

## Strani

1-119

1	▶ Uvodnik
3	▶ Problematika pravočasne razpoznavne in obravnave neizraslih podočnikov – Jasna Cotič, Maja Ovsenik
9	▶ Južnoameriška tripanosomoza – Chagasova bolezen – Tina Bizjak, Rajko Saletinger
17	▶ Amfetamin in metamfetamin: mehanizem delovanja, učinki, zastrupitev in diagnostika – Jaka Ostrovršnik, Anina Cvirn, Lucija Peterlin Mašič
33	▶ Poškodbe jeter – Anja Kokalij, Zdravko Štor
45	▶ Citološke in biopsijske tehnike ter kolposkopija v ginekologiji – Špela Smrkolj
55	▶ Zdravljenje napredovalega srčnega popuščanja z elektrostimulacijo srca na način resinhronizacije – Marta Cvijić, David Žižek, Igor Zupan
63	▶ Povišana srčna frekvenca v mirovanju: dejavnik tveganja za srčnožilne zaplete – Andraž Cerar, Matjaž Bunc
71	▶ Multipli keratoakantomi – Vesna Vidmar, Tijana Orešič Barač, Jovan Miljković
79	▶ Spontana obojestranska disekcija notranjih vratnih arterij pri 45-letnici – Jana Kenda, Marjan Zaletel
87	▶ Atrezija hoan – prikaz primera – Marta Žnidaršič, Nina Rink, Štefan Grosek, Ana Iljaš, Irena Bohorč Gazvoda, Klemen Jenko
97	▶ Neintervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti olanzapina (Zolrix®) v zdravljenju shizofrenije in bipolarni manije – Jurij Bon, Breda Barbič - Žagar, Matevž Bevec
101	▶ Poročila
105	▶ Novice
115	▶ Seznam diplomantov

Strani

1–119

1	▶ Uvodnik
3	▶ Problematika pravočasne razpoznavne in obravnave neizraslih podočnikov – Jasna Cotič, Maja Ovsenik
9	▶ Južnoameriška tripanosomoza – Chagasova bolezen – Tina Bizjak, Rajko Saletinger
17	▶ Amfetamin in metamfetamin: mehanizem delovanja, učinki, zastripitev in diagnostika – Jaka Ostrovršnik, Anina Cvirn, Lucija Peterlin Mašič
33	▶ Poškodbe jeter – Anja Kokalj, Zdravko Štor
45	▶ Citološke in biopsijske tehnike ter kolposkopija v ginekologiji – Špela Smrkolj
55	▶ Zdravljenje napredovalega srčnega popuščanja z elektrostimulacijo srca na način resinhronizacije – Marta Cvijič, David Žižek, Igor Zupan
63	▶ Povišana srčna frekvenca v mirovanju: dejavnik tveganja za srčnožilne zaplete – Andraž Cerar, Matjaž Bunc
71	▶ Multipli keratoakantomi – Vesna Vidmar, Tijana Orešič Barač, Jovan Miljković
79	▶ Spontana obojestranska disekcija notranjih vratnih arterij pri 45-letnici – Jana Kenda, Marjan Zaletel
87	▶ Atrezija hoan – prikaz primera – Marta Žnidaršič, Nina Rink, Štefan Grosek, Ana Ilijaš, Irena Bohorč Gazvoda, Klemen Jenko
97	▶ Neintervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti olanzapina (Zolrix®) v zdravljenju shizofrenije in bipolarni manije – Jurij Bon, Breda Barbič - Žagar, Matevž Bevec
101	▶ Poročila
105	▶ Novice
115	▶ Seznam diplomantov



# Uvodnik

Pogosto se ne zavedamo, kako hitro teče čas, vse dokler se ne konča kakšno obdobje. Še preden uspeš dokončati vse začete naloge in uresničiti še zadnje zamisli, že pridejo na vrsto novi izzivi, povsem drugačni od prejšnjih. Tako se je tudi moj čas v vlogi glavnega urednika Medicinskih razgledov iztekel. V čast mi je, da lahko še zadnjič pišem uvodnik za prvo številko novega, tokrat jubilejnega 50. letnika revije Medicinski razgledi.

V zadnjih letih smo se trudili na najrazličnejše načine izpopolnjevati in popestriti študijsko literaturo za študente. Poleg rednih člankov smo objavljali pregledne članke o osnovah kliničnega pregleda za posamezne specialistične stroke, pripravljali smo tematske številke s področij, za katere smo menili, da primanjkuje literature v slovenskem jeziku in nenazadnje smo vzpodbujali profesorje, naj napišejo kakšen članek za študente ali bolje – naj napišejo kar učbenik. Ena izmed naših želja se bo letos uresničila. Z veseljem napovedujem, da bo spomladi končno izšel dolgo pričakovani učbenik Specialna virologija, ki smo ga pomagali urediti v Medicinskih razgledih.

Razmišljali smo še nekoliko širše. V programu Medicinske fakultete ni predmeta, pri katerem bi se študentje lahko naučili osnov pisanja strokovnih besedil. Da bi vsaj nekoliko zapolnili to vrzel, smo zadnji dve leti organizirali izobraževanje »Kako pisati medicinske prispevke?« v obliki predavanj in delavnic v manjših skupinah. Prav tako smo lani že drugo leto zapored v Medicinskih razgledih organizirali Študentski medicinski raziskovalni kongres, na katerem smo študentom omogočili, da so širši javnosti predstavili svoje raziskovalno delo. S temi aktivnostmi želimo vzpodbuditi študente in mlade zdravnike, da čim prej in čim bolj plodno zakorakajo v svet raziskovanja in objavljanja strokovnih prispevkov.

Ponosen sem, da smo v uredništvu revije uspeli obdržati dolgoletno tradicijo objavljajanja kvalitetnih medicinskih prispevkov, ki so zanimivi tako za študente medicine in dentalne medicine kot tudi za zdravnike in širšo strokovno javnost. V uredništvo prejmemo veliko prispevkov za objavo, revija izhaja redno in ima stalno bazo naročnikov. Vse to je odlična osnova za prihodnost in lahko se samo nadajamo, da bodo Medicinski razgledi dočakali še naslednjih 50 let in več, v kateri koli obliki bodo že mediji takrat obstajali.

Ob koncu bi rad izkoristil priložnost in se zahvalil vsem, ki tako ali drugače sodelujejo pri ustvarjanju revije Medicinski razgledi. Najprej gre zahvala vsem avtorjem – brez vaših prispevkov tudi revije ne bi bilo. Zahvalil bi se rad našim lektorjem – Katarina, Mateja in Matej, tudi ko vas zasujemo s prispevki in obenem prosimo za nemogoče roke, opravite svoje delo kvalitetno in hitro. Zahvalo si zaslužijo tudi naši zunanji sodelavci, ki skrbijo za prelom in tisk, še posebej Irena, Miran in Uroš. Hvala vam za vso razumevanje in svetovanje pri uresničevanju mnogih zamisli. Za podporo bi se rad zahvalil še različnim študentskim organizacijam na Medicinski fakulteti – Jure, Rok, Žiga, Larisa, Martina in Katja, hvala za pomoč in vse vaše vzpodbude.

Daleč najpomembnejša zahvala pride na vrsto čisto na koncu. Hvala vsem Razgledovcem – v užitek mi je bilo delati z vami! Z veseljem se bom spominjal vseh delovnih ur pozno v noč, skupnih debat, spontanih »potepanj« ... V tem času smo se zelo zblížali. Želim si, da bi ostali v stiku tudi potem, ko se bomo razpršili na najrazličnejše konce.

Srečno!

Klemen Žiberna,  
*glavni urednik*



Jasna Cotič<sup>1</sup>, Maja Ovsenik<sup>2</sup>

# Problematika pravočasne razpoznavne in obravnave neizraslih podočnikov

*Issues with Early Detection and Treatment of Impacted Canines*

---

## IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** neizrasel zgornji podočnik, diagnostika, preventiva

**IZHODIŠČA.** Neizrasli zgornji podočniki se pojavljajo pri 2 % populacije. Izdrtje mlečnega podočnika je možen preventivni ukrep in je najbolj uspešno do dopoljenega 13. leta starosti. Kasneje je potrebna zapletena obravnava. Želeli smo zbrati epidemiološke podatke o neizraslih zgornjih podočnikih za slovensko populacijo. Poudarek je bil na starosti ob pričetku ortodontskega zdravljenja. Zanimalo nas je, če so napotenim pacientom mlečne podočnike odstranili osebni zobozdravniki in če obstaja povezava med starostjo in položajem neizraslih podočnikov. **METODE.** Zbrali smo podatke 35 pacientov (21 deklet, 14 fantov) z neizraslimi podočniki v zgornji čeljusti. V raziskavo smo vključili njihove mavčne modele in rentgenske slike. Oblikovali smo dve starostni skupini: stare do 13 let in starejše od 13 let. Beležili smo lego neizraslih podočnikov in prisotnost mlečnih podočnikov. Iz panoramskih rentgenskih slik smo med drugim merili naklon podočnikov glede na središčnico. **REZULTATI.** Povprečna starost ob pričetku obravnave je bila 15,4 leta. 20 (57 %) pacientov je bilo starejših od 13 let. 22 (63 %) pacientov je imelo še vedno prisotne mlečne podočnike. Kot podočnikove osi glede na središčnico je v skupini starejših od 13 let značilno pogosteje presegal 15°. **ZAKLJUČKI.** Naša raziskava je pokazala, da velik del pacientov z zdravljenjem prične prepozno in da ima večina še vedno prisotne mlečne podočnike. Zgodnje zdravljenje je pomembno, ker se neizrasli podočniki sčasoma pomikajo mezialno, kar otežuje zdravljenje in povzroča resorpcije korenin sosednjih zob.

---

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** impacted maxillary canine, diagnostics, prevention

**BACKGROUND.** Impacted maxillary canines occur in 2% of the population. Extraction of a deciduous canine is a possible preventive measure and is most successful in patients under 13 years of age. Later on, complex treatment is needed. Our aim was to collect epidemiological data regarding impacted maxillary canines in the Slovenian population. Emphasis was on the subject's age at the beginning of orthodontic treatment. The final objective was to find out whether referred patients had deciduous canines removed by a general practitioner and if there was a correlation between the patient's age and the severity of displacement. **METHODS.** Data from 35 patients (21 girls, 14 boys) with impacted maxillary canines was collected. Their dental casts and radiographic images were included in the study. Two age groups were formed: up to 13 years and older than 13 years. We recorded the position of impacted maxillary canines, as well as the presence of a deciduous canine. Among other data, canine angulation

---

<sup>1</sup> Asist. Jasna Cotič, dr. dent. med., Katedra za stomatološko protetiko, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Hrvatski trg 6, 1000 Ljubljana; jasna.cotic@mf.uni-lj.si

<sup>2</sup> Doc. dr. Maja Ovsenik, dr. dent. med., Katedra za čeljustno in zobno ortopedijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Hrvatski trg 6, 1000 Ljubljana

\* Avtorici si delita mesto prvega avtorja.

to the midline was measured from orthopantomographic images. RESULTS. The mean age at the start of treatment was 15.4 years. 20 (57%) patients were older than 13 years. 22 (63%) patients still had deciduous canines. Angulation to the midline exceeded  $15^\circ$  significantly more frequently in patients over 13 years of age. CONCLUSIONS. Our research showed that the majority of patients start treatment too late and that they usually still have deciduous canines. However, early intervention is vital, because impacted maxillary canines tend to shift medially in time, further complicating treatment and inducing root resorptions of adjacent teeth.

## IZHODIŠČA

Neizrasel zgornji podočnik je nepravilnost, ki prizadene približno 2 % populacije (1). Idealno je, če jo otroški zobozdravnik s tipanjem podočnikove izbokline zazna že zgodaj, ko je motnje izraščanja mogoče preprečiti s preprostim preventivnim ukrepom. Raziskava Ericsona in Kurola je pokazala, da palatinalno neizrasel podočnik v 78 % spontano izraste, če v starosti od 10. do 13. leta izdremo mlečnega predhodnika (2). Če ostane zob neizrasel, je potrebna bolj zapletena ortodontsko-kirurška obravnava. Tu sta ključnega pomena lega podočnika v bukopalatinalni smeri ter kot, ki ga njegova vzdolžna os oklepa s središčnico (3).

Epidemioloških podatkov o pojavnosti in zdravljenju neizraslih podočnikov za slovensko populacijo ni. Zato smo zasnovali raziskavo, ki bi osvetlila stanje na področju tega zanimivega in kompleksnega problema. Predvsem nas je zanimalo, kolikšna je starost ob pričetku ortodontskega zdravljenja in ali se lega podočnika s starostjo poslabšuje.

Začetek izraščanja opredelimo kot starost, pri kateri je zob prisoten v 5 % populacije, konec izrasti pa, ko je zob prisoten pri 95 % otrok (4). Neizrasel oz. impaktiran je zob, ki bi glede na dentalno starost pacienta že moral izrasti v ustno votlino, a je zaradi različnih vzrokov zastal v čeljustni kosti (5). Čeprav neizrasle zobe pogosto povezujejo s spremenjenim načinom življenja in prehrane sodobnega človeka, so jih našli tudi pri več tisoč let starih arheoloških ostankih (6, 7). V večini primerov izraščanje ovirajo neugodne lokalne razmere, kot so nepravilna lega zobne zasnove, stanja po poškodbi, pomanjkanje prostora, perzistenca ali predčasna izguba mlečnika (8).

