zaklopkah pri bolnikih s protetičnimi srčnimi zaklopkami; uporaba za ta namen ni priporočljiva. O spremljanju antikoagulacijskega učinka dalteparina je treba razmisliti pri posebnih populacijah (pediatrični bolniki, ledvična odpoved – še posebej bolniki na akutni hemodializi, zelo suhi ali bolezensko debeli bolniki, nosečnice ali bolniki s povečanim tveganjem za krvavitve ali retrombozo). Lahko povzročijo hiperkalemijo. Le zmerno podaljša aktivirani protrombinski čas. Ne sme se dajati intramuskularno; zaradi tveganja nastanka hematoma se je treba izogibati intramuskularni aplikaciji tudi drugih zdravil, če 24-urni odmerek dalteparina presega 5.000 i.e. Pri sočasnem trombolitičnem zdravljenju zaradi miokardnega infarkta ni treba prekiniti zdravljenja z dalteparinom, vendar pa je lahko povečana nevarnost za pojav krvavitve. Klinično izkušnje z zdravljenjem otrok so omejene. Starejši bolniki (še zlasti bolniki, stari 80 let in več) so lahko v okviru terapevtskih odmerkov izpostavljeni povečanemu tveganju za zaplete s krvavitvami, priporočeno je skrbno klinično spremljanje. Hude alergijske reakcije pri posameznikih s preobčutljivostjo na lateks (naravna guma). **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Antitrombotiki, NSAID, antagonisti receptorjev GP IIb/IIIa, antagonisti vitamina K, trombolitiki, dekstran, veliki odmerki acetasalilicne kisline, i.v. nitroglicerina, veliki odmerki penicilina, sulfonpirazon, probencid, etakrinska kislina, citostatiki, kinin, antihistaminiki, digitalis, tetraciklini, tobačni dim in askorbinska kislina. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Obsežna količina podatkov pri nosečnicah ne kaže malformacij ali fetoneonatalne toksičnosti. Lahko se uporablja med nosečnostjo, če je to klinično potrebno. Majhne količine natrijevega dalteparinata prehajajo v materino mleko; antikoagulacijski učinek pri dojenčkih je malo verjeten. Tveganja za dojenčke ni mogoče izključiti. Treba se je odločiti, ali nadaljevati/prekiniti dojenje ali nadaljevati/prekiniti zdravljenje s Fragminom. Glede na trenutne klinične podatke ni dokazov, da bi natrijev dalteparinat vplival na plodnost. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Nima vpliva. **Neželeni učinki:** Pogosti (\geq 1/100 do < 1/10): blaga trombocitopenija (tip I), ki je med zdravljenjem običajno reverzibilna; krvavitve; prehodno povečanje vrednosti transaminaz, podkožni hematomi na mestu injiciranja in bolečina na mestu injiciranja. **Pediatrična populacija:** Pričakuje se, da so pogostost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih enake kot pri odraslih. Varnost dolgotrajne uporabe dalteparina ni bila dokazana. **Način in režim izdajanja:** 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:** Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg. **Datum zadnje revizije besedila:** 02.10.2020 **Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.**

Literatura: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Fragmin, 2. 10. 2020.



Pfizer Luxembourg SARL, Grand Duchy of Luxembourg, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855
PFIZER, Podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti,
Ljubljana, Letališka cesta 29a, 1000 Ljubljana, SLOVENIJA

Živi polno življenje. Brez omejitev.



član skupine Sandoz



Candea 4 mg tablete, Candea 8 mg tablete, Candea 16 mg tablete, Candea 32 mg tablete

SESTAVA: Candea 4 mg tablete: Ena tableta vsebuje 4 mg cileksetilkandesartanata. **Pomožne snovi z znanim učinkom:** Ena tableta vsebuje 70,24 mg laktoze (v obliki monohidrata) in do 0,003 mg (0,0001 mmol) natrija. **Candea 8 mg tablete:** Ena tableta vsebuje 8 mg cileksetilkandesartanata. **Pomožne snovi z znanim učinkom:** Ena tableta vsebuje 66,09 mg laktoze (v obliki monohidrata) in do 0,003 mg (0,0001 mmol) natrija. **Candea 16 mg tablete:** Ena tableta vsebuje 16 mg cileksetilkandesartanata. **Pomožne snovi z znanim učinkom:** Ena tableta vsebuje 132,18 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 0,006 mg (0,0003 mmol) natrija. **Candea 32 mg tablete:** Ena tableta vsebuje 32 mg cileksetilkandesartanata. **Pomožne snovi z znanim učinkom:** Ena tableta vsebuje 264,35 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 0,012 mg (0,0005 mmol) natrija. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1 SmPC.

TERAPEVTSKE INDIKACIJE: Zdravilo Candea je indicirano za: zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih; zdravljenje hipertenzije pri otrocih in mladostnikih starih od 6 do < 18 let; zdravljenje odraslih bolnikov s srčnim popuščanjem in okvarjeno sistolično funkcijo levega prekata (iztsni delež levega prekata $\leq 40\%$), ki ne prenesejo zaviralcev angiotenzin-konvertaze (ACE), ali kot dodatek zdravljenju z zaviralcem ACE pri bolnikih, ki imajo, kljub optimalnemu zdravljenju, simptomatsko srčno popuščanje, če ne prenesejo antagonistov mineralokortikoidnih receptorjev (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.5 in 5.1 SmPC).

ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE: Odmernjanje pri hipertenziji: Priporočeni začetni odmerek in običajni vzdrževalni odmerek zdravila Candea je 8 mg enkrat na dan. Večina antihipertenzivnega učinka je dosežena v štirih tednih po začetku zdravljenja. V primeru, da krvni tlak po štirih tednih zdravljenja s tem odmerkom ni ustrežno urejen, se lahko odmerek poveča na 16 mg enkrat na dan oziroma na največ 32 mg enkrat na dan. Zdravljenje je treba prilagajati glede na doseženo znižanje krvnega tlaka. Zdravilo Candea se lahko uporablja skupaj z drugimi antihipertenzivnimi zdravili (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1 SmPC). Dokazano je, da ima dodajanje hidroklorotiazida aditiven antihipertenzivni učinek z različnimi odmerki zdravila Candea. **Starejši:** Pri starejših bolnikih prilagajanje začetnega odmerka ni potrebno. **Bolniki s hipovolemijo:** Pri bolnikih s tveganjem za pojav hipotenzije, kot so bolniki z verjetnostjo za hipovolemijo, se lahko uporabi začetni odmerek 4 mg (glejte poglavje 4.4 SmPC). **Zmanjšano delovanje ledvic:** Začetni odmerek pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic, vključno z bolniki na hemodializi, je 4 mg. Odmerek je treba prilagoditi glede na odziv. Izkušnje z uporabo zdravila pri bolnikih z zelo hudo ali končno odpovedjo delovanja ledvic ($G_{\text{creatinina}} < 15$ ml/min), so omejene. (glejte poglavje 4.4 SmPC). **Zmanjšano delovanje jeter:** Pri bolnikih z blago do zmerno zmanjšanim delovanjem jeter je priporočeni začetni odmerek 4 mg enkrat na dan. Odmerek je mogoče prilagoditi glede na odziv. Zdravilo Candea je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter in/ali holestazo (glejte poglavje 4.3 in 5.2 SmPC). **Temporilni bolniki:** Antihipertenzivni učinek cileksetilkandesartanata je manjši pri temporilnih bolnikih kot pri bolnikih drugih ras. Zato je pri temporilnih bolnikih pogosteje potrebno povečevanje odmerka zdravila Candea in sočasna uporaba drugih zdravil kot pri bolnikih drugih ras (glejte poglavje 5.1 SmPC). **Pediatrična populacija: Otroci in mladostniki, stari od 6 do manj kot 18 let:** Priporočeni začetni odmerek je 4 mg enkrat dnevno. **Za bolnike s telesno maso < 50 kg:** Pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni zadostno uravnan, se odmerek lahko poveča na največji odmerek 8 mg enkrat dnevno. **Za bolnike s telesno maso ≥ 50 kg:** Pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni zadostno uravnan, se odmerek lahko poveča na 8 mg enkrat dnevno in potem na 16 mg enkrat na dan, če je to potrebno (glejte poglavje 5.1 SmPC). Odmerek večji od 32 mg pri pediatrični skupini bolnikov niso bili preučevani. Večji del antihipertenzivnega učinka je dosežen v 4-ih tednih. Pri otrocih z verjetnostjo za hipovolemijo (npr. bolniki, ki se zdravijo z diuretiki, še posebej tisti, ki imajo okvarjeno delovanje ledvic), je treba zdravljenje z zdravilom Candea pričeti pod skrbnim zdravniškim nadzorom z uporabo odmerka, ki je manjši kot splošni začetni odmerek (glejte poglavje 4.4 SmPC). Kandesartan ni bil preučevan pri otrocih s hitrojo glomerularno filtracijo manj kot 30 ml/min/1,73 m² (glejte poglavje 4.4 SmPC). **Temporilna pediatrična populacija:** Antihipertenzivni učinek kandesartanata je manj izražen pri temporilnih bolnikih, kot pri bolnikih drugih ras (glejte poglavje 5.1 SmPC). Otroci stari manj kot 1 leto do manj kot 6 let: Varnost in učinkovitost pri otrocih starih od 1 do < 6 let ni bila ocenjena. Trenutno razpoložljivi podatki o tem so navedeni v poglavju 5.1 SmPC, vendar priporočila glede odmerjanja ni mogoče dati. Zdravilo Candea je kontraindicirano pri otrocih starih manj kot 1 leto (glejte poglavje 4.3 SmPC). **Odmernjanje pri srčnem popuščanju:** Običajen priporočeni začetni odmerek zdravila Candea je 4 mg enkrat na dan. Povečevanje odmerka do ciljnega odmerka 32 mg enkrat na dan (največji dovoljen odmerek) ali do največjega odmerka, ki ga bolniki še dobro prenašajo naj poteka tako, da se odmerek podvoji v časovnih presledkih, ki znašajo vsaj dva tedna (glejte poglavje 4.4 SmPC). Ocena stanja bolnikov s srčnim popuščanjem mora vedno zajemati oceno ledvične funkcije, vključno s spremljanjem vrednosti kreatinina in kalija v serumu. Zdravilo Candea se lahko uporablja skupaj z drugimi zdravili za srčno popuščanje, vključno z zaviralci ACE, antagonistmi adrenergičnih receptorjev beta, diuretiki in digitalisom ali kombinacijo teh zdravil. Zdravilo Candea se lahko uporablja hkrati z zaviralcem ACE pri bolnikih, ki imajo simptomatsko srčno popuščanje kljub optimalnemu standardnemu zdravljenju s srčnim popuščanjem, če ne prenesejo antagonistov mineralokortikoidnih receptorjev. Kombinacija zaviralca ACE, diuretika, ki varčuje s kalijem in zdravila Candea ni priporočljiva in pride v poštev le po natančni oceni možnih interakcij s temi zdravili. Sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem, dodatki kalija, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil (npr. heparina) lahko poveča koncentracijo kalija (npr. heparin, trimetoprim/sulfametoksazol), lahko povzroči povečanje koncentracije kalija v serumu pri bolnikih s hipertenzijo. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem lahko pride do hiperkalemije. Priporočljivo je redno spremljanje koncentracije kalija v serumu. **Splošno:** Pri bolnikih, pri katerih sta vaskularni tonus in delovanje ledvic odvisna predvsem od aktivnosti renin-angiotenzin-aldosterona sistema (npr. bolniki s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali osnovnim obolenjem ledvic, vključno s stenozo ledvične arterije), lahko zdravljenje z drugimi zdravili, ki prav tako vplivajo na ta sistem, povzroči akutno hipotenzijo, azotemijo, oligurijo ali, v redkih primerih, akutno ledvično odpoved. Možnost pojavnosti podobnih učinkov tudi pri AIRA ni izključena. **Nosečnost:** Ko je nosečnost ugotovljena, je treba z zdravljenjem z AIRA takoj prenehati in, če je primerno, začeti z zdravljenjem z drugimi primerimi zdravili. **Uporaba pri pediatričnih bolnikih, vključno z bolniki z okvaro ledvic:** Kandesartan ni bil preučevan pri otrocih s hitrojo glomerularno filtracijo manj kot 30 ml/min/1,73 m² (glejte poglavje 4.2 SmPC). **Posebna opozorila za pomožne snovi:** To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

MESEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ: Spojine, ki so jih preučevali v kliničnih farmakokinetičnih študijah vključujejo hidroklortiazid, varfarin, digoksin, peroralne kontraceptive (npr. etinilnestradol/levonorgestrel), glibenklamid, nifedipin in enalapril. Do zdaj niso ugotovili nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij s temi zdravili. Sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem, dodatki kalija, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil (npr. heparina) lahko poveča koncentracijo kalija (npr. heparin, trimetoprim/sulfametoksazol), lahko povzroči povečanje koncentracije kalija v serumu pri bolnikih s hipertenzijo. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem lahko pride do hiperkalemije. Priporočljivo je redno spremljanje koncentracije kalija v serumu. **Splošno:** Pri bolnikih, pri katerih sta vaskularni tonus in delovanje ledvic odvisna predvsem od aktivnosti renin-angiotenzin-aldosterona sistema (npr. bolniki s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali osnovnim obolenjem ledvic, vključno s stenozo ledvične arterije), lahko zdravljenje z drugimi zdravili, ki prav tako vplivajo na ta sistem, povzroči akutno hipotenzijo, azotemijo, oligurijo ali, v redkih primerih, akutno ledvično odpoved. Možnost pojavnosti podobnih učinkov tudi pri AIRA ni izključena. **Nosečnost:** Ko je nosečnost ugotovljena, je treba z zdravljenjem z AIRA takoj prenehati in, če je primerno, začeti z zdravljenjem z drugimi primerimi zdravili. **Uporaba pri pediatričnih bolnikih, vključno z bolniki z okvaro ledvic:** Kandesartan ni bil preučevan pri otrocih s hitrojo glomerularno filtracijo manj kot 30 ml/min/1,73 m² (glejte poglavje 4.2 SmPC). **Posebna opozorila za pomožne snovi:** To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

NEZELENI UČINKI: Pogosti: okužbe dihal, omotičnost/vrtoglavica, glavobol. Vrsta in izraženež neželjenih učinkov so pri otrocih podobni tistim pri odraslih, pogostnost vseh neželjenih učinkov pri otrocih in mladostnikih pa je večja. Zelo pogosti: glavobol, omotica in okužbe zgornjih dihal, kašelj, orofaringealna bolečina. Pogosti: izpuščaji, sinusna aritmija, nazofaringitis, preikcija. Drugi manj pogosti neželjeni učinki so navedeni v SmPC.

NAČIN IN REŽIM IZDAJE ZDRAVILA: Rp - Predispozicije in izdaja zdravila je le na recept.

OPREMA: Candea 4 mg, 8 mg, 16 mg in 32 mg: škatla z 28 tabletami.

IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM: Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija.

DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA: 11. 7. 2018.

Pred predispozicijam ali izdajanjem zdravila Candea, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC), ki je na voljo na www.lek.si/vademekum ali na povezavi:

PREBERITE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM: Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija.

DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA: 11. 7. 2018.

Pred predispozicijam ali izdajanjem zdravila Candea, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC), ki je na voljo na www.lek.si/vademekum ali na povezavi:

PREBERITE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM: Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija.

DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA: 11. 7. 2018.

Pred predispozicijam ali izdajanjem zdravila Candea, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC), ki je na voljo na www.lek.si/vademekum ali na povezavi:

PREBERITE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM: Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija.

DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA: 11. 7. 2018.

Pred predispozicijam ali izdajanjem zdravila Candea, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC), ki je na voljo na www.lek.si/vademekum ali na povezavi:

POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI: Zmanjšano delovanje ledvic: Kadar se zdravilo Candea uporablja pri hipertenzivnih bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic, je priporočljivo redno preverjanje koncentracije kalija in kreatinina v serumu. Ocena stanja bolnikov s srčnim popuščanjem, posebno pri starejših bolnikih (75 let ali več) in pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic, mora vključevati tudi redno kontrolo delovanja ledvic. **Sočasno zdravljenje z zaviralci ACE pri srčnem popuščanju:** Tveganje za neželene učinke, zlasti za hipotenzijo, hiperkalemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic), se lahko poveča, če je zdravilo Candea uporabljeno v kombinaciji z zaviralcem ACE. Trojna kombinacija zaviralca ACE, antagonist mineralokortikoidnih receptorjev in kandesartan ni priporočljiva. Uporaba te kombinacije mora potekati pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno. **Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):** Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkalemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva. Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista. **Hemodializa:** Med dializo je krvni tlak lahko še posebno občutljiv za blokado receptorjev AT1. Pri bolnikih na hemodializi je zato treba odmerek zdravila Candea previdno prilagajati, ob natančnem spremljanju krvnega tlaka. **Stenoza ledvične arterije:** Pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije edine ledvice lahko zdravila, ki vplivajo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, povzročijo povečanje koncentracije sečnine v krvi in kreatinina v serumu. **Hipotenzija:** Pri zdravljenju bolnikov s srčnim popuščanjem lahko pride do pojavnosti hipotenzije. Do hipotenzije lahko pride tudi pri hipertenzivnih bolnikih s hipovolemijo. Na začetku zdravljenja je potrebna previdnost, potrebno pa je tudi poskusiti odpraviti hipovolemijo. **Anestezija in kirurški poseg:** Pri bolnikih, ki se zdravijo z antagonistom angiotenzina II, lahko med anestezijo in kirurškim posegom pride do hipotenzije. **Stenoza aortne in mitralne zaklopke (obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija):** Kot pri drugih vazodilatatorjih je potrebna posebna previdnost. **Primarni hiperaldosteronizem:** Uporaba pri tej skupini bolnikov ni priporočljiva. **Hiperkalemija:** Sočasna uporaba skupaj z diuretiki, ki varčujejo s kalijem, dodatki kalija, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, ali z drugimi zdravili, ki lahko povečajo koncentracijo kalija (npr. heparin, trimetoprim/sulfametoksazol), lahko povzroči povečanje koncentracije kalija v serumu pri bolnikih s hipertenzijo. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem lahko pride do hiperkalemije. Priporočljivo je redno spremljanje koncentracije kalija v serumu. **Splošno:** Pri bolnikih, pri katerih sta vaskularni tonus in delovanje ledvic odvisna predvsem od aktivnosti renin-angiotenzin-aldosterona sistema (npr. bolniki s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali osnovnim obolenjem ledvic, vključno s stenozo ledvične arterije), lahko zdravljenje z drugimi zdravili, ki prav tako vplivajo na ta sistem, povzroči akutno hipotenzijo, azotemijo, oligurijo ali, v redkih primerih, akutno ledvično odpoved. Možnost pojavnosti podobnih učinkov tudi pri AIRA ni izključena. **Nosečnost:** Ko je nosečnost ugotovljena, je treba z zdravljenjem z AIRA takoj prenehati in, če je primerno, začeti z zdravljenjem z drugimi primerimi zdravili. **Uporaba pri pediatričnih bolnikih, vključno z bolniki z okvaro ledvic:** Kandesartan ni bil preučevan pri otrocih s hitrojo glomerularno filtracijo manj kot 30 ml/min/1,73 m² (glejte poglavje 4.2 SmPC). **Posebna opozorila za pomožne snovi:** To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

MESEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ: Spojine, ki so jih preučevali v kliničnih farmakokinetičnih študijah vključujejo hidroklortiazid, varfarin, digoksin, peroralne kontraceptive (npr. etinilnestradol/levonorgestrel), glibenklamid, nifedipin in enalapril. Do zdaj niso ugotovili nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij s temi zdravili. Sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem, dodatki kalija, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil (npr. heparina) lahko poveča koncentracijo kalija (npr. heparin, trimetoprim/sulfametoksazol), lahko povzroči povečanje koncentracije kalija v serumu pri bolnikih s hipertenzijo. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem lahko pride do hiperkalemije. Priporočljivo je redno spremljanje koncentracije kalija v serumu. **Splošno:** Pri bolnikih, pri katerih sta vaskularni tonus in delovanje ledvic odvisna predvsem od aktivnosti renin-angiotenzin-aldosterona sistema (npr. bolniki s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali osnovnim obolenjem ledvic, vključno s stenozo ledvične arterije), lahko zdravljenje z drugimi zdravili, ki prav tako vplivajo na ta sistem, povzroči akutno hipotenzijo, azotemijo, oligurijo ali, v redkih primerih, akutno ledvično odpoved. Možnost pojavnosti podobnih učinkov tudi pri AIRA ni izključena. **Nosečnost:** Ko je nosečnost ugotovljena, je treba z zdravljenjem z AIRA takoj prenehati in, če je primerno, začeti z zdravljenjem z drugimi primerimi zdravili. **Uporaba pri pediatričnih bolnikih, vključno z bolniki z okvaro ledvic:** Kandesartan ni bil preučevan pri otrocih s hitrojo glomerularno filtracijo manj kot 30 ml/min/1,73 m² (glejte poglavje 4.2 SmPC). **Posebna opozorila za pomožne snovi:** To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

NEZELENI UČINKI: Pogosti: okužbe dihal, omotičnost/vrtoglavica, glavobol. Vrsta in izraženež neželjenih učinkov so pri otrocih podobni tistim pri odraslih, pogostnost vseh neželjenih učinkov pri otrocih in mladostnikih pa je večja. Zelo pogosti: glavobol, omotica in okužbe zgornjih dihal, kašelj, orofaringealna bolečina. Pogosti: izpuščaji, sinusna aritmija, nazofaringitis, preikcija. Drugi manj pogosti neželjeni učinki so navedeni v SmPC.

NAČIN IN REŽIM IZDAJE ZDRAVILA: Rp - Predispozicije in izdaja zdravila je le na recept.

OPREMA: Candea 4 mg, 8 mg, 16 mg in 32 mg: škatla z 28 tabletami.

IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM: Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija.

DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA: 11. 7. 2018.

Pred predispozicijam ali izdajanjem zdravila Candea, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC), ki je na voljo na www.lek.si/vademekum ali na povezavi:

PREBERITE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM: Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija.

DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA: 11. 7. 2018.

Pred predispozicijam ali izdajanjem zdravila Candea, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC), ki je na voljo na www.lek.si/vademekum ali na povezavi:

PREBERITE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM: Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija.

DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA: 11. 7. 2018.

Pred predispozicijam ali izdajanjem zdravila Candea, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC), ki je na voljo na www.lek.si/vademekum ali na povezavi:

PREBERITE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM: Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija.

DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA: 11. 7. 2018.

Pred predispozicijam ali izdajanjem zdravila Candea, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC), ki je na voljo na www.lek.si/vademekum ali na povezavi:

PREBERITE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM: Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija.

DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA: 11. 7. 2018.

Pred predispozicijam ali izdajanjem zdravila Candea, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC), ki je na voljo na www.lek.si/vademekum ali na povezavi:





SORVITIMB[®]

filmsko obložene tablete

rosuvastatin in ezetimib

10 mg/10 mg

20 mg/10 mg

40 mg/10 mg

Obvladajte holesterol

Kombinirana tableta rosuvastatina in ezetimiba za še učinkovitejše doseganje ciljnih vrednosti holesterola LDL.

Sestava Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg, 20 mg ali 40 mg rosuvastatina in 10 mg ezetimiba. **Terapevtske indikacije** Primarna hiperholesterolemija/homozigotna družinska hiperholesterolemija Zdravilo je indicirano kot nadomestno zdravljenje, kot dodatek ob dieti in drugih oblikah nefarmakološkega zdravljenja, pri odraslih bolnikih s primarno hiperholesterolemijo (heterozigotno družinsko ali nedružinsko) ali homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, katerih stanje je ustrezno nadzorovano s sočasnim jemanjem dveh zdravil s posameznima učinkovinama v enakih odmerkih, kot ju vsebuje zdravilo s fiksno kombinacijo odmerkov rosuvastatina in ezetimiba. **Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov** Zdravilo je indicirano kot nadomestno zdravljenje pri odraslih bolnikih, katerih stanje je ustrezno nadzorovano s sočasnim jemanjem rosuvastatina in ezetimiba v enakih odmerkih, kot ju vsebuje zdravilo s fiksno kombinacijo odmerkov, vendar v obliki ločenih zdravil, za zmanjšanje tveganja za srčno-žilne dogodke pri bolnikih s koronarno boleznijo srca (Coronary Heart Disease, CHD) in anamnezo akutnega koronarnega sindroma (Acute Coronary Syndrome, ACS). **Odmerjanje in način uporabe** Odmerjanje Priporočeni odmerek je ena tableta na dan. Odmerek mora ustrezati odmerkomu posameznih učinkovin te kombinacije v času prehoda. Priporočeni začetni odmerek rosuvastatina pri bolnikih, starejših od 70 let, je 5 mg*. Bolnikom z blago ledvično ali jetno okvaro odmerka ni treba prilagoditi. Priporočeni začetni odmerek rosuvastatina pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro je 5 mg. Zdravljenje z zdravilom Sorvitimb ni priporočljivo pri bolnikih z zmerno ali hudo jetno okvaro. **Način uporabe** Bolniki lahko zdravilo jemljejo ob kateri koli uri, s hrano ali brez nje. Pri sočasnem jemanju z adsorbenti žolčnih kislin je treba zdravilo Sorvitimb vzeti vsaj 2 uri pred jemanjem ali najmanj 4 ure po jemanju teh zdravil. **Kontraindikacije** Preobčutljivost za učinkovini ali katero koli pomožno snov v zdravilu. Aktivna jetrna bolezen, tudi pri nepojasnjenih vztrajnih povečanih vrednostih transaminaz v serumu in pri vsakem povečanju vrednosti transaminaz v serumu nad trikratno zgornjo mejo normalnih vrednosti. Huda ledvična okvara. Miopatija. Zdravljenje s ciklosporinom. Nosečnost in dojenje. Ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcije. Zdravljenje z odmerkom 40 mg/10 mg je kontraindicirano pri bolnikih s predisponirajočimi dejavniki za miopatijo oz. rhabdomiolizo (zmerna ledvična okvara, hipotiroidizem, dedna mišična bolezenja v družinski anamnezi, toksični učinki na mišice pri uporabi drugih zaviralcev reduktaze HMG-CoA ali fibratov v anamnezi, zloraba alkohola, stanja, pri katerih se lahko poveča koncentracija zdravila v plazmi, bolniki azijskega rodu, sočasno jemanje fibratov). **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Pri bolnikih, ki se zdravijo z velikimi odmerki rosuvastatina, se lahko pojavi proteinurija. O učinkih na skeletne mišice so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z različnimi odmerki rosuvastatina. Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih s predisponirajočimi dejavniki za miopatijo oz. rhabdomiolizo. Če na osnovi mišičnih simptomov obstaja sum, da gre za miopatijo, ali če se miopatija potrdi z vrednostjo kreatin fosfokinaze nad desetkratno zgornjo mejo normalnih vrednosti, je treba zdravljenje takoj ukiniti. Zelo redko so poročali o imunsko posredovani nekrotizirajoči miopatiji med zdravljenjem ali po zdravljenju s statini. Sorvitimb je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki pijejo velike količine alkohola ali imajo v anamnezi jetno bolezen. Nekateri dokazi kažejo, da statini kot skupina zdravil povečajo koncentracijo glukoze v krvi in pri nekaterih bolnikih z velikim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni v prihodnosti povzročijo tako stopnjo hiperglikemije, da je pri njih potrebno enako formalno zdravljenje kot pri sladkorni bolezni. Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze in galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Kombinacije, ki so kontraindicirane Pri sočasnem jemanju rosuvastatina in ciklosporina je bila vrednost AUC rosuvastatina povprečno sedemkrat večja kot pri zdravih prostovoljcih. Kombinacije, ki niso priporočljive Gemfibrozil, fenofibrat, drugi fibrati in odmerki niacina, ki znižajo raven lipidov (v odmerkih po 1 g na dan ali več), pri sočasnem jemanju s statini povečajo verjetnost za miopatijo. Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo fenofibrat in ezetimib, se je treba zavedati možnega tveganja za žolčne kamne in bolezi žolčnika. Rosuvastatin je substrat določenih transportnih beljakovin. Sočasno jemanje zdravil, ki zavirajo katero od teh transportnih beljakovin, lahko povzroči povečanje plazemskih koncentracij rosuvastatina in s tem poveča tveganje za miopatijo. Pri sočasnem jemanju proteaznih zaviralcev ali regorafeniba se lahko zelo poveča izpostavljenost rosuvastatinu. Pri sočasnem jemanju fusidne kisline in statinov se lahko poveča tveganje za miopatijo, vključno z rhabdomiolizo. **Druge interakcije** Pri bolnikih, ki jemljejo antagoniste vitamina K, se priporoča spremljanje INR (mednarodno umerjeno razmerje protrombinskega časa). Možne so interakcije z eritromicinom in peroralnimi kontraceptivi. **Plodnost, nosečnost in dojenje** Jemanje zdravila med nosečnostjo in dojenjem je kontraindicirano. **Neželeni učinki** Pogosto se lahko pojavijo glavobol, omotica, zaprtje, slabost, bolečine v trebuhu, driska, napenjanje, bolečine v mišicah, astenija, sladkorna bolezen (ob prisotnosti dejavnikov tveganja) in povečane vrednosti jetrnih encimov. Ostali se pojavljajo občasno, redko ali zelo redko. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravili** Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija. **Način izdajanja zdravila** Samo na zdravniški recept. **Oprema** 30 filmsko obloženih tablet po 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg rosuvastatina in ezetimiba. **Datum zadnje revizije besedila** 18. 12. 2020.

* Filmsko obložene tablete Sorvitimb[®] 5 mg/10 mg v Sloveniji niso na voljo.