Od vseh zob je najpogosteje neizrasel spodnji 3. kočnik, drugi najpogostejši pa je zgornji podočnik (5). Možni vzroki so: njegov dolgotrajen razvoj, od vseh najdaljša korenina ter obsežna pot izraščanja. Razpon izrasti je za zgornje podočnike od 9. do 13. leta, za spodnje podočnike pa od 8. do 12,5. leta starosti. Mediana starost, ko ima polovica slovenskih otrok podočnike že izrasle, je za zgornje 11 let, za spodnje pa 10 let (4).

Zobozdravnik mora biti na podočnik pozoren že pred izrastjo. Bukalna izboklina sluznice v ustnem preddvoru nad mlečnim podočnikom se pojavi približno 18 mesecev pred izrastjo stalnega namestnika. Tipamo jo od 8. leta dalje, najprimernejši čas je med 9. in 10. letom (9). Izboklini navadno tipamo na levi in desni strani istočasno. Če je stanje asimetrično ali če izboklini nista tipni, to vzbudi sum na nepravilno lego podočnika. Svarilne znake lahko razberemo tudi s stranskih sekalcev, ki so v primeru neizraslih podočnikov pogosto slabo razviti, koničasti, rotirani ali nagnjeni naprej (10).

Pri 8–10 % otrok je treba klinični pregled dopolniti z rentgenskim posnetkom, da bi razjasnili zapoznelo izraščanje in težavo pričeli zdraviti pravočasno (11, 12). V Sloveniji je splošno veljavno izhodišče, da kot primarni rentgenski izvid zadostuje ortopan v starosti 8–10 let. Pri 6 letih ga opravimo, če se v družinski anamnezi pojavljajo nepravilnosti v številu zob (13). Vrednost panoramske rentgenske slike je predvsem v preglednem prikazu vseh zob in manj v natančnosti. Ker je lega neizraslega podočnika prostorsko zapletena, potrebujemo več rentgenskih posnetkov v različnih projekcijah. Iz dveh slik, posnetih pod različnima kotoma, lahko z vodoravno ali navpično paralakso določimo palatinalno ali

bukalno lego. Trenutno najbolj natančna metoda je računalniška tomografija (angl. *computer tomography*, CT), ki stanje prikaže v več smereh in brez prekrivanja. Obenem lahko iz zaporednih rezov izdelamo 3-dimenzionalno rekonstrukcijo. Pomanjkljivosti sta visoka cena in obremenitev s sevanjem, zato tehnika ni primerna za rutinsko rabo. Uporabimo jo, ko smo v dvomih glede podočnikove lege, sumimo na ankilozo zoba ali resorpcijo korenin sosednjih zob (14).

Podočnik ima v ustih zelo pomembno vlogo. Če ne izraste, se zobni lok in odnosi med zobmi ne razvijejo pravilno. Možne posledice so pomanjkanje prostora, nepravilna okluzija in artikulacija (8). Stanje je moteče tudi z estetskega vidika, saj morebitni mlečnik zaradi obrabe nima dobre prognoze in dolge življenjske dobe. Neizrasel podočnik se sčasoma pomika vse bolj mezialno. S tem začne ogrožati korenino stranskega sekalca. Obenem je z leti obravnava vse težja. Če pacient zdravljenja vseeno ne želi, so zaradi možnosti patoloških sprememb in zapletov, kot sta razvoj folikularne ciste ter resorpcija korenin sosednjih zob, potrebni redni pregledi (8).

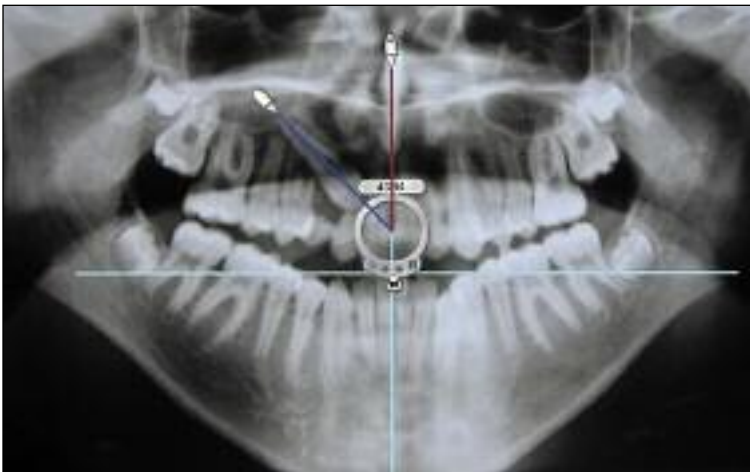
## METODE

V retrospektivni študiji smo zbrali dokumentacijo 35 pacientov (21 deklet in 14 fantov) z neizraslimi podočniki v zgornji čeljusti, ki

so bili na Center za zobno in čeljustno ortopedijo napoteni med letoma 2000 in 2009. V raziskavo nismo vključili pacientov z dednimi sindromi ter prirojenimi razcepi v področju obraza in ustne votline. V teh primerih so namreč razmere v zobnih lokih ter etiologija nepravilnosti pomembno drugačne.

Paciente smo glede na starost ob sprejemu razdelili v 2 starostni skupini: na stare do vključno 13 let in na starejše od 13 let. S pomočjo dokumentacije (ortodontska kartoteka, rentgenski posnetki, fotografije in mavčni modeli) smo ugotavljali število in lego neizraslih podočnikov. Obenem smo beležili morebitno prisotnost mlečnih podočnikov.

Položaj neizraslih podočnikov smo analizirali tudi na panoramskih rentgenskih slikah. Analizo smo načrtovali po zgledu študije Stivarosa in Mandalla (3). Z ortopantomografskih posnetkov, narejenih pred pričetkom zdravljenja, smo ugotavljali kot odklona neizraslih podočnikov od središčnice, lego koreninskega vrška neizraslega podočnika v vodoravni smeri glede na korenine sosednjih zob in stopnjo prekrivanja korenine stranskega sekalca. Na grizna robova zgornjih srednjih sekalcev smo zarisali ravno črto in na slednjo med korenini postavili pravokotnico, ki je predstavlja la referenčno središčnico. Kot med neizraslim podočnikom ter središčnico smo izmerili s pomočjo digitalnega kotomera *Screen Protractor 4.0* (slika 1). Merili smo 2-krat z 1-te-



Slika 1. Prikaz merjenja kota med neizraslim podočnikom ter središčnico s pomočjo digitalnega kotomera (Arhiv Centra za zobno in čeljustno ortopedijo Stomatološke klinike v Ljubljani).



denskim zamikom in za referenco uporabili izračunano povprečje.

Zbrane podatke smo vnesli v preglednico programa *Microsoft Office Excel 2007*.

S programom *SPSS Statistics 17.0* smo izvedli deskriptivno analizo in Fisherjev eksaktni test. Statistično značilnost je predstavljala vrednost  $p=0,05$ .

## REZULTATI

Zbrali smo dokumentacijo 35 pacientov, ki so imeli skupno 40 neizraslih podočnikov. 14 (40 %) preiskovancev je bilo moškega, 21 (60 %) pa ženskega spola.

Ob sprejemu na oddelek je bilo 20 (57,14%) pacientov starejših od 13 let, 15 (42,86%) pa mlajših od 13 let. Povprečna starost ob sprejemu je bila  $15,4 \pm 5,05$  leta. Najmlajši napoteni pacient je bil star 9,6 leta, najstarejši pa 35,5 let.

Perzistentne mlečne podočnike je imelo 5 (33,33%) otrok iz skupine mlajših od 13 let. Pri starejših od 13 let je imelo mlečnike 15 (75%) preiskovancev. V celotnem vzorcu je imelo perzistentne mlečnike 22 (62,86%) pacientov.

Posamezni levi podočnik ni izrasel pri 17 (48,57%) pacientih, posamezni desni pa pri 11 (31,43%) pacientih. Obojestransko sta bila podočnika neizrasla pri 5 (14,29%) pacientih.

Palatinalno lego neizraslega podočnika smo ugotovili pri 28 (80%) pacientih, bukalno pa pri 7 (20%) pacientih.

Analizirali smo 35 panoramskih rentgenskih slik, narejenih pred pričetkom zdravljenja. Če je imel pacient neizrasla oba podočnika, smo pri analizi upoštevali zob z manj ugodno lego. Fisherjev eksaktni test je med starostnima skupinama pokazal značilno razliko v nagibu neizraslega podočnika glede na središčnico. Izmerjeni kot je pri pacientih, starejših od 13 let, značilno pogosteje presegal  $15^\circ$  (tabela 1).

## RAZPRAVLJANJE

Neizrasli podočniki so razmeroma pogosta nepravilnost. Če motnjo izražanja pravočasno razpoznamo, jo lahko preprečimo tako, da preventivno izdremo mlečni podočnik. To v večini primerov zadostuje, da se lega stalnega podočnika popravi in zob spontano izraste (2). Žal nepravilnost v zgodnji fazi ostaja velikokrat prezrta, pacienti pa so k ortodontu napoteni, ko je za preventivne ukrepe že prepozno (15). V tem primeru je obravnava dolgotrajna in zapletena.

Zbrali in analizirali smo dokumentacijo 35 pacientov, ki so bili zaradi neizraslih podočnikov v zgornji čeljusti od leta 2000 do leta 2009 obravnavani na Centru za zobno in čeljustno ortopedijo Stomatološke klinike v Ljubljani. V raziskavo smo zajeli 21 deklet in 14 fantov. Razmerje se sklada z uveljavljenim spoznanjem, da so zgornji podočniki pri ženskah neizrasli 2-krat pogosteje kot pri moških (16). 7 (20%) pacientov je imelo podočnike neizrasle na bukalni, 28 (80%) pa na palatinalni strani. 5 (14,28%) pacientov je imelo neizra-

Tabela 1. Analiza lege neizraslih podočnikov s panoramskih rentgenskih slik glede na starostno skupino.

	Steri do 13 let (n = 15)	Steri več kot 13 let (n = 20)	p
Nagib neizraslega podočnika glede na središčnico – n (%)			
0–15°	7 (47)	2 (10)	0,022
več kot 15°	8 (53)	18 (90)	
Prekrivanje korenine stranskega sekalca v vodoravni smeri – n (%)			
do polovice širine korenine	8 (53)	6 (30)	0,1870
prek polovice širine korenine	7 (47)	14 (70)	
Lega vrška podočnikove krone v vertikalni smeri glede na korenino stranskega sekalca – n (%)			
nižje od polovice dolžine korenine	7 (47)	12 (60)	0,506
višje od polovice dolžine korenine	8 (53)	8 (40)	

sla oba podočnika. Slednje vrednost 8% iz literature nekoliko presega, medtem ko se je ostali podatki držijo (16). Boljše ujemanje bi verjetno dosegli z večjim vzorcem.

Povprečna starost ob sprejemu je bila 15,4 leta. Standardni odklon je bil 5,05 leta, kar kaže na veliko starostno razpršenost. Paciente smo glede na starost razdelili na stare do 13 let in na starejše od 13 let. Za takšno delitev smo se odločili, ker je 10.–13. leta mogoče na izražanje podočnika vplivati z izdrtjem mlečnega predhodnika. V naši raziskavi smo ugotovili, da je bila več kot polovica (57,14%) pacientov ob sprejemu starejših od 13 let in so s tem presegli starost, primereno za prestrezne ukrepe. Po 13. letu izdrtje mlečnega podočnika namreč načeloma ne spodbudi več spontane izrasti stalnega namestnika (2). Obenem je imelo 22 (62,86%) pacientov v ustih še vedno prisotne mlečne podočnike. V mlajši skupini je imelo perzistentne mlečne podočnike 5 (33,33%) pacientov. Pri starejših od 13 let je bilo takšnih primerov 15 (75%). To kaže na to, da se zobozdravniki pri mlajših pogosteje odločijo za preventivno izdrtje mlečnikov. Vseeno bi bilo potrebno glede tega storiti več in o pomenu skrbnega spremljanja izražanja seznaniti tako osebne zobozdravnike kot starše. Diagnostično tipanje izboklin, ki se približno leto in pol pred izrastjo stalnih podočnikov pojavijo na sluznici zgornjega ustnega preddvora, je preprosta, a zelo učinkovita metoda za preprečevanje nastanka kasnejših nepravilnosti (2).

Legla neizraslega podočnika je pri odločanju glede obravnave ključnega pomena in se s časom spreminja. Neizrasli podočniki se pomikajo vse bolj mezialno. V izjemnih primerih lahko tudi prečkajo središčnico ter preidejo na drugo stran, čemur pravimo transmigracija. Ta je sicer pogostejša pri neizraslih podočnikih v spodnji čeljusti, a se v zelo redkih primerih pojavlja tudi v zgornji čeljusti (17).