Samo za strokovno javnost. Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila je objavljen na www.krka.si.

Literatura

Povzetek glavnih značilnosti zdravila Sorvitimb

Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija, www.krka.si





Farmacevtska družba Viatris v Sloveniji trži zdravila Fraxiparine, Fraxiparine Forte in Arixtra.

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST!

Datum priprave gradiva: marec 2021

Mylan Healthcare d.o.o., Dolenjska c. 242c, 1000 Ljubljana

Mylan Healthcare, farmacevtsko podjetje d.o.o., Dolenjska cesta 242c, 1000 Ljubljana,

www.viatris.com/sl-si

FRA0432021

Zdravilo FORXIGA je PRVI IN EDINI zaviralec SGLT2, ki je odobren za zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja z zmanjšanim iztisnim deležem pri odraslih bolnikih¹⁻⁴

ZA ŽIVETI

Z ZMANJŠANJEM TVEGANJA ZA SRČNO-ŽILNO SMRT IN POSLABŠANJE SRČNEGA POPUŠČANJA⁵

Zdravilo Forxiga je razvrščeno na pozitivno listo P100, brez omejitev predpisovanja.⁶


forxiga
(dapagliflozin)

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Forxiga 5 mg, 10 mg filmsko obložene tablete.

Sestava: Ena tableta vsebuje 5 mg ali 10 mg dapagliflozina. **Farmacevtska oblika:** filmsko obložena tableta. **Indikacije:** Zdravilo Forxiga je indicirano pri odraslih, starih 18 let in več, za zdravljenje nezadostno urejene sladkorne bolezni tipa 2 kot dodatek dieti in telesni dejavnosti ali kot samostojno zdravljenje (monoterapija), če metformin zaradi intolerance ni primeren ali kot dodatek drugim zdravilom za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 ter sladkorne bolezni tipa 1 kot dodatek insulínu pri bolnikih z $ITM \geq 27 \text{ kg/m}^2$, če insulín ne zagotavlja ustrezne urejenosti glikemije kljub optimalnemu insulinskemu zdravljenju. Zdravilo Forxiga je indicirano pri odraslih za zdravljenje simptomatskega kroničnega srčnega popuščanja z zmanjšanim iztisnim deležem. **Odmerjanje in način uporabe:** Sladkorna bolezen tipa 2: Priporočeni odmerek je 10 mg dapagliflozina enkrat na dan. Kadar se dapagliflozin uporablja v kombinaciji z insulinom ali z zdravili, ki spodbujajo izločanje insulina, kot so sulfonilsečnine, je za zmanjšanje tveganja za pojav hipoglikemije treba razmisliti o manjšem odmerku insulina oziroma zdravila, ki spodbuja izločanje insulina. Sladkorna bolezen tipa 1: Zdravljenje z zdravilom Forxiga morajo uvesti in nadzorovati specialisti za sladkorno bolezen tipa 1. Priporočeni odmerek je 5 mg enkrat na dan. Dapagliflozin se sme uporabljati le kot dodatek insulínu. Pred uvedbo dapagliflozina je potrebno oceniti dejavnike tveganja, ki lahko povečajo nagnjenost bolnika k DKA. V prvem enem do prvih dveh tednih zdravljenja z dapagliflozinom je treba ketone redno spremljati, nato je treba pogostnost spremljanja koncentracije ketonov prilagoditi individualno, glede na bolnikov življenjski slog in/ali dejavnike tveganja. Bolnike je treba seznaniti, kako naj ukrepajo, če je koncentracija ketonov zvišana. Zdravilo Forxiga se jemlje peroralno, enkrat na dan, kadarkoli tekom dneva, s hrano ali brez nje. Tablete je treba zaužiti cele. **Srčno popuščanje:** Priporočeni odmerek je 10 mg dapagliflozina enkrat na dan. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Zdravljenje sladkorne bolezni pri bolnikih z okvaro ledvic: Glikemična učinkovitost zdravila Forxiga je odvisna od delovanja ledvic, zato se tega zdravila ne sme uvesti za izboljšanje urejenosti glikemije pri bolnikih, ki imajo hitro glomerulne filtracije (GFR) < 60 ml/min. Zdravljenje je treba prekiniti pri GFR trajno pod 45 ml/min. Zdravilo Forxiga ni bilo raziskano pri hudi okvari ledvic (GFR < 30 ml/min) ali pri končni odpovedi ledvic. Zdravljenje srčnega popuščanja pri bolnikih z okvaro ledvic: Prilagoditev odmerka glede na delovanje ledvic ni potrebna. Izkušenj z uporabo dapagliflozina za zdravljenje srčnega popuščanja pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (GFR < 30 ml/min) je malo. **Okvara jeter:** Izpostavljenost dapagliflozinu je povečana pri bolnikih s hudo okvaro jeter, zato je priporočljiva uporaba začetnega odmerka 5 mg, ki se lahko poveča na 10 mg, če je to indicirano. Bolniki s sladkorno boleznijo tipa 1: Zdravilo Forxiga 10 mg ni priporočljivo za zdravljenje srčnega popuščanja pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1. **Uporaba pri bolnikih s tveganjem za zmanjšanje volumna in/ali hipotenzijo:** Previdnost je potrebna pri bolnikih, pri katerih bi z dapagliflozinom povzročil padec krvnega tlaka lahko pomenil tveganje, npr. pri bolnikih, ki se zdravijo z antihipertenzivi in imajo hipotenzijo v anamnezi ali pri starejših bolnikih. **Diabetična ketoacidoza:** Pred uvedbo dapagliflozina je treba v bolnikovi anamnezi oceniti dejavnike, ki bi lahko povečali nagnjenost h ketoacidozi. Zdravljenje je treba prekiniti pri bolnikih, sprejetih v bolnišnico zaradi večjega kirurškega posega ali akutne resne bolezni. Pri teh bolnikih se priporoča spremljanje ketonov. V obeh primerih je mogoče dapagliflozin znova uvesti, ko se bolnikovo stanje stabilizira. V primeru suma na DKA ali diagnosticirane DKA je treba zdravljenje z dapagliflozinom takoj prenehati. Bolnikom, ki so kdaj imeli DKA med zdravljenjem z zaviralcem SGLT2, zaviralca SGLT2 ni priporočljivo znova uvesti, razen če je ugotovljen in odpravljen kakšen drug nedvomen sprožilni dejavnik. **Amputacije na spodnjih okončinah:** V dolgoročnih kliničnih študijah pri sladkorni bolezni tipa 2 z zaviralci SGLT2, so opazili povečano število primerov amputacij na spodnjih okončinah (predvsem prstov na nogah). Ni znano, ali gre za učinek, ki je značilen za celo skupino zdravil. Pomožno je, da bolnike s sladkorno boleznijo podučimo o rutinski preventivni negi stopal. **Laboratorijske preiskave urina:** Bolniki, ki jemljejo zdravilo Forxiga, bodo zaradi njegovega mehanizma delovanja pozitivni na preiskavi za prisotnost glukoze v urinu. **Nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierjeva gangrena):** Po začetku trženja so poročali o primerih nekrotizirajočega fasciitisa presredka (znan tudi kot Fournierjeva gangrena) pri bolnikih in bolnicah, ki so jemali zaviralec SGLT2. Če obstaja sum na Fournierjevo gangreno, je treba zdravilo Forxiga ukiniti in uvesti takojšnje zdravljenje (vključno z antibiotiki in kirurško odstranitvijo prizadetega tkiva). **Okužbe sečil:** Izločanje glukoze z urinom je lahko povezano s povečanjem tveganja za okužbe sečil, zato je med zdravljenjem pielonefritisa ali uresepsa treba razmisliti očasnem prenehanju uporabe dapagliflozina. **Srčno popuščanje:** Izkušenj z dapagliflozinom v razredu IV po NYHA je malo. **Laktatoza:** Tablete vsebujejo laktatozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **Nosečnost in dojenje:** Ko je ugotovljena nosečnost, je treba zdravljenje z dapagliflozinom prekiniti, prav tako se ga ne sme uporabljati v obdobju dojenja. **Neželeni učinki:** Kot zelo pogosti neželeni učinek se je pojavila hipoglikemija (pri sočasni uporabi s SU ali insulinom). Kot pogosti neželeni učinki so se pojavili: okužba sečil, vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovili, izpuščaji, diabetična ketoacidoza (v primeru uporabe pri sladkorni bolezni tipa 1), omotica, bolečine v hrbtu, disurija, poliurija, dislipidemija, povečan hematokrit in zmanjšan ledvični očistek kreatinina med uvodnim zdravljenjem. **Način izdajanja zdravila:** Zdravilo se izdaja le na recept. **Datum revizije besedila:** 3. november 2020 za odmerek 5 mg, 11. november 2020 za odmerek 10 mg (SI-1182). **Imetnik dovoljenja za promet:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švedska. **Dodatne informacije so na voljo pri:** AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, 1000 Ljubljana, telefon: 01/51 35 600. **Prosimo, da pred predpisovanjem preberete celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.**

Literatura:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Forxiga, november 2020. 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Invokana. 3. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Jardiance. 4. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Steglatro. 5. McMurray JVV et al. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008. 6. ZZS, Spremembe list zdravil in živil, Odločba 17101-376/2019-D/IV, Datum objave/spremembe: 12.02.2020; dostopano 14.02.2020: <https://www.zzs.si/ZZS5/info/egradiva.nsf/0/16E523713BFCF5DEC12579F7003BABF6?OpenDocument>.