V naši raziskavi značilne razlike v anteroposteriorni legi med starostnimi skupinami nismo ugotovili, smo pa dokazali, da pri starejših od 13 let nagib podočnikov značilno pogosteje presega 15°. Al-Nimri s sod. je ugotovil, da se pri nagnjenosti nad 25° kar v 50% pogosteje pojavijo resorpcije korenin stranskih sekalcev (18). V naši študiji je bilo 16 (45,71%) pacientov, katerih podočniki so presekali naklon 30°. Delež je visok in ti pacienti so posebej ogroženi za resorpcijo korenin sosednjih zob, zlasti stranskih sekalcev. Ker do resorpcij najpogosteje pride v srednji tretjini sekalčeve korenine, je rentgenološko razpoznavanje zaradi prekrivanja struktur težavno (19).

## ZAKLJUČKI

Rezultati naše raziskave kažejo, da so motnje izražanja zgornjih podočnikov pogosto odkrite in obravnavane šele v starosti, ko je čas za prestrezne ukrepe že zamujen. Mlečni podočniki so pri številnih pacientih s to nepravilnostjo še vedno prisotni v ustih. Obenem smo ugotovili, da se lega neizraslih podočnikov s starostjo slabša, saj se kot med središčnico in osjo neizraslega zoba povečuje. To lahko otežuje zdravljenje in povzroča zaplete z resorpcijami korenin sosednjih zob.

Pri prihodnjem raziskovalnem delu bi bilo smiselno v raziskavo vključiti tudi druge ortodontske centre, saj bi s povečanim vzorcem dobili za celotno slovensko populacijo reprezentativnejše rezultate. Posebej zanimivo bi bilo z vidika lege podočnika in starosti pričetka terapije osvetliti trajanje in izid zdravljenja.

## ZAHVALA

K načrtovanju in izvedbi raziskave so pomembno pripomogli asist. Jasmina Primožič, mag. Sanja Zupančič, prof. dr. Franc Farčnik, zavod Orthos in Center za zobno in čeljustno ortopedijo Stomatološke klinike v Ljubljani. Pri srčna hvala!

**LITERATURA**

1. Thailander B, Myrberg N. The prevalence of malocclusion in Swedish schoolchildren. *Scand J Dent Res.* 1973; 81 (1): 12–20.
2. Ericson S, Kuroi J. Early treatment of palatally erupting maxillary canines by extraction of the primary canines. *Eur J Orthod.* 1988; 10 (4): 283–95.
3. Stivaros N, Mandall NA. Radiographic factors affecting the management of impacted upper permanent canines. *J Orthod* 2000; 27 (2): 169–73.
4. Premik M, Premik - Banič A, Drevenšek M. Diagram izrasti stalnih zob kot diagnostični pripomoček. *Zobozdrav Vestn.* 1999; 54 (2): 4–9.
5. Ellis E, Hupp JR, Tucker MR. *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery.* 4th Edition. Missouri: Mosby Inc; 2003. p. 184, 205.
6. Baccetti T, Franchi L, Moggi Cecchi JM, et al. Associated dental anomalies in an Etruscan adolescent. *Angle Orthod.* 1995; 65 (1): 75–80.
7. Iseri H, Uzel I. Impaction of maxillary canines and congenitally missing third molars. Description of an ancient skull (7250–6700 BC). *Eur J Orthod.* 1993; 15 (1): 1–5.
8. Bishara SE. Impacted maxillary canines: a review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1992; 101 (2): 159–71.
9. Leivesley WD. Minimizing the problem of impacted and ectopic canines. *J Dent Child.* 1984; 51 (5): 367–70.
10. Andreassen JO, Kolsen Petersen J, Laskin D. *Textbook and color atlas of dental impactions. Diagnosis, treatment and prevention.* Copenhagen: Munksgaard; 1997. p. 126–65.
11. Ericson S, Kuroi J. Longitudinal study and analysis of clinical supervision of maxillary canine eruption. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1986; 14 (3): 172–6.
12. Ericson S, Kuroi J. Radiographic assessment of maxillary canine eruption in children with clinical signs of eruption disturbance. *Eur J Orthod.* 1986; 8 (3): 133–40.
13. Farčnik F, Ovsenik M, Drevenšek M, et al. *Klinična diagnostika v čeljustni in zobni ortopediji.* Ljubljana: Katedra za čeljustno in zobno ortopedijo; 2005.
14. Ericson S, Kuroi J. Incisor root resorptions due to ectopic maxillary canines imaged by computerized tomography: a comparative study in extracted teeth. *Angle Orthod.* 2000; 70 (4): 276–83.
15. Shaw WC. Occlusal management for the adolescent. *Br Dent J.* 1985; 158 (12): 450–4.
16. Dachi SF, Howell FV. A survey of 3874 routine full mouth radiographs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1961; 14: 1165–9.
17. Aras MH, Büyükkurt MC, Yolcu U, et al. Transmigrant maxillary canines. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008; 105 (3): 48–52.
18. Al-Nimri K, Gharaibeh T. Space conditions and dental and occlusal features in patients with palatally impacted maxillary canines: an aetiological study. *Eur J Orthod.* 2005; 27 (5): 461–45.
19. Ericson S, Kuroi J. Radiographic examination of ectopically erupting maxillary canines. *Am J Orthod.* 1987; 91 (6): 483–92.

Prispelo 2. 8. 2010

Tina Bizjak<sup>1</sup>, Rajko Saletinger<sup>2</sup>

# Južnoameriška tripanosomoza – Chagasova bolezen

*American Trypanosomiasis – Chagas Disease*

---

## IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** Chagasova bolezen, *Trypanosoma cruzi*, kardiomiopatija, megakolon, megaefozogus

Minilo je stoletje, odkar je brazilski zdravnik Carlos R. J. Chagas leta 1909 opisal morfologijo in življenjski krog zajedavca *Trypanosoma cruzi*, ki povzroča Chagasovo bolezen. *Trypanosoma cruzi* najdemo predvsem v stenicah in majhnih sesalcih ter je razširjena vse od jugozahodnega dela Združenih držav Amerike do osrednje Argentine in Čila. Chagasova bolezen poteka skozi več različnih obdobj. Začetno obdobje je lahko asimptomatsko ali poteka z neznačilno sliko akutnega vročinskega stanja. Sledi latentno obdobje, ki lahko traja več desetletij ali vse življenje. Pri 10–30% okuženih bolnikov se po latentnem obdobju pojavijo znaki kronične okužbe z zapleti s strani srca in prebavnega trakta. Vse do sredine 20. stoletja so pojavljanje Chagasove bolezni povezovali s slabimi bivalnimi pogoji kmečkega prebivalstva. Preseljevanje ljudi je povzročilo, da se je Chagasova bolezen v zadnjih letih pričela vse pogosteje pojavljati tudi v mestih. Zaradi vse večjega števila popotnikov je potrebno poznavanje Chagasove bolezni tudi v našem okolju.

---

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** Chagas disease, *Trypanosoma cruzi*, cardiomyopathy, megacolon, megaesophagus

It has been a century since the Brazilian physician Carlos R. J. Chagas first described the basic morphology and life cycle of the American trypanosome, a parasite which causes Chagas disease. Chagas disease is a zoonosis caused by *Trypanosoma cruzi*. *Trypanosoma cruzi* is found mostly in blood-sucking triatomine insects and small mammals in areas ranging from the southern and southwestern United States to central Argentina and Chile. The acute phase of the infection usually passes unnoticed because it is symptom free or exhibits only mild, nonspecific symptoms and signs. After a latent period, 10–30% of patients develop signs of chronic infection with cardiac and gastrointestinal complications. Up to the mid-20th century, the epidemiology of the disease was closely linked to the extreme poverty of the peasant population and to their housing. In recent decades, however, the migration of people from the countryside to towns has resulted in the urbanization of this rural disease. The increasing number of international travelers urges us to be alert to Chagas disease also in non-endemic regions.

---

<sup>1</sup> Tina Bizjak, štud. med., Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, 8036 Graz, Avstrija; tina.bizjak20@gmail.com

<sup>2</sup> Asist. mag. Rajko Saletinger, dr. med., Oddelek za nalezljive bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

## UVOD

Leta 1909 je zdravnik Carlos R. J. Chagas prvič opisal Chagasovo bolezen. Prenašalca boleznii je poimenoval po svojemu mentorju Oswaldu Cruzu *Trypanosoma cruzi*. Chagasova bolezen (CB) je zoonoza, ki se pojavlja zlasti v Srednji in Južni Ameriki. Bolezen povzroča zajedavec *T. cruzi*, katerega rezervoar so različne divje živali. Akutni okužbi sledi latentno obdobje, ki lahko traja več desetletij ali vse življenje. Slaba tretjina bolnikov razvije kronično obliko boleznii z zapleti na srcu in prebavilih.

## ETIOLOGIJA IN EPIDEMIOLOGIJA

*T. cruzi* je evkarionski enoceličar iz reda kinetoplastidov in družine tripanosomatid. Glavni prenašalci *T. cruzi* so različne vrste stenic (slika 1), ki živijo v gnezdih ptic, votlih palmovih drevesih, brlogih in v skalnih razpokah (1). Za okužbo s *T. cruzi* so dovzetni številni sesalci, človek je le naključni gostitelj (2).



Slika 1. *Stenica* (3).

Do okužbe s *T. cruzi* pride lahko:

- z okuženim iztrebkom stenic (preko veznic, ran na koži, kontaminirane hrane),
- s transfuzijo okužene krvi,
- s presaditvijo okuženih organov,
- kongenitalno (prirojena okužba),
- z materinim mlekom oz. s primesjo krvi v materinem mleku zaradi poškodovanih bradavic in
- ob nesreči pri laboratorijskem delu.

Po oceni Vseameriške zdravstvene organizacije (angl. *Pan American Health Organisation*) je s *T. cruzi* okuženih med 10 in 12 milijonov

ljudi. Znake kronične okužbe zasledimo pri 10 do 30 % bolnikov. Zaradi posledic kronične okužbe s *T. cruzi* umre letno okrog 45.000 ljudi (4).

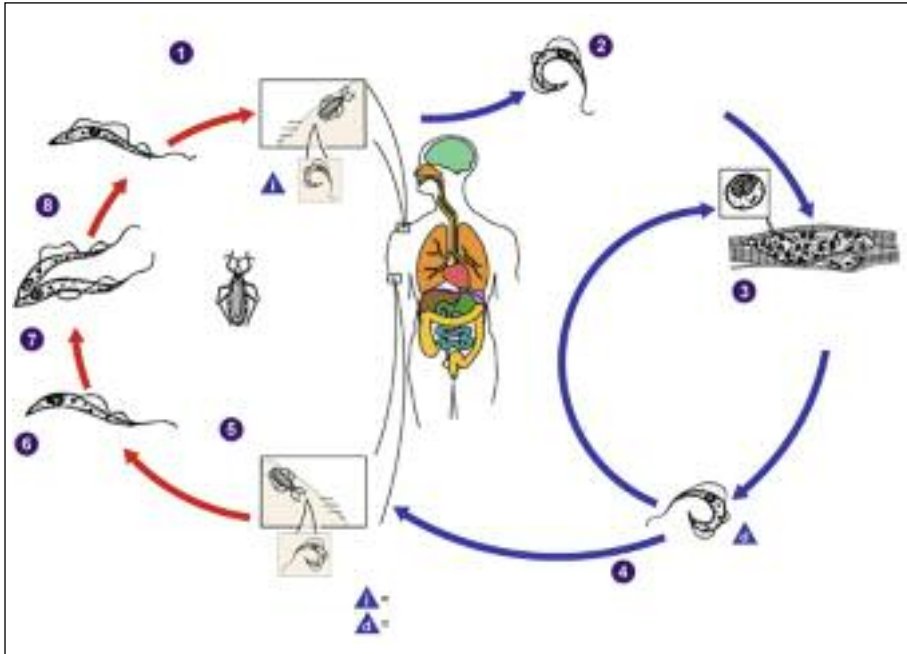
## RAZVOJNI KROG ZAJEDAVCA

*T. cruzi* se razmnožuje le v prebavnem traktu stenice, kjer iz epimastigotov nastajajo tripomastigoti. Epimastigoti so vretenaste oblike, veliki 20–40 μm in so sposobni razmnoževanja. Tripomastigoti so zavite oblike parazita z bičkom, dolgim približno 20 μm, ki pa se niso sposobni razmnoževati. Stenice jih izločajo v iztrebkih med krvnim obrokom na sesalcu. Izločeni tripomastigoti vstopajo v gostitelja preko sluznic ali poškodovane kože, medtem ko skozi nepoškodovano kožo ne morejo prehajati.

Stenica se s *T. cruzi* okuži med krvnim obrokom na okuženem sesalskem gostitelju. Transovarialni prenos tripanosom med stenicami ni možen (1).

V telesu sesalskega gostitelja tripomastigoti vstopajo v nefagocitne celice, zlasti v mišične celice, in pa tudi v fagocitne ter nekatere druge celice (2). S tem aktivirajo posebno molekulo Tc-Tox, ki zajedavcu omogoča izhod iz vakuole. V celici se *T. cruzi* nahaja prosto v citoplazmi, kjer izgubi biček in se preobrazi v amastigota. Amastigoti so tanke oblike parazita, premera 3–5 μm, zmožni so razmnoževanja. Z razmnoževanjem amastigotov nastajajo psevdociste, znotraj katerih se po 5 dnevih amastigoti preobrazijo v tripomastigote v intermediarni obliki. Psevdociste najdemo v mnogih tkivih, najpogosteje pa v srčni mišici, skeletnih mišicah in v gladkih mišicah črevesja. Po razpoku psevdociste se tripomastigoti sprostitjo v krvni obtok. Sproščeni tripomastigoti so dveh oblik, od katerih ima najbrž vsaka svojo vlogo. Tanjše, zelo aktivne oblike tripomastigotov, ki jih najdemo v krvi samo med akutno okužbo, so potrebne za naslednji znotrajcelični razvojni krog v gostitelju. Manjše, širše in manj aktivne oblike tripomastigotov, so najbrž potrebne za okužbo stenic ob naslednjem krvnem obroku (6).