*V raziskavi DAPA-HF je primarni opazovani dogodek pokazal, da je zdravilo FORXIGA, dodano k standardnemu zdravljenju, zmanjšalo relativno tveganje za opazovani dogodek, sestavljen iz poslabšanja srčnega popuščanja (hospitalizacije ali nujnega pregleda zaradi srčnega popuščanja) in smrti zaradi srčno-žilne bolezni za 26 % (zmanjšanje absolutnega tveganja je znašalo 4,9 %) v primerjavi s standardnim zdravljenjem samim pri 4744 odraslih bolnikih s srčnim popuščanjem z zmanjšanim iztisnim deležem (mediani čas sledenja je bil 18,2 meseca; $p < 0,0001$). V raziskavi DAPA-HF je sekundarni opazovani dogodek pokazal, da je zdravilo FORXIGA, dodano k standardnemu zdravljenju, zmanjšalo relativno tveganje za smrt zaradi vseh vzrokov v primerjavi s standardnim zdravljenjem samim (nominalno statistično značilno; $p = 0,027$). Ključni sekundarni izid je pokazal, da je bila celotna ocena simptomov po vprašalniku KCCQ višja v skupini z zdravilom FORXIGA (kar pomeni manj simptomov) kot v skupini s placebom med izhodiščem in 8. mesecem ($p < 0,001$ za spremembo celotne ocene simptomov po vprašalniku KCCQ čez 8 mesecev).⁶

DAPA-HF (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure) - Dapagliflozin in preprečevanje neželenih izidov pri srčnem popuščanju; KCCQ - vprašalnik Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; SGLT2 - natrijev-glukozni koprotransporter 2.

detralex®

MPFF



mikronizirana prečiščena flavonoidna frakcija
(diosmin / flavonoidi, izraženi 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 leto. *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 hemoroidalnim sindromom jemanje tega zdravila ne more nadomestiti specifičnega zdravljenja drugih analnih motenj. Če simptomi ne izginejo hitro, opravimo proktološki pregled na 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 boleznih, ki se kaže kot vnetje kože, vnetje ven, podkožne otrdline, 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, izpuščaji, pruritus, urtikarija. Neznana pogostnost: bolečina v trebuhu, izolirani edem obraza, ustnic ali vek; izjemoma Quinckejev edem. **PREVELIKO ODMERJANJE***: Neželeni dogodki, o katerih so najpogosteje poročali pri prevelikem odmerjanju, so dogodki v prebavilih (kot so diareja, navzea, bolečina v trebuhu) in kožni dogodki (kot sta pruritus in izpuščaji). 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 hemoroidalnem 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, www.servier.si

www.bolezni-ven.si

Lahkotne noge

SERVIER

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® 09/2020. 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. Deitelzweig 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® 01/2021.

SKRAJŠAN SPC PRADAXA® 150 mg trde kapsule

Sestava: ena trda kapsula vsebuje 150 mg dabigatran eteksilata (v obliki mesilata). **Terapevtske indikacije:** 1. Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (NVAF), in enim ali več izmed dejavnikov tveganja, kot so prejšnja možganska kap ali prehodni ishemični napad (TIA), starost ≥ 75 let, srčno popuščanje (stopnja ≥ 1 po razvrstitvi Newyorške zveze za srce (NYHA), sladkorna bolezen, hipertenzija. **SPAF**). 2. Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje ponovitve GVT in PE pri odraslih **(GVT/PE)**. **Odmerjanje in način uporabe:** **SPAF:** 300 mg Pradaxe (1 kapsula po 150 mg, 2x/dan). **GVT/PE:** 300 mg Pradaxe (1 kapsula po 150 mg, 2x/dan), po zdravljenju s parenteralnim antikoagulantom, ki naj traja najmanj 5 dni. **Priporočeno zmanjšanje odmerka:** bolniki, stari ≥ 80 let in bolniki, ki sočasno prejemajo verapamil: dnevni odmerek Pradaxe po 220 mg (1 kapsula po 110 mg, 2x/dan). **Razmisli o zmanjšanju odmerka:** bolniki, stari od 75 do 80 let, bolniki z zmerno ledvično okvaro, bolniki z gastritisom, ezofagitisom ali gastroezofagealnim refluksom in drugi bolniki s povečanim tveganjem krvavitve: dnevni odmerek Pradaxe po 300 mg ali 220 mg je treba izbrati glede na individualno oceno tveganja tromboembolije in tveganja krvavitve. Ob neprepuščanju Pradaxe je potreben nemudni posvet z zdravnikom, ki bo zdravilo zamenjal s sprejemljivim alternativnim zdravljenjem za SPAF ali GVT/PE. **Ocena ledvičnega delovanja:** pri vseh bolnikih in zlasti starejših (> 75 let), je treba na podlagi izračuna CrCl oceniti ledvično delovanje pred začetkom zdravljenja s Pradaxo, da bi lahko izključili bolnike s hudo ledvično okvaro. Ocena je potrebna pri sumu poslabšanja med zdravljenjem (na primer pri hipovolemiji, dehidraciji in v primeru sočasne uporabe nekaterih zdravil). Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro in starejših od 75 let ga je potrebno oceniti najmanj 1x letno ali po potrebi pogosteje v nekaterih kliničnih razmerah, v katerih bi se lahko zmanjšalo ali poslabšalo. Oceniti ga je treba po Cockcroft-Gaultovi metodi. **Trajanje uporabe:** SPAF: zdravljenje je treba nadaljevati dolgoročno. GVT/PE: trajanje zdravljenja je treba po skrbni presoji med koristjo zdravljenja in tveganjem krvavitve individualno prilagoditi. Kratkotrajno zdravljenje mora temeljiti na prehodnih dejavnikih tveganja (kot so nedavna operacija, poškodba, imobilizacija), dolgotrajnejše pa na trajnih dejavnikih tveganja ali idiopatični GVT ali PE. **Izpuščeni odmerki: pozabljen odmerek je treba vzeti do 6 ur pred naslednjim, če pa manjka do naslednjega rednega 6 ur ali manj, ga je treba izpustiti.** Pradaxa se ne sme prenehati jemati brez posveta z zdravnikom, posebej, če se razvijejo simptomi v prebavilih, kot je dispepsija. **Zamenjava Pradaxe s parenteralnim antikoagulantom:** priporočljivo je počakati 12 ur po zadnjem odmerku. **Zamenjava parenteralnega antikoagulanta s Pradaxo:** parenteralni antikoagulant je treba ukiniti in uvesti Pradaxo 0 do 2 uri pred naslednjim rednim odmerkom alternativnega zdravila ali ob njegovi ukinitvi, če ga bolnik prejema neprekinjeno (npr. NFH). **Prehod s Pradaxe na antagonist vitamina K:** pri CrCl ≥ 50 ml/min je zdravljenje z antagonistom vitamina K treba začeti 3 dni pred ukinitvijo Pradaxe, pri CrCl $\geq 30 \leq 50$ ml/min pa 2 dni pred ukinitvijo. Pradaxa lahko vpliva na INR, zato bi bil učinek antagonista vitamina K z INR meritivo merodajen šele 2 dni po ukinitvi Pradaxe; do tedaj je treba vrednosti INR previdno interpretirati. **Prehod z antagonistov vitamina K na Pradaxo:** antagonist vitamina K je treba ukiniti, Pradaxo pa lahko uvedemo, kakor hitro je INR $< 2,0$. Bolniki lahko med kardioverzijo (SPAF) nadaljujejo jemanje Pradaxe. **Kateterska ablacija zaradi atrijske fibrilacije (SPAF)** je mogoča pri bolnikih, ki jemljejo Pradaxo 150 mg 2x/dan; zdravljenja ni potrebno prekinjati. **Perkutana koronarna intervencija (PKI) z vstavitvijo žilne opornice (SPAF):** bolniki z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, ki so imeli PKI z vstavitvijo žilne opornice, se lahko zdravijo s Pradaxo v kombinaciji z anti-trombotiki, ko je dosežena hemostaza. **Bolnike s povečanim tveganjem za krvavitve** je treba natančno spremljati. O prilagoditvi odmerka se odloči zdravnik na podlagi ocene med možno koristjo in tveganjem. Pri odkrivanju bolnikov s povečanim tveganjem krvavitve zaradi povečane izpostavljenosti dabigatranu je lahko v pomoč koagulacijski test. Če je izpostavljenost povečana, je zanje priporočeni zmanjšani odmerek 220 mg (1 kapsula po 110 mg 2x/dan). Če se pojavi klinično pomembna krvavitev, je treba zdravljenje prekiniti. Pri bolnikih z gastritisom, ezofagitisom ali gastroezofagealnim refluksom je treba zaradi povečanega tveganja velike krvavitve v prebavilih presoditi o zmanjšanju odmerka. **Leđvična okvara;** pri hudi ledvični okvari je Pradaxa kontraindicirana, pri blagi prilagajanje odmerka ni potrebno, pri zmerni pa je priporočeno 300 mg (1 kapsula po 150 mg 2x/dan). Pri bolnikih z velikim tveganjem za krvavitve je treba presoditi o zmanjšanju odmerka Pradaxe na 220 mg (1 kapsula po 110 mg 2x/dan). Za bolnike z ledvično okvaro priporočajo natančen klinični nadzor. **Sočasna uporaba Pradaxe s blagimi do zmernimi zaviralci P-gp;** pri amidaronu ali kinidinu odmerka ni treba prilagoditi, pri verapamilu je priporočeno zmanjšanje odmerkov (treba je jemati Pradaxo in verapamil hkrati). **Telesna masa in spol:** odmerka ni potrebno prilagajati, toda pri bolnikih s telesno maso < 50 kg je priporočeno natančno klinično spremljanje. **Za pediatrično populacijo** uporaba zdravila Pradaxa pri indikaciji SPAF ni relevantna, pri indikaciji za GVT/PE varnost in učinkovitost Pradaxe pri otrocih (od rojstva do 18 let) še nista raziskani. **Način uporabe:** kapsule je možno jemati z ali brez hrane. Potrebno jih je pogoltniti cele s kozarcem vode, da se olajša prehod v želodec. Kapsul bolniki ne smejo odpirati, ker se lahko poveča nevarnost krvavitve. **Kontraindikacije:** preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, bolniki s hudo ledvično okvaro (CrCl < 30 ml/min), aktivna, klinično pomembna krvavitev; poškodba ali bolezensko stanje, ki se smatra kot večji dejavnik tveganja za velike krvavitve (obstoječa ali nedavna razjeda v prebavilih, maligne novotvorbe, pri katerih je velika verjetnost krvavitve; nedavna poškodba možganov ali hrbtenice, nedavna operacija na možganih, hrbtenici ali očeh; nedavna intrakranialna krvavitev, znane varice požiralnika ali sum nanje, arteriovenske malformacije, žilne anevrizme ali večje intraspinalne ali intracerebralne žilne nepravilnosti); sočasno zdravljenje s katerim koli drugim antikoagulantom (npr. NFH, nizkomolekularnimi heparini (enoksaparin, dalteparin itd.), derivati heparina (fondaparinuksa, desirudina itd.), peroralnimi antikoagulanti (varfarin, rivaroksaban, apiksaban itd.), razen v določenih primerih (ti so zamenjava antikoagulantne terapije, kadar je NFH apliciran v odmerkih, potrebnih za vzdrževanje odprtega centralnega venskega ali arterijskega katetra, ali kadar je NFH apliciran med katetersko ablacijo zaradi atrijske fibrilacije); jetrna okvara ali jetrna bolezen, ki bi predvidoma lahko vplivala na preživetje; sočasno zdravljenje z močnimi zaviralci P-gp (sistemskim ketokonazolom, ciklosporini, itraconazolom, dronedaronom in fiksno kombinacijo glekaprevirja/pibrentasvirja), umetne srčne zaklopke, ki zahtevajo antikoagulantno zdravljenje. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** previdnost je potrebna pri: stanja s povečanim tveganjem krvavitve (starejši (≥ 75 let), zmerna ledvična okvara, močni zaviralci P-gp, sočasno jemanje blagih do zmernih zaviralcev P-gp, majhna telesna masa, sočasno zdravljenje z zaviralci agregacije trombocitov (ASK, klopidoagrel), NSAR, SSRI, SNRI ali drugimi zdravili, ki lahko povzročijo motnje hemostaze; prirojene ali pridobljene motnje strjevanja krvi, trombotopenija ali okvare delovanja trombocitov, nedavna biopsija, večja poškodba, bakterijski endokarditis, ezofagitis, gastritis ali gastroezofagealni refluks, uporaba fibrinolitikov zdravil za zdravljenje akutne ishemične možganske kapi, kirurški in drugi medicinski posegi (nujna operacija ali nujni posegi, subakutna operacija ali subakutne intervencije, načrtovana operacija, spinalna anestezija/epiduralna anestezija/lumbalna punkcija, pooperativno obdobje), bolniki, pri katerih obstaja med operacijo veliko tveganje smrti in ki imajo intrinzične dejavnike tveganja za tromboembolične dogodke; jetrna okvara, interakcije z induktorji P-gp, **bolniki z antifosfolipidnim sindromom**, miokardni infarkt in bolniki z aktivnim rakom. **Interakcije:** zaviralci P-gp (ketokonazol, dronedaron, itraconazol, ciklosporin, glekaprevir/pibrentasvir, takrolimus, verapamil, amidaron, kinidin, klaritromicin, tikagrelor, posakonazol), induktorji P-gp (rifampicin, šentjanževka, karbamazepin ali fenitoin), zaviralci proteaze (ritonavir), substrat P-gp (digoksin), antikoagulanti in zaviralci agregacije trombocitov (NFH, NMH, derivati heparina (fondaparinuksa, desirudina); trombolitiki in antagonisti vitamina K, rivaroksaban, antagonisti receptorjev GPlIb/IIa, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, dekstran, sulfpirazin, NSAR, klopidoagrel, ASA, LMWH), SSRI, SNRI, snovi, ki vplivajo na želodčni pH (pantoprazol, ranitidin). **Neželeni učinki: SPAF:** Pogosti: anemija, epistaksa, krvavitve iz prebavil, trebušna bolečina, driska, dispepsija, navzea, kožna krvavitve, urogenitalna krvavitve, tudi hematurija. **Občasni:** znižana raven hemoglobina, trombotopenija, preobčutljivost za zdravilo, izpuščaji, pruritus, znotrajlobanjska krvavitve, hematomi, krvavitve, hemoptiza, krvavitve iz zadnjaka, krvavitve iz hemoroidov, razjeda v prebavilih, vključno z ezofagealno razjedo; gastroezofagitis, gastroezofagealna refleksna bolezen, bruhanje, disfagija, nenormalno jetno delovanje/nenormalen izvid preiskave jetrnega delovanja, povečanje ALA, povečanje AST. **Redki:** znižana raven hematokrita, anafilaktična reakcija, angioedem, urtikarija, povečanje jetrnih encimov, hiperbilirubinemija, hemartroza, krvavitve na mestu vboda, na mestu vstavitve katetra, krvavitve pri poškodbah, na mestu injicije. **Neznana pogostost:** nevtropenija, agranulocitoza, bronhospazem, alopecija. **GVT/PE:** Pogosti: epistaksa, krvavitve iz prebavil, dispepsija, krvavitve iz zadnjaka, kožna krvavitve, urogenitalna krvavitve, tudi hematurija. **Občasni:** anemija, preobčutljivost za zdravilo, izpuščaji, pruritus, hematomi, krvavitve, hemoptiza, trebušna bolečina, driska, navzea, krvavitve iz hemoroidov, razjeda v prebavilih, vključno z ezofagealno razjedo; gastroezofagitis, gastroezofagealna refleksna bolezen, bruhanje, nenormalno jetno delovanje/nenormalen izvid preiskave jetrnega delovanja, povečanje ALA, AST, jetrnih encimov; hemartroza, krvavitve pri poškodbah. **Redki:** trombotopenija, anafilaktična reakcija, angioedem, urtikarija, znotrajlobanjska krvavitve, disfagija, krvavitve na mestu vboda, na mestu vstavitve katetra, na mestu injicije. **Neznana pogostost:** znižana raven hemoglobina, znižana ravenhematokrita, nevtropenija, agranulocitoza, bronhospazem, hiperbilirubinemija, alopecija. **Imetnik dovoljenja za promet:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Nemčija. **Način in režim izdaje:** Rp. **Za podrobnejše informacije glejte SPC, z dne 01/2021.**

Skrajšan SPC PRAXBIND 2,5 g/50 ml raztopina za injiciranje/infundiranje

Sestava: 1 viala po 50 ml vsebuje 2,5 g idarucizumaba. Pomožne snovi: 1 viala vsebuje 2 g sorbitola in 25 mg natrija v 50 ml. **Terapevtske indikacije:** Praxbind je specifična protučukovinska za dabigatran in je indicirano pri odraslih bolnikih, zdravljenih s Pradaxo (dabigatran eteksilat), ko je potrebno hitro izničenje njegovega antikoagulacijskega učinka za nujne operacije/nujne posege in pri življenjsko nevarnih ali nenadzorovanih krvavitvah. **Odmerjanje in način uporabe:** priporočeni odmerek je 5 g idarucizumaba (2 viali po 2,5 g/50 ml). Za ponovno dajanje 5 g idarucizumaba se lahko odločimo v naslednjih primerih: ponovitev klinično pomembne krvavitve skupaj s podaljšanjem časa strjevanja krvi, ali če bi bila potencialna ponovna krvavitve življenjsko ogrožujoča in je opažen podaljšani čas strjevanja krvi, ali če bolniki ponovno potrebujejo nujno operacijo/nujni poseg in imajo podaljšani čas strjevanja krvi. **Ponovno uvajanje antitrombotične terapije:** zdravljenje s Pradaxo lahko ponovno uvedemo 24 ur po dajanju Praxbinda, če je bolnik klinično stabilen in je bila dosežena ustrezna hemostaza. Po dajanju Praxbinda lahko drugo antitrombotično terapijo (npr. nizkomolekularni heparin) uvedemo kadarkoli, če je bolnik klinično stabilen in je bila dosežena ustrezna hemostaza. Odsotnost antitrombotične terapije bolnika izpostavi tveganju za trombozo, povezano z osnovno boleznijo ali stanjem. **Bolnikom z ledvično okvaro, s poškodbo jeter ali starih 65 let in več** odmerka ni treba prilagajati. Varnost in učinkovitost Praxbinda pri otrocih, starih do 18 let nista bili dokazani. Zdravilo dajemo intravensko v obliki 2 zaporednih infuzij, ki trajata po 5 do 10 minut vsaka, ali kot bolusno injekcijo. **Kontraindikacije:** jih ni. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** idarucizumab se specifično veže na dabigatran in izniči njegov antikoagulacijski učinek. Ne izniči učinkov drugih antikoagulantov. Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti uporabljen zdravilo. Tveganje uporabe Praxbinda pri bolnikih z znano preobčutljivostjo za idarucizumab ali katerokoli pomožno snov je treba skrbno pretehtati glede na možne koristi tistnega nujnega zdravljenja. Priporočeni odmerek Praxbinda vsebuje 4 g sorbitola kot pomožno snov. Pri bolnikih z **dedno intoleranco na fruktozo** je treba tveganje zdravljenja s Praxbindom pretehtati glede na možne koristi takega nujnega zdravljenja. **Tromboembolični dogodki:** izničenje terapije z dabigatranom bolnika izpostavi trombotičnemu tveganju, povezanemu z osnovno boleznijo. Da bi zmanjšali to tveganje, je treba razmisliti o ponovni antikoagulacijski terapiji takoj, ko je to zdravstveno ustrezno. Zdravilo povzroča **prehodno proteinurijo** zaradi fiziološkega odziva na presežek beljakovin v ledvicah po bolusni/kratkotrajni intravenski uporabi idarucizumaba po 5 g. Prehodna proteinurija ne nakazuje na okvaro ledvic, kar moramo upoštevati pri preiskavah urina. Zdravilo vsebuje 50 mg natrija na odmerek, kar je enako 2,5 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. **Interakcije:** formalnih študij medsebojnega delovanja Praxbinda z drugimi zdravili niso izvedli. Predklinične raziskave z idarucizumabom niso pokazale medsebojnega delovanja z volumskimi ekspanderji, koncentri koagulacijskih faktorjev, kot so koncentri protrombinskega kompleksa (PCC-ji, npr. 3faktorjski in 4faktorjski), aktivirani PCCji (aPCCji) in rekombinantni faktor VIIa; drugimi antikoagulanti (npr. zaviralci trombina razen dabigatrana, zaviralci faktorja Xa, vključno z nizkomolekularnim heparinom, antagonisti vitamina K, heparinom). **Neželeni učinki:** neželenih učinkov niso ugotovili. **Imetnik dovoljenja za promet:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Nemčija. **Način in režim izdaje:** H. **Za podrobnejše informacije glejte SPC, z dne 09/2020.**

V kolikor imate medicinsko vprašanje v povezavi z zdravilom podjetja Boehringer Ingelheim, Podružnica Ljubljana, Vas prosimo, da pokličete na telefonsko številko 01/5864-000 ali pošljete vaše vprašanje na elektronski naslov: medinfo@boehringer-ingelheim.com.