Razvojni krog zajedavca je sklenjen, ko se nova stenica s krvnim obrokom okuži s tripomastigoti, ki se nato v njenem črevesu preobrazijo v amastigote in sferomastigote (2). Sfe-



Slika 2. Razvojni krog *T. cruzi*. 1 – stenica med krvnim obrokom okuži gostitelja, 2 – metaciklični tripomastigot vstopa v celice gostitelja in se spremeni v amastigota, 3 – amastigoti se množijo v okuženih celicah, 4 – amastigoti se preobrazijo v tripomastigote in vstopijo v krvni obtok, 5 – stenica se ponovno hrani, tokrat na okuženem gostitelju, 6 – epimastigoti v črevesju stenice, 7 – razmnoževanje v črevesju stenice, 8 – metaciklični tripomastigot v črevesju, d – diagnostični stadij zajedavca, i – infektivni stadij zajedavca (5).

romastigot je podoben amastigotom, ima nekoliko večji biček in se vidno premika. Telo in biček sferomastigota se nato večata in preoblikujeta v tipično obliko epimastigotov, ki se pritrldijo na steno črevesja stenice. Amastigoti, sferomastigoti in epimastigoti so proliferacijske razvojne oblike parazita z zmožnostjo razmnoževanja (6). Iz epimastigotov se razvijejo metaciklični tripomastigoti. Stenice postanejo kužne 10–15 dni po okužbi (2).

## PATOLOGIJA

Pri naravnem poteku CB lahko pride v določenih primerih v začetni fazi do akutnega miokarditisa. Le-ta se sicer redko, a najpogosteje pojavlja pri otrocih in lahko privede do življenja ogrožujočih motenj srčnega ritma in do nenadnega zastoja srca. 2–3% otrok, mlajših od 2 let, razvije akutni miokarditis in v 50% meningoencefalitis, ki sta smrtno nevarna. Akutni okužbi miokarda sledi okrevanje, pri nekaterih bolnikih se 10–30 let kasneje razvije dilatativna kardiomiopatija (7, 8).

Srce je pri bolnikih s kronično CB najpogosteje prizadeti organ. Pogosta je razširitev obeh srčnih prekatov, predvsem desnega. Srčna mišičnina je tanjša, pojavi se apikalna anevrizma in muralni trombi. Fibroza in kronične vnetne spremembe prizadenejo prevodni sistem srca, zlasti obe glavni veji Hisovega snopa (1, 2, 7, 8).

Prizadetost prebavil se pri bolnikih s kronično CB najpogosteje kaže z megaezofagusom, ki je lahko predstopnja karcinoma požiralnika, in megakolonom. Megakolon in megaezofagus sta izredno razširjena dela prebavne cevi, pri megakolonu gre za prizadetost debelega črevesa, pri megaezofagusu pa požiralnika. Prizadeti deli prebavne cevi imajo slabotno peristaltiko. Histološko vidimo zmanjšano število nevronov v mienteričnem pletežu, peri- in intraganglijsko fibrozo s proliferacijo Schwannovih celic in limfocitozo. Degenerativna vnetna nevropatija črevesja, povezana s Chagasovo boleznijo, vodi do psevdoobstrukcije, motenega pretoka skozi čreves-

je zaradi nedelovanja črevesne motilitete, katere vzrok ni mehanska blokada (1, 2, 9).

## KLINIČNA SLIKA

### Akutno obdobje

Akutno obdobje CB pogosteje zasledimo pri otrocih. Lahko je asimptomatsko ali ostane neprepoznano zaradi neznačilnih znakov in simptomov.

Inkubacijska doba znaša 7–14 dni, če pride do okužbe s transfuzijo okužene krvi, pa nekaj mesecev.

Če je zajedavec vstopil preko kože, lahko na tem mestu zasledimo čvrsto rdečino s povečanimi lokalnimi bezgavkami – šagom. Pri 30–50 % bolnikov vstopi *T. cruzi* v telo preko očesne veznice, kar privede do nastanka značilnega znaka Romaña, ki se kaže z oteklino veke in tkiva okrog očesa ter z vnetjem očesne veznice (slika 3). Ob tem lahko ugotovljamo tudi povečane lokalne bezgavke (1, 2). Bolniki imajo lahko v akutni fazi tudi generalizirano povečane bezgavke, vročino, bolečine v mišicah, glavobol, povečana jetra in vranico, oteklino obraza in izpuščaj s podkožnimi vozlički (lipošagomi). Navajajo lahko pomanjkanje apetita, bruhanje in drisko. Tahikardija in spremembe v EKG-ju kažejo na akutni miokarditis (10).

Med akutno fazo se lahko razvije meningoencefalitis, ki je pogostejši pri prirojenih okužbah in pri imunsko oslabljenih bolnikih. V sklopu prirojene okužbe pogosto zasledimo še povečana jetra in vranico, vročino, konvul-

zije, tremor, oslABLJENE REFLEKSE, motnje dihanja in po koži številne šagome. Pogosto zasledimo tudi spremembe v EKG-ju. Prezgodaj rojeni otroci s prirojeno CB imajo slabo prognozo (2).

### Latentno obdobje

Akutnemu obdobju sledi latentno obdobje brez kliničnih znakov, ki lahko traja tudi več desetletij, lahko tudi vse življenje. V tej fazi bolniki so povsem brez težav (1, 8).

### Kronično obdobje

10–30 % bolnikov s kronično okužbo razvije različne spremembe v EKG-ju, ki so posledica kronične CB. Zasledimo lahko desnokračni blok, levi prednji hemiblok, motnje prevajanja na nivoju atrioventrikularnega vozla, sinusno bradikardijo, prekatne tahikardije, spremembe v valu T in spremenjen zobec Q. Bolniki lahko navajajo palpitanje, bolečine v prsih, otekanje nog, omotičnost, omedlevice in dušenje. Na rentgenogramu pljuč in srca lahko zasledimo povečano srce.

Manjši delež bolnikov s CB razvije nepravilnosti prebavnega trakta. Najpogosteje sta prizadeta požiralnik (megaezofagus) in debelo črevo (megakolon). Bolnik ob tem navaja težko požiranje, zatekanje hrane in močno zaprtost zaradi izgube peristaltike (1, 2).

## KLINIČNA SLIKA CHAGASOVE BOLEZNI PRI IMUNSKO OSLABLJENIH BOLNIKI

Pri bolnikih, kronično okuženih s *T. cruzi*, lahko pride do reaktivacije okužbe ob zmanjšanju imunosti ( uvedba imunosupresivnih zdravil, okužba s HIV). Pojavnost reaktivacije CB pri imunsko oslabljenih bolnikih ni povsem znana. Klinična slika je lahko med reaktivacijo celo hujša od akutne oblike CB pri imunsko zmožnih bolnikih. Pogosto pride do prizadetosti osrednjega živčevja, ki se kaže s sliko akutnega meningoencefalitisa. Pri bolnikih, okuženih s HIV, so opažali pojav možganskih ognjokov, ki jih ne zasledimo pri imunsko zmožnih bolnikih s CB. Pri imunsko oslabljenih bolnikih pride ob reaktivaciji CB pogosto do razvoja kožnih sprememb, bogatih s paraziti. Preživetje bolnikov s CB, ki so jim pre-



Slika 3. Znak Romaña (3).

sadili srce, je daljše od preživetja bolnikov, ki so jim srce presadili iz drugih razlogov, zato CB ne predstavlja kontraindikacije za presaditev srca (2).

## DIFERENCIALNO DIAGNOSTIČNE MOŽNOSTI

Znak Romaña kaže na možnost akutne CB, lahko pa je enostransko vnetje očesnih veznic posledica pika žuželke ali poškodbe. Vročina in drugi sistemski znaki, prisotni na začetku bolezni, so nespecifični in jih lahko zasledimo tudi pri drugih boleznih (1).

Možne diferencialne diagnoze Chagosome kardiomiopatije so: odpoved srčne mišičnine zaradi anemije, beriberija in hipertiroidizma, poporodna srčna odpoved, akutne revmatične bolezni, bolezni srčnih zaklopk, prirojene nepravilnosti srca, prizadetosti osrčnika in akutni miokarditis drugega izvora (coxsackievirus), vazospazem koronarnih arterij in atriioventrikularni (AV) blok (6–8, 11).

Megaezofagus se pojavlja pri ahalaziji (nesposobnost sprostitve gladkega mišičja v steni požiralnika) in pri strikturah ter raznih tumorjih. Pri možnih diagnozah megakolona je pomembno pomisliti na: Hirschsprungovo bolezen (kongenitalni megakolon), megakolon psihogenega izvora, megakolon zaradi striktur, zaradi kronične zlorabe odvajal, ob raznih nevroloških boleznih (Parkinsonova bolezen), ob generalizirani sklerodermiji in amiloidozi ter zaradi kronične zlorabe opijatov (6, 9).

## DIAGNOSTIKA

Diagnoza akutne CB je zelo težka. Pri tem so pomembni podatki o: bivanju bolnika v endemičnem področju, prejeti transfuziji krvi



Slika 4. Mikroskopska slika *Trypanosoma cruzi* (3).

na endemičnem področju, rojstvu otroka materi, ki je okužena s *T. cruzi*, ali laboratorijski nesreči pri delu z zajedavcem (2).

Diagnozo akutne CB najpogosteje postavimo z neposrednim dokazom zajedavca v vzorcu krvi, pregledane pod mikroskopom (slika 4). Pri imunsko oslabljenih bolnikih moramo na prisotnost zajedavca pregledati še druge kužnine – bezgavke, kostni mozeg, perikardialno tekočino in cerebrospinalni likvor. Dokazovanje specifičnih protiteles razreda IgM se ni izkazalo kot učinkovita metoda za postavitev diagnoze akutne CB.

Okužbo s *T. cruzi* lahko v akutni fazi dokažemo tudi s kultivacijo iz krvi ali drugih kužnin ali s ksenodiagnostiko. Pri slednji se laboratorijsko gojene stenice hranijo na bolniku. Po 20–25 dneh njihovo črevesno vsebino pregledamo na prisotnost tripanosom. Obe metodi sta dolgotrajni in imata nizko občutljivost, zato ju pri rutinski diagnostiki ne uporabljamo (1). Diagnoza prirojene okužbe s *T. cruzi* se vedno postavi z neposrednim dokazom zajedavca v popkovni krvi. Serološko testiranje otrok z dokazovanjem specifičnih protiteles razreda IgG je smiselno šele 6–9 mesecev po porodu, pri tistih otrocih, pri katerih so bili testi na neposredno dokazovanje zajedavca ob porodu negativni (2).

V latentnem obdobju je bolezen možno dokazati s specifičnimi protitelesi. Povzročitelja lahko najdemo tudi v krvi s pomočjo verižne reakcije s polimerazo (PCR metode), ni pa ga moč videti pod mikroskopom (8).

Kronično CB dokazujemo z določanjem specifičnih protiteles razreda IgG v bolnikovi krvi. Neposredno dokazovanje povzročitelja je v tej fazi bolezni drugotnega pomena. Na voljo so različni serološki testi, ki so zelo nespecifični, saj so lahko lažno pozitivni pri bolnikih z drugimi nalezljivimi boleznimi (npr. malarija, lišmanioza, sifilis). Za potrditev diagnoze CB je zato potrebno pri posameznem bolniku opraviti več različnih seroloških testov hkrati. S tem so povezani tudi veliki stroški testiranja, zlasti v krvodajalskih centrih (1). Danes najpogosteje uporabljamo indirektno imunofluorescenco (IIF), ELISA (angl. *enzyme-linked immunosorbent assay*) in indirektno hemaglutinacijo. Indirektna imunofluorescenca temelji na medsebojnem učinkovanju antigenov in protiteles, ELISA pa na



reakciji encimatskega obarvanja. Protitelesa najprej markiramo z encimom. Ko se protitelesa vežejo na antigen, pride do spremembe barve vzorca. Pri indirektni hemaglutinaciji pa se najprej vežejo antigeni na površino eritrocitov, na katere se nato vežejo specifični antigeni. Analizo ELISA *Food and Drug Administration* (FDA) od decembra 2006 priznava kot metodo za testiranje krvnih pripravkov in od leta 2008 za testiranje potencialnih darovalcev pred odvzemom organov (12).

V Sloveniji izvajajo diagnostiko CB v laboratoriju za parazitologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani. Povzročitelja CB dokazujejo neposredno v razmazu periferne krvi, na voljo so tudi serološki testi.

## ZDRAVLJENJE

Za zdravljenje CB imamo na voljo dve zdravili, ki učinkujeta na tripomastigote in amastigote.

Nifurtimoks je analog nitrofurana, ki sproži tvorbo prostih radikalov. To privede do peroksidacije maščob, poškodbe celične membrane, aktivacije encimov in uničenja DNA ter v končni fazi do uničenja okužene celice in smrti zajedavca (13, 14).