Boehringer Ingelheim RCV
Podružnica Ljubljana
Šlandrova 4b, Ljubljana – Črnuče

Samo za strokovno javnost PC-SL-100461

Datum priprave informacije: marec 2021



> **10**
let zaščite^{1,2}

9
indikacij²

> **300.000**
bolnikov v
kliničnih
študijah^{2,3}

74
milijonov
bolnikov¹

NOVO:
Zdravljenje VTE
za pediatrično
populacijo²

Zaščita bolnikov z VTE od vnukov do starih staršev.

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

Xarelto 2,5 mg filmsko obložene tablete

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek značilnosti zdravila.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg rivaroksabana. Pomožne snovi: mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, laktoza monohidrat, hipromeloza, natrijev lavrilsulfat, magnezijev stearat, makrogol 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 tiklopidinom, je indicirano za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih po akutnem koronarnem sindromu (AKS) s povišanimi 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 pomožno snov; klinično pomembna aktivna krvavitev; poškodbe ali stanja z visokim tveganjem za velike krvavitve; sočasno zdravljenje s katerim koli drugim antikoagulacijskim zdravilom, razen v primerih zamenjave zdravljenja na ali z rivaroksabana ali kadar se nefrakcionirani heparini uporabljajo v odmerkih, ki so potrebni za vzdrževanje prehodnosti centralnega venskega ali arterijskega katetra; sočasno zdravljenje AKS z antitrombotiki pri bolnikih s predhodno možgansko kapjo ali prehodnim ishemičnim napadom (TIA); sočasno zdravljenje KB/PAB z acetilsalicilno kislino pri bolnikih, ki so v zadnjem mesecu doživeli hemoragično ali lakunarno možgansko kap ali katero koli drugo možgansko kap; 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 OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Ves čas zdravljenja se priporoča klinično spremljanje v skladu s smernicami vodenja antikoagulacijskega 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, t.j. azolne antimikotike 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 anamnezo tromboze in diagnozo antifosfolipidnega sindroma; Rivaroksaban se ne sme uporabljati za tromboprofilakso pri bolnikih, ki so pred kratkim prestali transkatetrsko 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/tiklopidin, pri mlajših od 18 let, pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z dronedaronom. Zdravljenja z zdravilom Xarelto se pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami ne priporoča. *Previdna 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 nižjo telesno maso, pri bolnikih s KB s hudim simptomatskim popuščanjem srca; med nevraksialno (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/tiklopidinom, sočasno prejemajo NSAID samo, če koristi pretehtajo možna tveganja za krvavitve. Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za pojav razjed v prebavilih, je treba razmisliti tudi o ustreznem profilaktičnem zdravljenju. V vsakdanji klinični praksi med zdravljenjem z rivaroksabanom ni potrebno spremljanje kazalcev koagulacije. Če je klinično indicirano, se lahko vrednosti rivaroksabana določi s kalibriranim kvantitativnim merjenjem aktivnosti anti-FXa. Xarelto filmsko obložena tableta vsebuje laktozo. **NEŽELENI UČINKI:** *Pogosti:* anemija, omotica, glavobol, krvavitev v očesu, hipotenzija, hematoma, epistaksa, hemoptiza, krvavitve v dlesni, krvavitve v prebavilih, bolečine v prebavilih in trebuhu, dispepsija, navzea, zaprtje, driska, bruhanje, povečane vrednosti transaminaz, srbenje, osip, ekhimoza, krvavitve v koži in podkožju, bolečine v udih, krvavitve v urogenitalnem traktu, okvara ledvic, zvišana telesna temperatura, periferni edem, splošna oslabelelost in pomanjkanje energije, krvavitev po posegu, kontuzija, sekrecija iz rane. *Občasni:* trombocitoza, trombocitopenija, alergijska reakcija, alergijski dermatitis, angioedem in alergijski edem, cerebralna in intrakranialna krvavitev, sinkopa, tahikardija, suha usta, moteno delovanje jeter, urtikarija, hemartroza, 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 perkutanem koronarnem posegu). *Zelo redki:* anafilaktične reakcije vključno z anafilaktičnim šokom, Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, sindrom DRESS. *Neznana pogostnost:* utesnitveni sindrom, sekundarna akutna odpoved ledvic po 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)

Reference: 1. IQVIA MIDAS, Database Quarterly Sales Q4 2020. 2. Xarelto® (rivaroksaban). Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

3. www.clinicaltrials.gov

Samo za strokovno javnost.

Skrajsan povzetek glavnih značilnosti zdravila

Xarelto 1 mg/ml zrnca za peroralno suspenzijo

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek značilnosti zdravila!

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA: Zrnca vsebujejo 19,7 mg rivaroksabana na gram. Ena steklenica vsebuje 51,7 mg rivaroksabana ali 103,4 mg rivaroksabana. Po rekonstituciji vsebuje peroralna suspenzija 1 mg rivaroksabana na ml. Pomožne snovi: citronska kislina, brezvodna (E 330), hipromeloza (2910), manitol (E 421), mikrokristalna celuloza in natrijev karmelozat, natrijev benzoat (E 211) (1 ml rekonstituirane peroralne suspenzije vsebuje 1,8 mg natrijevega benzoata), sukraloza (E 955), ksantanski gumi (E 415), sladek kremast okus: arome, maltodekstrin (koruza), propilenglikol (E 1520) in arabski gumi (E 414).

TERAPEVTSKE INDIKACIJE: Zdravljenje venske tromboembolije (VTE) in preprečevanje ponovne VTE pri donošenih novorojenčkih, dojenčkih, malčkih, otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, po vsaj 5-dnevnem začetnem parenteralnem antikoagulacijskem zdravljenju. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Pri bolnikih s telesno maso vsaj 2,6 kg vendar manjšo od 30 kg se lahko uporablja samo peroralna suspenzija. Odmerek in pogostnost uporabe je treba določiti glede na telesno maso. Bolniki s telesno maso vsaj 30 kg lahko prejmejo zdravilo Xarelto peroralno suspenzijo ali tablete z jakostjo po 15 mg ali 20 mg enkrat na dan.

KONTRAINDIKACIJE: Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov; aktivna klinično pomembna krvavitev; poškodbe ali stanja, za katere se smatra, da predstavljajo pomembno tveganje za velike krvavitve; sočasno zdravljenje s katerim koli drugim antikoagulantom npr. nefrakcioniranim heparinom, nizkomolekularnimi heparini (enoksaparin, dalteparin in drugi), derivati heparina (fondaparinuks in drugi), peroralni antikoagulanti (varfarin, apiksaban, dabigatran eteksilat in drugimi) 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 povezana z motnjami koagulacije in klinično pomembnim tveganjem za krvavitve, vključno z jetrno cirozo razreda Child–Pugh B in C; nosečnost in dojenje. **POSEBNA**

OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI: Ves čas zdravljenja se priporoča klinično spremljanje v skladu s smernicami vodenja antikoagulacijskega zdravljenja. Zdravljenje z zdravilom Xarelto je treba prenehati, če se pojavijo hude krvavitve. Zdravljenje z rivaroksabanom je treba prekiniti ob prvem pojavu hudega kožnega izpuščaja ali katerega koli znaka preobčutljivosti, ki se pojavi hkrati s spremembami na sluznicah. Natrijev benzoat lahko poveča tveganje za zlatenico pri novorojenčkih (do 4. tedna starosti).

Uporabe zdravila Xarelto se ne priporoča: pri otrocih, mlajših od 6 mesecev, ki ob rojstvu niso dopolnili 37 gestacijskih tednov ali imajo telesno maso manjšo od 2,6 kg ali so bili peroralno hranjeni manj kot 10 dni; pri otrocih starih 1 leto ali več, z zmerno ali hudo okvaro ledvic (glomerulna filtracija < 50 ml/min/1,73 m²); pri otrocih, mlajših od 1 leta, z vrednostmi serumskega kreatinina nad 97,5 percentilom; pri bolnikih s povečanim tveganjem za krvavitve; pri bolnikih, ki sočasno jemljejo tudi močne zaviralce CYP3A4 in P-gp, t.j. azolne antimikotike za sistemsko zdravljenje ali zaviralce proteaz HIV; izogibati se je treba sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4, razen če se bolnika skrbno spremlja glede znakov in simptomov tromboze; pri bolnikih, sočasno zdravljenih z dronedaronom; pri bolnikih z anamnezo tromboze in diagnozo antifosfolipidnega sindroma; pri bolnikih, ki so hemodinamsko nestabilni ali bodo morda potrebovali trombolitično zdravljenje ali pljučno embolektomijo; pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami. Xarelto se ne sme uporabljati za tromboprofilakso pri bolnikih, ki so pred kratkim prestali transkatetrsko zamenjavo aortne zaklopke (TAVR- transcatheter aortic valve replacement). Previdna uporaba zdravila Xarelto: Pri stanjih bolnikov, kjer obstaja povečano tveganje za krvavitve; pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki vplivajo na hemostazo; pri nevraksialni anesteziji ali spinalni/epiduralni punkciji; pri otrocih s trombozo možganskih ven in venskih sinusov, ki imajo okužbo osrednjega živčevja. Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za pojav razjed v prebavilih, je treba razmisliti tudi o ustreznem profilaktičnem zdravljenju. V vsakdanji klinični praksi med zdravljenjem z rivaroksabanom ni potrebno spremljanje kazalcev koagulacije. Če je klinično indicirano, se lahko vrednosti rivaroksabana določi s kalibriranim kvantitativnim merjenjem aktivnosti anti-FXa. **NEŽELENI**