Mnogi bolniki med zdravljenjem z nifurtimoksom navajajo bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje, neješčnost in hujšanje. Možni stranski učinki so tudi nemir, nespečnost, parestezije in krči. Neželeni učinki navadno izzvenijo z znižanjem odmerka ali s prenehanjem zdravljenja (2).

Nifurtimoks dajemo 3-krat dnevno v odmerku 8–10 mg/kg. Bolnika zdravimo vsaj 90 dni. Pri otrocih, starih 1–10 let, so odmerki višji, in sicer 15–20 mg/kg.

Benznidazol je derivat nitroimidazola in deluje podobno kot nifurtimoks. V Latinski Ameriki velja za zdravilo izbora, saj ima manj stranskih učinkov od nifurtimoksa (2). Najpogostejši stranski učinki so periferna nevropatija, izpuščaji in granulocitopenija.

Običajni odmerek benznidazola je 5–7 mg/kg, odrasli ga jemljejo 2-krat dnevno. Odmerek za otroke znaša 10 mg/kg. Bolnika zdravimo 60 dni.

Vse bolnike z akutno CB, prirojeno CB in imunsko oslabiljene bolnike z reaktivacijo kronične okužbe je potrebno zdraviti. Zdra-

vilu izbora je benznidazol. Učinkovitost zdravljenja akutne CB je okrog 70 %. Zgodnje zdravljenje prirojene CB pa ima 90 % učinkovitost (13).

Z benznidazolom zdravimo tudi vse otroke s kronično CB, saj je pričakovati visok delež ozdravitev (9). Pri odraslih, ki so okuženi že dalj časa, je verjetnost parazitološke ozdravitve nizka, manj kot 10 % (15).

Podatki o zdravljenju žensk s kronično CB pred nosečnostjo z namenom zmanjšati verjetnost kongenitalnega prenosa so zelo skopi. Malo je tudi podatkov o profilaktičnem zdravljenju kronične okužbe pri bolnikih, pri katerih bo uvedeno imunosupresivno zdravljenje (npr. zaradi presaditve organov) oz. pri že imunsko oslabiljenih bolnikih (npr. bolnikih, okuženih z virusom HIV).

Bolnikov s kronično simptomatsko CB dolgo niso zdravili s protizajedavskimi zdravili zaradi zelo pogostih stranskih učinkov, male verjetnosti za ozdravitev ter še zmeraj pomembnejših raziskav o bolezni in njeni terapiji. V zadnjem času so z različnimi študijami dokazali, da zdravljenje z benznidazolom upočasnjuje nastajanje in razvoj Chagasove kardiomiopatije pri odraslih (16). V kroničnem obdobju je zlasti pomembno podporno zdravljenje srčnega popuščanja in prevodnih motenj ter zapletov s strani prebavil.

Kardiomiopatijo v poteku kronične Chagasove bolezni zdravimo podporno. Nespecifično zdravljenje vsebuje vstavev srčnega vzpodbujevalnika, ki ga vstavimo pri AV bloku in srčni odpovedi. Ugotovili so, da verapamil pozitivno deluje na poškodbe miokarda pri kronični Chagasovi bolezni. Amiodaron ugodno deluje na motnje ritma, povezane s Chagasovo kardiomiopatijo, v randomizirani študiji so s terapijo celo znižali smrtnost. Možna je presaditev srca (7, 17).

Megaezofagus in megakolon zdravimo kirurško. Pri megaezofagusu največkrat opravimo ezofagektomijo – operacijsko odstranitev požiralnika ali njegovega dela.

## PREPREČEVANJE

Pri preprečevanju bolezni je pomembno oza-veščanje prebivalcev, ki živijo v endemičnih predelih, ter kemično uničevanje prenašalcev, ki pa zaradi večinoma ekonomsko manj raz-

vitih držav, kjer stenice živijo, zaenkrat še ni tako razširjeno.

Popotniki, ki potujejo v endemična območja, naj se izogibajo prenočevanjem v prostori, v katerih bi lahko bile stenice, oz. naj uporabljajo repelente in zaščitne mreže.

Prenos s transfuzijo krvi predstavlja velik problem v endemičnih območjih CB, zato je zelo pomembno serološko testiranje darovane krvi (18).

Laboratorijsko osebje mora ob delu s *T. cruzi* uporabljati ustrezno zaščitno opremo (rokavice in zaščito za oči).

Cepivo proti CB ni na voljo (1).

## ZAKLJUČEK

Chagasova bolezen je zoonoza, ki se pojavlja v revnih predelih Srednje in Južne Amerike. Bolezen je lahko asimptomatska. V akutni fazi lahko poteka z neznačilno sliko akutnega vročinskega obolenja. Pri 10–30 % bolnikov pride z leti do zapletov s strani srca in prebavil. Diagnozo akutne faze boleznii postavimo

z neposrednim dokazom povzročitelja v krvi ali drugih kužninah. V poznem obdobju boleznii so nam v pomoč serološke preiskave, ki pa imajo nizko specifičnost. V bodoče bo nujno potrebno izdelati bolj specifične in cenovno dostopne diagnostične metode.

Zdravljenje akutne oblike boleznii s protizajedavskimi zdravili je precej učinkovito. V pozni simptomatski fazi boleznii pa protizajedavska zdravila niso učinkovita. Pri teh bolnikih je pomembno predvsem podporno zdravljenje. Zaenkrat je na voljo zelo malo podatkov o učinkovitosti zdravljenja kronične okužbe pri ženskah, z namenom zmanjšati tveganje prenosa okužbe na plod in za razvoj prirojene oblike boleznii. Potrebni bi tudi več raziskav o zaščitnem zdravljenju kronične okužbe pri imunsko oslabljenih bolnikih, kot tudi o zdravljenju bolnikov, pri katerih bo uvedeno imunosupresivno zdravljenje.

Zato ostaja najpomembnejše preprečevanje okužbe s *T. cruzi*. S CB se lahko zaradi vse večjega števila popotnikov srečamo tudi izven endemičnih področij (11).

## LITERATURA

1. Miles MA. American trypanosomiasis (Chagas' disease). In: Cook GC, Zumla A, eds. Manson's tropical diseases. 21th ed. Edinburgh: Elsevier Science Limited and W. B. Saunders; c2003. p. 1325–37.
2. Kirchhoff LV. Trypanosoma species (American trypanosomiasis, Chagas disease): biology of trypanosomes. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Vol II. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; c2010. p. 3481–9.
3. Die Raubwanze überträgt die Erreger der Chagas-Krankheit auf den Menschen [fotografija]. Man spricht von dem Romana-Zeichen [fotografija]. Trypanosoma cruzi [fotografija]. Reisemedizinisches Infoservice, Redaktion für Reise- und Tropenmedizin. Dosegljivo na: <http://www.fit-for-travel.de/Krankheiten-A-Z/Chagas-Krankheit>
4. Pays JF. Sword of Damocles or Russian roulette – what everyone knows or ought to know about Chagas disease. Bull Soc Pathol Exot [internet]. 2009 [citirano 2010 Jan 30]; 102 (5): 280–4. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20131420>
5. Trypanosomiasis, American, life cycle [fotografija]. Atlanta (GA): Centers for disease control and prevention. Dosegljivo na: <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/TrypanosomiasisAmerican.htm>
6. Tyler KM, Engman DM. The life cycle of Trypanosoma cruzi revisited. Int J Parasitol [internet]. 2001 [citirano 2010 Jan 30]; 31 (5–6): 472–81. Dosegljivo na: [http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B6T7F-42WX3BM-8&\\_user=10&\\_coverDate=05%2F01%2F2001&\\_alid=1260208820&\\_rdoc=4&\\_fmt=high&\\_orig=search&\\_cdi=5057&\\_sort=r&\\_docanchor=&view=c&\\_ct=181&\\_acct=C000050221&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=10&md5=66d7d24eab7d25446176e74652370701](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7F-42WX3BM-8&_user=10&_coverDate=05%2F01%2F2001&_alid=1260208820&_rdoc=4&_fmt=high&_orig=search&_cdi=5057&_sort=r&_docanchor=&view=c&_ct=181&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=66d7d24eab7d25446176e74652370701)
7. Fuster V, O'Rourke R, Walsh R, et al. hurst's the Heart. 12th ed. China: Mc-Graw Hill; c2007.
8. Schottelius J, Kramme S, Fleischer B. Trypanosoma cruzi. In: Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, et al, eds. Mikrobiologische Diagnostik Bakteriologie, Mykologie, Virologie, Parasitologie. Stuttgart: Thieme; c2009.
9. Wood JD. Chagas' Disease. In: Johnson LR, ed. Encyclopedia of Gastroenterology. Vol I. Memphis: Elsevier; c2004.
10. Hof H, Dörries R. Medizinisch relevante Protozoen (Trypanosoma cruzi). Medizinische Mikrobiologie. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; c2005.

11. Kirchoff LV. Chagas disease (American Trypanosomiasis): differential diagnosis & workup. eMedicine [internet]. 2001 [citirano 2010 May 17]. Dosegljivo na: <http://emedicine.medscape.com/article/214581-print>
12. Ndao O, Spithill TW, Caffrey R, et al. Identification of novel diagnostic serum biomarkers for Chagas disease in asymptomatic subjects by mass spectrometric profiling. *J Clin Microbiol* [internet]. 2010 [citirano 2010 May 17]; 48 (4): 1139–49. Dosegljivo na: <http://jcm.asm.org/>
13. Ignatius R, Liesenfeld O. Protozoen. In: Hahn H, Kaufmann SHE, Schulz TF, eds. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 6th ed. Heidelberg: Springer Verlag; c2009.
14. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Chemotherapy of protozoal infections: amebiasis, giardiasis, trichomoniasis, trypanosomiasis, leishmaniasis and other protozoal infections. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman and Gilman's manual of pharmacology and therapeutics*. 11th ed. New York: McGraw-Hill; c2006. p.1051–2, 1061–3.
15. Lauria-Pires L, Braga MS, Vexenat AC, et al. Progressive chronic Chagas heart disease ten years after treatment with anti-Trypanosoma cruzi nitroderivatives. *Am J Trop Med Hyg* [internet]. 2000 [citirano 2010 Jan 30]; 63 (3, 4): 111–8. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
16. Bern C, Montgomery SP, Herwldt BL, et al. Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States. A systemic review. *JAMA* [internet]. 2007 [citirano 2010 May 18]; 298 (18): 2171–81. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
17. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, et al. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet* [internet]. 1994 [citirano 2010 May 18]; 344: 493–8. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
18. Sosa-Estani S, Segura EL. Etiological treatment in patients infected by Trypanosoma cruzi: experiences in Argentina. *Curr Opin Infect Dis* [internet]. 2006 [citirano 2009 Dec 10]; 19: 583–7. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17075335>
19. Jackson Y, Angheben A, Carrilero Fernandez B, et al. Management of Chagas disease in Europe. Experiences and challenges in Spain, Switzerland and Italy. *Bull Soc Pathol Exot* [internet]. 2009 [citirano 2010 Jan 30]; 102 (5): 326–9. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20131427>

Prispelo 26. 1. 2010

Jaka Ostrovršnik<sup>1</sup>, Anina Cvirn<sup>2</sup>, Lucija Peterlin Mašič<sup>3</sup>

# Amfetamin in metamfetamin: mehanizem delovanja, učinki, zastrupitev in diagnostika

*Amphetamine and Methamphetamine: Mechanism of Action, Effects, Poisoning and Diagnostics*

---

## IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** amfetamin, metamfetamin, farmakologija amfetaminov, učinki amfetaminov, nevrotoksičnost, zastrupitev, zdravljenje odvisnosti

Uživanje amfetamina je po svetu zelo razširjeno, najbolj v Združenih državah Amerike, Avstraliji in Aziji. V Sloveniji uporaba amfetamina in metamfetamina ni tako razširjena, prav tako število uživalcev trenutno ne narašča. Amfetamini povzročajo občutek evforije. Učinki so posledica povečanega sproščanja dopamina, noradrenalina in serotonina v sinapsah centralnega živčnega sistema. V skupino amfetaminov uvrščamo spojine, ki jim je skupen amfetaminski skelet in psihostimulativno delovanje. Posamezni amfetamini se med seboj razlikujejo po farmakokinetičnih lastnostih (absorpciji, distribuciji, metabolizmu in izločanju) in jakosti delovanja, nekateri pa tudi po mehanizmu delovanja. Uživanje amfetaminov spremlja nevarnost akutne zastrupitve, ki je lahko smrtno nevarna, saj pride do prekomerne simpatomimetične stimulacije srčnožilnega sistema. V prvi vrsti se za simptomatsko zdravljenje zastrupitev uporabljajo benzodiazepini, ki zavirajo delovanje živčnega sistema. Kronično uživanje predvsem metamfetamina je nevrotoksično, saj povzroči značilne nevrokognitivne motnje. Kljub vsem nevarnostim uporabe amfetaminov, se ti uporabljajo tudi za zdravljenje motnje pozornosti s hiperaktivnostjo in narkolepsije. V Evropski uniji uporaba amfetaminov v te namene ni registrirana, saj se pri takem zdravljenju lahko razvije odvisnost. Žal trenutno ne poznamo učinkovite farmakoterapije za zdravljenje amfetaminske odvisnosti, a raziskave o uporabi atipičnih antipsihotikov, zaviralca kalcijevih kanalov isradipina in protiepileptika vigabatrina kažejo obetavne rezultate za uporabo v prihodnosti.