UČINKI: Pogosti: anemija, omotica, glavobol (pri otrocih zelo pogosto), krvavitev v očesu, hipotenzija, hematoma, epistaksa (pri otrocih zelo pogosto), hemoptiza, krvavitev iz dlesni, krvavitve v prebavilih, bolečine v prebavilih in trebuhu, dispepsija, navzea, zaprtje, driska, bruhanje (pri otrocih zelo pogosto), povečane vrednosti transaminaz, pruritus, osip, ekhimoza, 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; pogosto pri mladostnicah po menarhi), okvara ledvic, zvišana telesna temperatura (pri otrocih zelo pogosto), periferni edem, splošna oslabeledost in pomanjkanje energije, krvavitev po posegu, kontuzija, sekrecija iz rane. Občasni: trombocitoza, trombocitopenija (pri otrocih pogosto), alergijska reakcija, alergijski dermatitis, angioedem in alergijski edem, cerebralna in intrakranialna krvavitev, sinkopa, tahikardija (pri otrocih pogosto), suha usta, okvara jeter, povečane vrednosti bilirubina (pri otrocih pogosto), povečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi, povečane vrednosti GGT, urtikarija, hemartroza, slabo počutje, povečane vrednosti: LDH, lipaze, amilaze. Redki: zlatenica, povečane vrednosti konjugiranega bilirubina (pri otrocih občasno), 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 pogostnost: utesnitveni sindrom ali akutna odpoved ledvic po krvavitvi.

Način in režim predpisovanja ter izdaje zdravila: Predpisovanje in 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 / mi.slovenia@bayer.com **Verzija:** EU/01 (01/2021)

MA-M_RIV-SI-0245-1

Skrajsan povzetek glavnih značilnosti zdravila

Xarelto 10 mg / 15 mg / 20 mg filmsko obložene tablete

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek značilnosti zdravila!

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

KAHOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg/15 mg/20 mg rivaroksabana. Pomožne snovi: mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmeloizat, laktoza monohidrat, hipromeloza (2910), natrijev lavrilsulfat, magnezijev stearat, makrogol (3350), titanov dioksid (E 171), rdeči železov oksid (E 172). **TERAPEVTSKE INDIKACIJE: 10 mg:** • Preprečevanje venske tromboze (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 bolnikih. **15 mg/20 mg:** • Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo in enim ali več dejavniki tveganja, kot so kongestivno srčno popuščanje, hipertenzija, starost ≥ 75 let, sladkorna bolezen, predhodna možganska kap ali prehodni ishemični napad. • Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje ponovne GVT in PE pri odraslih bolnikih. • Zdravljenje venske tromboze (VTE) in preprečevanje ponovne VTE pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, in s telesno maso od 30 kg do 50 kg, po vsaj 5-dnevem začetnem parenteralnem antikoagulacijskem zdravljenju. **Posebne skupine bolnikov:** • Samo za 15/20 mg: za odrasle bolnike z zmerno ali hudo okvaro ledvic veljajo posebna priporočila za odmerjanje. Posebna priporočila veljajo tudi za bolnike z GVT in PE, pri katerih je ocenjeno tveganje za krvavitve večje od tveganja za ponovno GVT in PE. Uporabe zdravila Xarelto se ne priporoča pri otrocih in mladostnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic. • Zdravilo Xarelto se lahko uvede ali z zdravljenjem nadaljuje pri bolnikih, pri katerih je potrebna kardioverzija. • Bolniki z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, pri katerih je bila narejena perkutana koronarna intervencija (PCI - Percutaneous Coronary Intervention) z vstavitvijo žilne opornice: pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, ki potrebujejo peroralno antikoagulacijsko 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 omejene. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE: Preprečevanje venske tromboze pri odraslih bolnikih po načrtovani kirurški zamenjavi kolka ali kolena:** Priporočeni odmerek je 10 mg rivaroksabana peroralno enkrat na dan. Prvi odmerek 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 odmerek je 20 mg enkrat na dan, kar je tudi priporočeni največji odmerek. **Zdravljenje GVT in preprečevanje ponovne GVT in PE:** Priporočeni odmerek za začetno zdravljenje akutne GVT ali PE je prve tri tedne 15 mg dvakrat na dan, nato pa 20 mg enkrat na dan kot nadaljevanje zdravljenja in preprečevanje ponovne GVT in PE. **Bolniki z načrtovano kardioverzijo:** Pri bolnikih s kardioverzijo, voden s transezofagealnim ehokardiogramom (TEE), ki predhodno niso bili zdravljeni z antikoagulanti, 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. **Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovne VTE pri otrocih in mladostnikih:** Zdravljenje z zdravilom Xarelto pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, je treba uvesti po najmanj 5-dnevem začetnem parenteralnem antikoagulacijskem zdravljenju. Odmerek za otroke in mladostnike se izračuna glede na telesno maso. **Telesna masa 50 kg ali več:** priporoča se 20 mg rivaroksabana v enkratnem dnevnem odmerku. To je največji dnevni odmerek. **Telesna masa od 30 do 50 kg:** priporoča se 15 mg rivaroksabana v enkratnem dnevnem odmerku. To je največji dnevni odmerek. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov; klinično pomembna aktivna krvavitev; poškodbe ali stanja z visokim tveganjem za velike krvavitve; sočasno zdravljenje s katerim koli drugim antikoagulantom npr. nefrakcioniranim heparinom, nizkomolekularnimi heparini (enoksaparin, dalteparin in drugim), derivati heparina (fondaparinuks in drugi), peroralnimi antikoagulanti (varfarin, apiksaban, dabigatran eteksilat in drugi) razen v primerih zamenjave zdravljenja z rivaroksabana 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 OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Ves čas zdravljenja se priporoča klinično spremljanje v skladu s smernicami vodenja antikoagulacijskega zdravljenja. Zdravljenje z zdravilom Xarelto je treba prenehati, če se pojavijo hude krvavitve. S starostjo se tveganje za krvavitve lahko poveča. Zdravljenje z rivaroksabonom je treba prekiniti ob prvem pojavu hudega kožnega izpuščaja (tj. obsežen, intenziven in/ali mehurjast izpuščaj) ali katerega koli znaka probčutljivosti, ki se pojavi hkrati s spremembami na sluznicah. **Uporabe zdravila Xarelto se ne priporoča:** pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min); pri otrocih in mladostnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic (glomerulna filtracija < 50 ml/min/1,73 m²); pri bolnikih, ki sočasno jemljejo tudi močne zaviralce CYP3A4 in P-gp, t.j. azolne antimikotike za sistemsko zdravljenje ali zaviralce proteaz HIV; izogibati se je treba sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4, razen če se bolnika skrbno spremlja glede znakov in simptomov tromboze; pri bolnikih, sočasno zdravljenih z dronedaronom; pri bolnikih z anamnezo tromboze in diagnozo antifosfolipidnega sindroma. Rivaroksaban se ne sme uporabljati za tromboprofilakso pri bolnikih, ki so pred kratkim prestali transkatetrsko zamenjavo aortne zaklopke (TAVR- transcatheter aortic valve replacement); pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami ali pri bolnikih s pljučno embolijo, ki so hemodinamsko nestabilni ali ali morda potrebujejo trombolitično terapijo ali pljučno embolektomijo. **Previdna uporaba zdravila Xarelto:** Pri stanjih bolnikov, kjer obstaja povečano tveganje za krvavitve. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15 – 29 ml/min); pri bolnikih z okvaro ledvic (15 in 20 mg) ali pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30 – 49 ml/min) (10 mg), ki sočasno uporabljajo druga zdravila, ki povečajo plazemsko koncentracijo rivaroksabana; pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki vplivajo na hemostazo; pri nevraksialni anesteziji ali spinalni/epiduralni punkciji. Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za pojav razjed v prebavilih, je treba razmisliti tudi o ustreznem profilaktičnem zdravljenju. V vsakdanji praksi med zdravljenjem z rivaroksabonom ni potrebno spremljanje kazalcev koagulacije. Če je klinično indicirano, se lahko vrednosti rivaroksabana izmeri s kalibriranim kvantitativnim merjenjem aktivnosti anti-FXa. Zdravilo Xarelto vsebuje laktozo. **NEŽELENI UČINKI: Pogosti:** anemija, omotica, glavobol (pri otrocih zelo pogosto), krvavitev v očesu, hipotenzija, hematoma, epistaksa (pri otrocih zelo pogosto), hemoptiza, krvavitev iz dlesni, krvavitve v prebavilih, bolečine v prebavilih in trebuhu, dispepsija, navzea, zaprtje, driska, bruhanje (pri otrocih zelo pogosto), povečane vrednosti transaminaz, srbenje, osep, ekhimoza, 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; pogosto pri mladostnikih po menarhi), okvara ledvic, zvišana telesna temperatura (pri otrocih zelo pogosto), periferni edem, splošna oslabelelost in pomanjkanje energije, krvavitev po posegu, kontuzija, sekrecija iz rane. **Občasni:** trombocitoza, trombocitopenija (pri otrocih pogosto), alergijska reakcija, alergijski dermatitis, angioedem in alergijski edem, cerebralna in intrakranialna krvavitev, sinkopa, tahikardija (pri otrocih pogosto), suha usta, okvara jeter, povečane vrednosti bilirubina (pri otrocih pogosto), povečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi, povečane vrednosti GGT, urtikarija, hemartroza, slabo počutje, povečane vrednosti: LDH, lipaze, amilaze. **Redki:** zlatenica, povečane vrednosti konjugiranega bilirubina (pri otrocih občasno), 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 pogostnost:** utesnitveni sindrom ali akutna odpoved ledvic po krvavitvi. **Način izdajanja zdravila:** Predpisovanje in 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 / mi.slovenia@bayer.com **Verzija:** EU/12 (01/2021)

MA-XAR-SI-0027-1

Samo za strokovno javnost.