---

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** amphetamine, methamphetamine, pharmacology of amphetamines, amphetamine effects, neurotoxicity, poisoning, addiction treatment

Amphetamine consumption is highly spread throughout the world, especially in the United States of America, Australia and Asia. In Slovenia, the consumption of amphetamines and methamphetamines is not so spread and, furthermore, it is also not increasing. Amphetamines cause a euphoric state. Their effects are an immediate consequence of an increased release of dopamine, serotonin and noradrenaline in synapses of the central nervous system. Amphetamines are classified as substances that share an amphetamine skeleton. Amphetamines differ in their pharmacokinetic properties (absorption, distribution, metabolism and

---

<sup>1</sup> Jaka Ostrovršnik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; jaka.ostro@gmail.com

<sup>2</sup> Anina Cvirn, štud. farm., Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Doc. dr. Lucija Peterlin Mašič, mag. farm., Katedra za farmacevtsko kemijo, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

excretion) and potency, and some amphetamines also have a specific mechanism of action. Amphetamine usage is dangerous as can result in potentially lethal acute poisoning because of sympathomimetic overstimulation of the cardiovascular system. The first choice for the treatment of poisoning would be benzodiazepines, which suppress the nervous system. A prolonged, chronic usage of amphetamines, particularly methamphetamine, is neurotoxic and produces distinctive neurocognitive disorders. Despite being dangerous, amphetamines are used to treat attention deficit hyperactivity disorder and narcolepsy. This type of treatment is not registered in the European Union, however, because of its potential for the development of addiction. Unfortunately, there is no effective pharmacotherapy for the treatment of amphetamine addiction, but studies about the usage of the atypical antipsychotic and calcium channel blocker isradipine and the antiepileptic drug vigabatrin show promising results for future treatment.

## UVOD

Ime amfetamin izhaja iz kemijskega imena *alpha-methylphenethylamin*. Amfetamine uvrščamo med psihomotorične stimulanse. Prvič so jih sintetizirali leta 1887, na trgu so se pojavili leta 1932 (kot bronhodilatatorji in respiratorni stimulanse). Leta 1933 so opisali tudi njihove centralno stimulatvne učinke in jih leta 1937 začeli uporabljati za zdravljenje narkolepsije. Njihovo splošno uporabo je leta 1970 prepovedal Odllok o nadzorovanih substancah (angl. *Controlled Substance Act*) (1).

Amfetamini delujejo na centralni in periferni živčni sistem, njihovi učinki pa so odvisni od njihove kemijske strukture. Pri prekomernem odmerku lahko pride do akutne zastrupitve, ki se kaže z zelo raznoliko klinično sliko. Dolgotrajno uživanje običajnih odmerkov privede do nastanka odvisnosti in nevrogenativnih možganskih sprememb (predvsem pri uživanju metamfetamina) (2, 3). Znana je tudi uporaba amfetamina v terapevtske namene, vendar so odmerki v primerjavi z rekreativno uporabo mnogo nižji. Največji terapevtski odmerek Aderalla® po peroralni aplikaciji je 30 mg, nekateri visokotolerantni amfetaminski odvisniki pa si intravensko aplicirajo 1000 mg vsakih nekaj ur (4, 5).

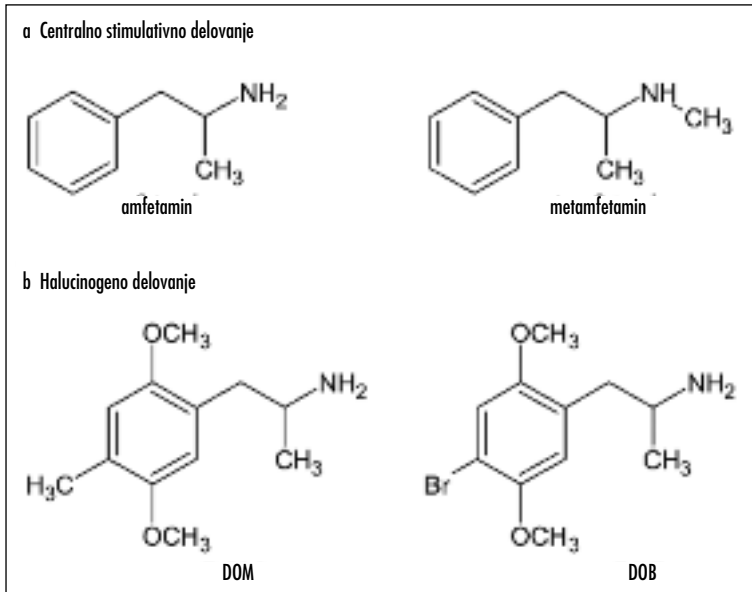
Za amfetamin in metamfetamin se uporabljajo tudi različna ulična imena. Amfetaminu pravijo tudi *speed*, *dex* ali *dexamfetamin*, metamfetaminu pa *meth*, *speed*, *crystal*, *glass*, *crank*, *tweak* in *yaba*. Amfetamini so na voljo v različnih stopnjah čistosti, temu primerna je tudi cena, ki se v Sloveniji giblje okoli 22,5 EUR za gram (6).

## EPIDEMIOLOGIJA

Amfetamini predstavljajo največji javnozdravstveni problem zlasti v Aziji in Avstraliji, vse bolj pa tudi v ZDA in severni Evropi. V Evropi se proizvede največ amfetamina, saj je bilo v letu 2007 v Evropi odkritih 81 % vseh odkritih nezakonitih laboratorijev (7). Globalna produkcija amfetamina je bila leta 2007 ocenjena na več kot 230 ton, globalna produkcija metamfetamina pa na več kot 72 ton (7). Večina proizvodnje metamfetamina je v Severni Ameriki ter v vzhodni in jugovzhodni Aziji, proizvodnja pa se pojavlja tudi v Evropi, a je večinoma omejena na Češko in Slovaško.

V Evropi je največ problematičnih uživalcev amfetamina (definirano kot intravensko uživanje in/ali uživanje substance dalj časa) na Švedskem in Finskem, kjer se jih od vseh odvisnikov kar 25–35 % zdravi zaradi odvisnosti od amfetaminov (7). Na Finskem je bilo ocenjeno, da je 12.000–22.000 prebivalcev problematičnih uživalcev amfetamina (3,4–6,3 primera na 1000 prebivalcev, starih 15–54let) (7). O problematični uporabi metamfetamina pa v preostalih delih Evrope poročata le Češka in Slovaška. Na Češkem je problematična uporaba ocenjena na 20.400–21.400 prebivalcev (2,8–2,9 primera na 1000 prebivalcev, starih 15–64 let), na Slovaškem pa na 5.800–15.700 (1,5–4,0 primera na 1000 prebivalcev, starih 15–64 let) (7).

V Sloveniji je uporaba amfetamina manj razširjena kot drugje v Evropi. Raziskava med slovenskimi srednješolci, starimi med 17 in 19 let, je pokazala, da jih je 6,8 % vsaj enkrat v življenju zaužilo amfetamin. Tudi v sloven-



Slika 1. Strukturne formule. a – amfetamin in metamfetamin s centralnim stimulativnim delovanjem, b – 4-metil-2,5-dimetoksiamfetamin (DOM) in 4-bromo-2,5-dimetoksiamfetamin (DOB) s halucinogenim delovanjem (8).

skih zaporih so ugotovili uživanje amfetaminskih stimulansov, njihovo uživanje pa je povezano z agresijo in nasiljem, finančnimi težavami ter psihološkimi in fizičnimi problemi zapornikov (6).

## ODNOS MED STRUKTURO IN DELOVANJEM AMFETAMINOV

Amfetamini so velika skupina kemijsko sorodnih spojin, ki jim je skupen amfetaminski skelet, imenovan fenilizopropilamin. Najenostavnejši nesubstituiran fenilizopropilamin je amfetamin (1-fenil-2-aminopropan) in predstavlja prototip te skupine spojin (slika 1a).

Amfetamin je centralni stimulans, anorektik in ima simpatomimetične učinke. Bistvene razlike v delovanju amfetamina in različnih derivatov so posledica različne veza-ve skupin na osnovni skelet. S spremembo osnovne molekule se lahko zelo zmanjšajo ali celo izničijo centralno stimulativni učinki. Na splošno velja, da je število derivatov amfetamina s centralno stimulativnimi učinki, kot jih ima amfetamin, mnogo manjše kot pa število derivatov brez podobnih učinkov (8). Pri nekaterih se učinek tudi spremeni. Učinki

derivatov 4-metil-2,5-dimetoksiamfetamin (DOM) in 4-bromo-2,5-dimetoksiamfetamin (DOB) so bolj podobni halucinogenom (slika 1b) (8).

### Odnos med strukturo in delovanjem amfetaminov s centralno stimulativnimi učinki (tabela 1)

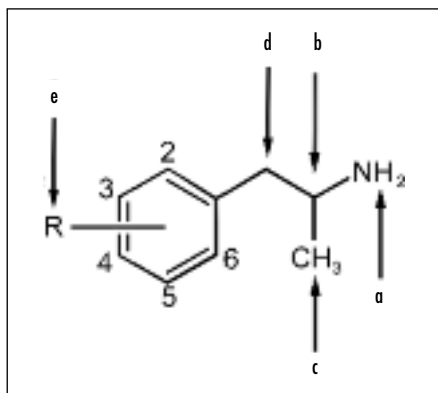
Struktura določa lastnosti amfetaminu podobnih substanc (slika 2).

#### Substitucija aminoskupine (slika 2a)

Amfetamin je primarni amin in je kot tak močnejši centralni stimulans od sekundarnih aminov, izjema je metamfetamin (slika 1a), ki spada med sekundarne amine (tabela 2). Pomembna je tudi velikost substituenta, saj imajo molekule z večjimi substituenti malo ali nič stimulativnih učinkov (primer: *N*-etilamfetamin) (8).

#### Stereogeni center (slika 2b)

Zaradi  $\alpha$ -metilne skupine ima amfetamin stereogeni center, zato se različni amfetamini pojavljajo kot pari optičnih izomerov. Glede



Slika 2. Odnos med strukturo in delovanjem amfetaminu podobnih centralnih stimulansov. Puščice označuje vrsto substitucije. a – amino skupina, b – stereogeni center, c – metilna skupina, d –  $\beta$ -substitucija, e – substitucija aromatskega obroča (8).

Tabela 1. Odnos med strukturo in delovanjem amfetaminu podobnih centralnih stimulansov (8).

Oznaka na sliki 2	Vrsta substitucije	Aktivnost amfetaminu podobnega delovanja
a	amino skupina	$N-CH_3 > NH_2 > NHR > NRR$
b	stereogeni center	$S(+)>(\pm)>R(-)$
c	metilna skupina	zamenjava skupine $CH_3$ zmanjša aktivnost
d	$\beta$ -substitucija	$\beta-OH$ : aktivnost se zmanjša $\beta=O$ : aktivnost in učinkovitost se ohrani
e	substitucija aromatskega obroča	zahteva se nesubstituiran fenilni obroč

20

na centralno stimulatívne učinke je enantiomer S(+)*(dekstramfetamin)* veliko učinkovitejši od enantiomera R(-)*(levamfetamin)* (tabela 2). To pa ne drži za druge učinke amfetamina, saj je levamfetamin učinkovitejši pri delovanju na kardiovaskularni sistem (8).

### $\alpha$ -substitucija (slika 2c)

Amfetamin ima  $\alpha$ -metilno skupino. Z odstranitvijo te skupine nastane feniletilamin, ki je

Tabela 2. Vrednosti efektivne doze 50 ( $ED_{50}$ ) (v  $\mu mol/kg$ ) amfetaminov s substitucijo aminoskupine. Vrednosti so pridobljene na poskusnih živalih, ki so bile naučene razlikovati med amfetaminom in fiziološko raztopino (9).

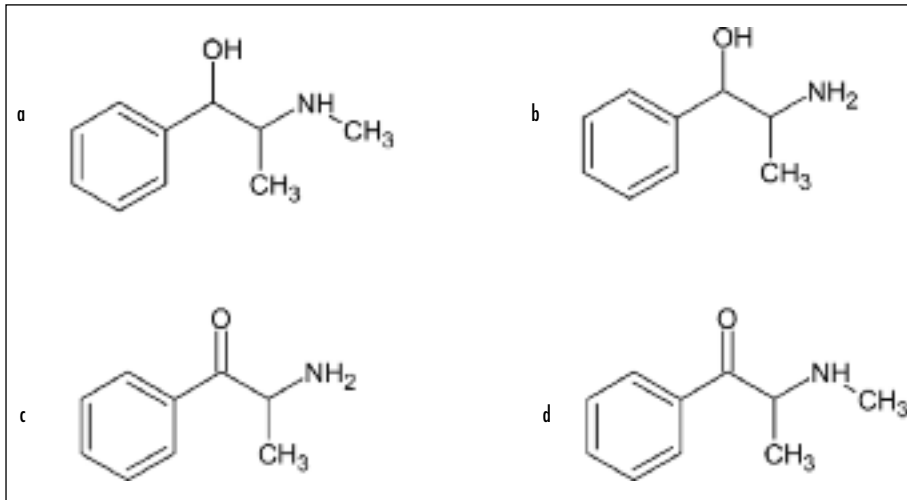
spojina	$ED_{50}$ ( $\mu mol/kg$ )
S(+)-amfetamin	1,8
R(-)-amfetamin	5,3
( $\pm$ )-amfetamin	2,6
S(+)-metamfetamin	1,2
( $\pm$ )-metamfetamin	1,5
S(+)-N-etilamfetamin	4,3

manj lipofilen in ima posledično slabšo centralno stimulatívno delovanje ter se v večji meri metabolizira in ima tako krajšo razpolovno dobo. Zamenjava  $\alpha$ -metilne skupine z  $\alpha$ -etilno ali  $\alpha$ -n-propilno skupino zmanjša ali praktično izniči centralne stimulatívne učinke (8).

### $\beta$ -substitucija (slika 2d)

Najbolj raziskani spojini iz te skupine sta eferdrin in norefedrin (slika 3), ki ju dobimo z uvedbo  $\beta$ -hidroksilne skupine na molekulo amfetamina in metamfetamina. Z dodatno hidroksilno skupino dobimo nov stereogeni center in s tem 4 optične izomere. Z uvedbo dodatne hidroksilne skupine se zaradi manjše lipofilnosti in slabšega prehajanja krvno-možganske bariere zmanjša centralno stimulatívno delovanje (8).

V naravi prisoten katinon ima na  $\beta$ -metu karbonilno skupino (slika 3). Najdemo ga v rastlini *Catha edulis*, ki se žveči zaradi stimulatívni učinki katinona. Poznamo pa tudi njegov sintetični analog s podobnimi učinki, metkatinon (slika 3).



Slika 3. Strukturne formule. a – efedrin, b – norefedrin, c – katinon, d – metkation (8).

### Substitucija aromatskega obroča (slika 2e)

V glavnem vezava skupin na fenilni obroč amfetamina povzroči zmanjšanje ali izgubo centralno stimulativnega delovanja. Vezava elektron privlačnih skupin (na primer halogenov) zmanjša stimulativne učinke, ohranjeno pa je zaviranje apetita (1). Z vezavo hidroksilne skupine na mesto 4 fenilnega obroča dobimo parahidroksiamfetamin, ki nima centralnih stimulativnih učinkov, saj zaradi prisotne hidrofilne hidroksilne skupine ne prehaja krvno-možganske pregrade, ima pa periferne simpatomimetične učinke. Z zamenjavo hidroksilne skupine z bolj lipofilno metoksi skupino nastane parametoksiamfetamin (PMA), ki je šibak centralni stimulans in je 10-krat manj učinkovit kot amfetamin. PMA ima bolj izražene halucinogene učinke, njegova zloraba pa lahko privede do znotrajmožganske krvavitve, hipertermije ali celo smrti (8).

## FARMAKOKINETIKA AMFETAMINOV

### Absorpcija

Amfetamini se uživajo na različne načine. Sam amfetamin se največkrat zaužije peroralno v obliki (S)(+)-enantiomera (deksam-

fetamin) ali racemne zmesi (amfetaminijev sulfat). V fazi absorpcije med enantiomernimi amfetamina ni bistvenih razlik v farmakokinetičnih parametrih (1). Po enkratnem odmerku se amfetamin hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v krvi po 4 urah (1).

V nasprotju z amfetaminom se metamfetamin uživa peroralno, intravensko, s kajenjem ali pa se ga njuha. Kajenje in injiciranje pripeljeta do takojšnjega učinka, medtem ko evforično stanje pri njuhanju in po peroralni aplikaciji nastopi po 5 minutah oz. po 20 minutah pri peroralnem zaužitju (10). Biološka uporabnost je pri kajenju 90%, kar je veliko več kot pri peroralni aplikaciji, pri kateri je 67% (1). Pri kajenju in intravenozni aplikaciji (iv.) aplikaciji maksimalna koncentracija nastopi po 2,5 urah oz. 6 minutah, pri peroralni aplikaciji pa po 3,5 urah (11).

### Distribucija

Amfetamini skoraj v celoti preidejo v ekstravaskularni prostor, saj se v majhni meri vežejo na plazemske proteine (manj kot 20%). Med enantiomero amfetamina pri vezavi na plazemske proteine in distribuciji ni razlik. Volumen distribucije amfetamina (3–4 l/kg) je manjši kot volumen distribucije metamfetamina (3–7 l/kg) zaradi večje lipofilnosti slednjega (1).



## Metabolizem

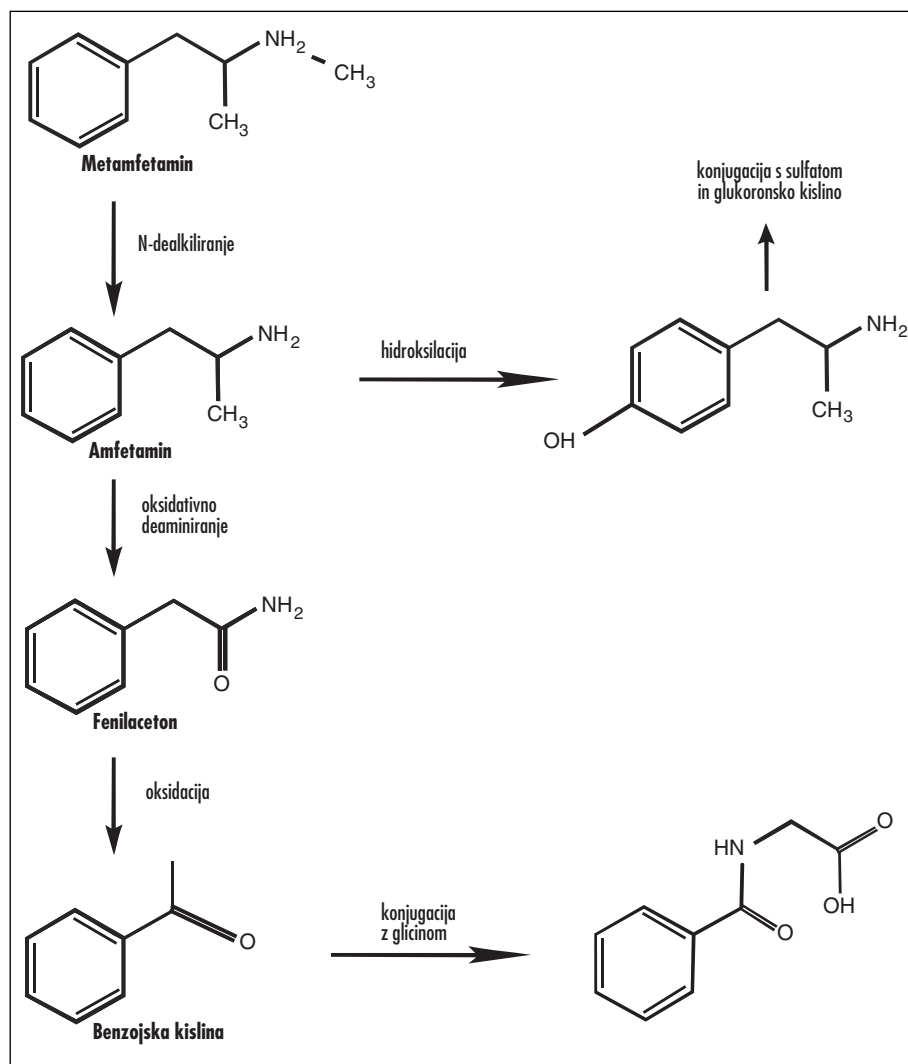
Čeprav se velik del amfetamina izloča v nespremenjeni obliki, se metabolizira z naslednjimi metaboličnimi reakcijami (1):

- z *N*-dealkiliranjem in oksidativnim deaminiranjem ter temu sledečo oksidacijo aldehida nastane benzojska kislina, ki se naprej konjugira z glicinom (slika 4),
- s hidroksilacijo fenilnega obroča in nadaljnjo konjugacijo fenolne skupine s sulfatom ali glukuronsko kislino (slika 4) in

- v manjši meri se lahko hidroksilira  $\beta$ -ogljikov atom amfetamina, pri čemer nastane norefedrin.

## Eliminacija

Metamfetamin se skoraj v celoti (90%) izloči nespremenjen z urinom (12). Delež nespremenjenega amfetamina oz. metamfetamina, ki se izloči v urinu s pH 6–8, pa je 3–55% oz. 15–55% (1). Razpolovna doba amfetaminov je močno odvisna od pH urina, saj so ledvi-



Slika 4. Metabolizem amfetaminov. Navpična pot predstavlja *N*-dealkiliranje, deaminiranje, oksidacijo in konjugacijo. Vodoravna pot predstavlja hidroksilacijo fenilnega obroča in konjugacijo (1).

ce glavna pot izločanja iz telesa, znaša pa 6–12 ur, pri alkalnem urinu tudi 30 ur (1, 5). Do razlik v razpolovni dobi prihaja tudi med enantiomeroma amfetamina. Amfetamin (S)(+) ima namreč krajšo razpolovno dobo zaradi hitrejšega metabolizma (1). Majhen delež amfetamina se izloči tudi s potenjem, lasmi in nohti (1).

## MEHANIZEM DELOVANJA AMFETAMINOV

Amfetamini posredno povečajo sproščanje dopamina, noradrenalina in serotonina iz pre-sinaptičnih nevronov v centralnem in perifernem živčnem sistemu (slika 5) (1, 5, 12, 14).

- Amfetamini v celico vstopijo preko noradrenergičnega monoaminskega prenašalca (NMAT) in se kompetitivno vežejo nanj (s tem se zmanjša privzem monoaminov, kot so noradrenalin, dopamin in serotonin iz sinaptične špranje) ter spremenijo njegovo delovanje (1, 12). Amfetamini znotraj

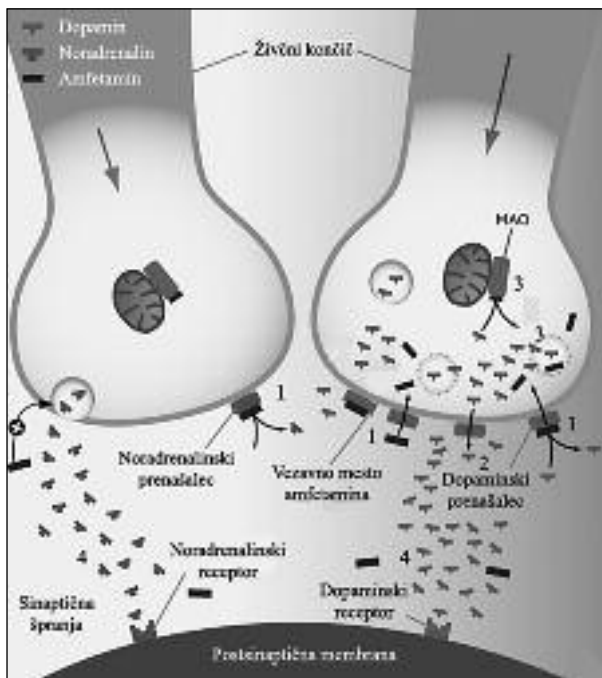
celice neselektivno inhibirajo vezikularni monoaminski transporter 2 (VMAT2) in monoaminsko oksidazo (MAO) in s tem zmanjšajo vezikularno zalogo monoaminov ter tako povečajo njihovo koncentracijo v citoplazmi (1, 12).

- NMAT navadno prenaša živčne prenašalce v obe smeri. Vezava amfetaminov povzroči, da pričnejo prenašalci delovati v smeri izтока in s tem črpajo monoamine iz citoplazme nevrona v sinaptično špranjo (1, 12).
- Posledično pride do povečane sinaptične koncentracije noradrenalina, dopamina in serotonina ter njihovih učinkov na živčni sistem.

## UČINKI AMFETAMINOV

### Vplivi na centralni živčni sistem

Amfetamin je zelo močan stimulans centralnega živčnega sistema. Stimulira možgansko skorjo, subkortikalne strukture, možgan-



Slika 5. Mehanizem delovanja amfetaminov. 1 – kompetitivna vezava na prenašalec, 2 – obrnjeno delovanje prenašalcev, 3 – inhibicija vezikularnega monoaminskega prenašalca 2 (VMAT2) in monoaminske oksidaze (MAO), 4 – povečana sinaptična koncentracija noradrenalina, dopamina in serotonina (13).

sko deblo in retikularni aktivirajoči sistem (RAS) (5).

RAS je skupina med seboj povezanih jeder, lociranih v meduli, ponsu in mezencefalonu. Prejema signale iz glavnih senzornih poti in jih posreduje v možgansko skorjo preko glavnega relejnega jedra v talamusu. RAS je vpleten v nastanek in ohranjanje budnega stanja. Ko je RAS stimuliran, je človek buden, ko pa ni, človek lahko spi (5). Dodatna stimulacija RAS budnemu poveča budnost in zbranost. RAS torej skupaj z možgansko skorjo ohranja budno stanje.

Preprečitev ali zavrtje utrujenosti in potrebe po spancu je zelo pomembna lastnost amfetaminov. Na splošno se podaljša obdobje aktivnosti, v katerem še ne čutimo utrujenosti oz. so posledice utrujenosti vsaj deloma zavrite. Omenjeni učinek amfetamina pa je najopaznejši, če je zmogljivost pred zaužitjem slabša zaradi utrujenosti ali pomanjkanja spanca (14). Do tega pride tudi, ker amfetamini povečajo motivacijo za izvedbo določene naloge. Amfetamini torej zmanjšajo število napak, ki nastanejo zaradi nezbranosti ob pomanjkanju spanca, in tako izboljšajo izvedbo naloge, ki zahteva večjo zbranost. Potreba po spancu se na ta način prestavi, ne more pa se izničiti. Po prenehanju dolgotrajne uporabe potrebuje posameznik več kot 2 meseca, da se njegov vzorec spanja vrne v normalno obliko (14).

Poleg tega amfetamin stimulira tudi dopaminergične in noradrenergične poti, preko katerih se aktivirajo predeli možganske skorje in subkortikalne strukture sive substance. Glavni povezavi sta med možganskimi jedri *substancia nigra* in *corpus striatum* (nigrostriatna pot) ter med ventralno tegmentalno regijo in strukturami limbičnega sistema (v največji meri z limbično skorjo) (12). Učinki, ki se posledično odražajo, so dobro in veselo počutje, povečana samoiniciativnost, samozavest in koncentracija (14). Pogosto je posameznik srečen in evforičen, povečana je tudi govorna in motorična aktivnost (14). Izboljšana je izvedba enostavnih miselnih nalog in sposobnost, da se v krajšem času opravi več dela, vendar se ob tem lahko poveča število napak (14). Pod vplivom amfetamina se posamezniku poveča fizična zmog-

ljivost, zaradi česar amfetamin in nekatere njegove derivate zlorablajo tudi športniki.

Javnozdravstvena skrb, da bodo kronični uporabniki metamfetamina zaradi pomanjkanja dopamina in nevrotoksičnosti v striatumu zboleli za Parkinsonovo boleznijo, se je izkazala za neupravičeno (10). Metamfetamin namreč povzroči večje pomanjkanje dopamina v kavdatnem jedru (vpleten v kognitivne funkcije) kot v putamnu (vpleten v motorične funkcije), kjer pride do pomanjkanja dopamina pri Parkinsonovi bolezni.

Psihični učinki so posebno vidni pri kroničnih uživalcih metamfetamina, ki si povečajo odmerek, in pri tistih, ki preidejo na intravensko aplikacijo. Kažejo se kot evforična disinhibicija, ekstremno motena presoja, grandioznost, ekstremna psihomotorna agitacija in bizarni stereotipi (praskanje kože zaradi namišljenih podkožnih žuželk – formikacija) (10). Zastrupitev lahko vodi tudi v manična ali hipomanična oz. podobna stanja.

Amfetamin in metamfetamin se zlorabljata (včasih sta se uporabljala v terapevtske namene) tudi za zmanjševanje telesne teže, a smiselnost take uporabe je vprašljiva. Izguba teže je skoraj v celoti posledica zmanjšane vnosa hrane zaradi zavrtja apetita in le v manjši meri zaradi povečanega metabolizma (14). Mesto delovanja amfetaminov je lateralni hipotalamični center za sitost.

## **Vpliv na periferni živčni sistem**

Pri delovanju amfetamina v perifernem živčnem sistemu je amfetamin (R)(-) učinkovitejši od amfetamina (S)(+) (14). Simpatomimetični učinki amfetamina so posledica sprostitve noradrenalina v perifernem živčnem sistemu (1). Amfetamin povzroči visok sistolni in diastolni krvni tlak, tahikardijo, pri manjših odmerkih pa celo bradikardijo zaradi baroreceptorskega refleksa (1, 5, 14). Povišan krvni tlak je posledica tahikardije in vazokonstrikcije, zaradi aktivacije simpatika pa sta prisotna tudi midriaza in potenje.

Gladke mišične celice se na simpatomimetične učinke amfetamina odzovejo kot na druge simpatomimetične učinkovine, in sicer povečajo tonus sfinktrov, druge gladke mišice pa se sprostijo. Znana je tudi uporaba amfetamina za zdravljenje enureze in inkontinen-

ce, saj povzroči kontrakcijo sfinktra mehurja (14). Slaba stran takšne uporabe je, da so zaradi tega prisotne bolečine pri mikciji.

Vpliv na periferni živčni sistem, predvsem na srčnožilni sistem, postane pomembnejši pri zastrupitvah z amfetamini.

## ODTEGNITVENI SINDROM

Po določenem času želeni učinki amfetamina izvenijo in nastopijo njim nasprotni simptomi. Dobro počutje nadomesti obup, povečana zbranost se spremeni v razdražljivost in nezbranost, izboljšana fizična zmogljivost ter pripravljenost pa se spremenita v utrujenost (značilen je dolg spanec). V največji raziskavi metamfetaminskih uživalcev je bila kot najpogostejša psihična motnja ugotovljena depresija (najhujša pri ženskah, ki so iv. uživale metamfetamin), kar 27% uživalcev pa je skušalo storiti samomor vsaj enkrat v življenju (10).

Stopnja depresije je pri posameznikih v zgodnjem abstinencijskem obdobju (4–7 dni po prenehanju jemanja) sorazmerna odmerku zaužitega metamfetamina pred prenehanjem jemanja in obratno sorazmerna metabolizmu glukoze v anteriornem cingulatnem girusu. Depresija in nemir se v povprečju postopoma izboljšata v 3 tednih po začetku abstinence, pri nekaterih posameznikih lahko trajata več kot 1 leto (10).

## RAZVOJ ZASVOJENOSTI

Razvoj odvisnosti lahko razumemo kot učni proces v smislu, da psihoaktivna substanca in z njo povezano okolje povzroči trajno spremembo v vedenju. Možgani so razvili mehanizme, ki vodijo in usmerjajo vedenje k dražljajem, kritičnim za preživetje. Dražljaji so običajno povezani s hrano, vodo in razmnoževanjem in vsi aktivirajo specifične poti, ki vzdržujejo vedenje, ki je povzročilo želeni dražljaj. Psihoaktivne snovi močno aktivirajo omenjen možganski sistem za nagrajevanje, s čimer se poveča motivacija za ponovno jemanje psihoaktivne snovi (15). Iz tega lahko sklepamo, da je zasvojenost rezultat kompleksne interakcije možganskih predelov, ki so odgovorni za motivacijo, čustvovanje in učenje povezav med psihoaktivno spojino in njenimi učinki.

Možganski center za nagrajevanje sestavlja mezolimbicna dopaminska pot, ki se nahaja v mezencefalonu ter je vpletena v motivacijske procese in stimuluse, ki jih možgani prepoznajo kot pomembne za preživetje. To pot aktivirajo psihoaktivne snovi in na ta način prevarajo možgane, da je stimulus, ki ga snov povzroči, biološko potreben (15).

Področji v možganskem centru za nagrajevanje, ki sta pomembni pri nastanku zasvojenosti, sta ventralni tegmentalni predel (VTA) in *nucleus accumbens* (NA) (15). VTA je področje, ki ga sestavljajo dopaminergični nevroni. Ti pošiljajo projekcije v predele možganov, ki sodelujejo pri čustvovanju, mišljenju, spominu, vedenju. *Nucleus accumbens* pa je pomembno področje možganov, ki sodeluje pri motivaciji in učenju.

Motivacija za zaužitje psihoaktivne snovi se močno aktivira tudi v povezavi z okoljem, ljudmi in predmeti, ki so povezani z uporabo psihoaktivne snovi. Motivacija je tako močna, da vzbudi hrepenenje po drogi tudi več let po prenehanju uživanja določene psihoaktivne snovi (15).

Treba je poudariti, da so dejavniki okolja in genetski dejavniki dovolj pomembni, da med posamezniki nastanejo razlike. Veliko ljudi v življenju večkrat zaužije psihoaktivno substanco in ne postanejo zasvojeni.

## KRONIČNO UŽIVANJE AMFETAMINOV

Kronično jemanje amfetamina in metamfetamina je močan dejavnik v razvoju številnih psihičnih bolezni, kot so depresija, psihoza, nihanja v razpoloženju, nemir, motnja pozornosti s hiperaktivnostjo (angl. *attention-deficit hyperactivity disorder*, ADHD), motorične in miselne motnje. Predlagani mehanizmi nastanka naštetih stanj vključujejo (10):

- kronično uživanje,
- izgubo dopaminskega transporterja v *n. accumbens*, *n. caudatus* in putamnu (merjeno pri uživalcih metamfetamina s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) in
- spremembe pretoka krvi v možganih.

Psihoza se pojavi z naslednjimi simptomi: preobčutljivost na okolje, paranoja, vidne in slušne halucinacije ter preganjavice. Metam-

fetaminska psihoza nastane zaradi odvečne količine dopamina in posnema simptome shizofrenije, zato je pri akutnem nastopu psihoze prisotnost simptomov deloma povezana s koncentracijo metabolitov metamfetamina v krvi in urinu. Med dejavnike tveganja za razvoj metamfetaminske psihoze spadajo mlajša starost ob prvem zaužitju, uživanje večjih količin metamfetamina, predbolezenske shizoidne ali shizotipične lastnosti posameznika, genetski polimorfizem določenih genov (dopaminski prenašalec in sinuklein pri ženskah, ki skrbi za urejanje dopaminskega prenašalca v membrano) in delečija gena za glutation S-transferazo pri ženskah (10).

Pri posameznikih, ki so v preteklosti preboleli metamfetaminsko psihozo, se ta lahko ponovi kljub prenehanju uživanja metamfetamina. Čeprav kontrolne raziskave za zdravljenje metamfetaminske psihoze niso bile opravljene, nekateri predlagajo uporabo haloperidola kot profilakso pred nastankom bolezni. Objavljeni so tudi primeri uspešnega zdravljenja z olanzapinom in risperidonom, tako ob akutnem nastopu kot tudi v zgodnji abstinenci (10).

Med kroničnimi uživalci so prisotne številne motnje nevrokognitivnih funkcij. Odvisne so od odmerka, pogostosti jemanja in stopnje odvisnosti ter se deloma razlikujejo od nevrokognitivnih nepravilnosti pri zlorabi drugih stimulansov ali prepovedanih substanc. Uživalci metamfetamina in tudi kokaina imajo moten verbalni spomin, a se pri zlorabi metamfetamina pojavi tudi slabša izvedba nalog, pri katerih je potrebno hitro zaznavanje in dojetje ter obravnavanje informacij. Prav tako so slabši pri izvedbi nalog, ki zahtevajo hkratno uporabo naštetih sposobnosti z vizualno-motoričnimi funkcijami. V primerjavi s heroinskimi in kokainiskimi uživalci se posamezniki, ki zlorablajo metamfetamin, slabše izkažejo na testih izvršilne funkcije (razvrščanje kart, angl. *Wisconsin card sorting test*) (10).

Motnje nevrokognitivnih funkcij, ki se nadaljujejo tudi po začetku abstinence, se izboljšujejo počasi oz. se lahko celo poslabšajo. V zgodnji abstinenci (5–14 dni) imajo metamfetaminski odvisniki težave s pozornostjo, počasnejše psihomotorične funkcije in slabši spomin. Po 3 tednih je njihovo vizualno in

prostorsko zaznavanje še vedno moteno, verbalno učenje pa se še dodatno poslabša. Težave z usmerjeno pozornostjo so prisotne tudi 2 meseca po pričetku abstinence, rezultati testov spomina pa so slabši v primerjavi z uživalci metamfetamina, ki se na testih izkažejo slabše kot kontrolna skupina, ki je prejela placebo. Motnje se rahlo izboljšajo v roku 3–14 mesecev, a premalo, da bi bila sprememba statistično značilna. Podobne kognitivne motnje se pojavijo tudi pri posameznikih, ki so prenehali jemati kokain, a se ti po 3 letih abstinence ne razlikujejo od kontrolne skupine (10).

Biološki markerji motene dopaminske aktivnosti (zmanjšana gostota tirozinske hidrosilaze, dopaminskega prenašalca in dopamina), ki je značilna za zlorabo metamfetamina, so prav tako prisotni po 6 mesecih abstinence. Kronični metamfetaminski uživalci so imeli po  $\pm 9$  mesecih abstinence še vedno zmanjšano gostoto dopaminskega transporterja, kar je sorazmerno s trajanjem metamfetaminske odvisnosti ter motnjami verbalnega spomina in psihomotornih funkcij (10). Z nadaljnjo abstinence se vrednost gostote dopaminskega transporterja v striatumu vrne v normalno stanje, toda nevrokognitivne motnje ostajajo, kar nakazuje na vpletenost drugih živčnih prenašalcev.

Vprašanje je, ali je zmanjšana gostota dopaminskega transporterja posledica terminalne okvare nevronov ali kompenzatornega odgovora na hiperdopaminergično stanje. Histološke preiskave nakazujejo ohranjeno integriteto dopaminergičnih nevronov, a dejstvo, da je za popolno regeneracijo dopaminskega transporterja potrebnih 17 mesecev, ni v skladu s teorijo o kompenzatornem odgovoru. Razlaga pomanjkanja dopaminskega transporterja se dodatno zaplete, ker ni podatkov o njegovih vrednostih pred začetkom jemanja metamfetamina. V populaciji je namreč značilno, da imajo določeni posamezniki že primarno zmanjšano količino dopaminskega transporterja, kar je lahko predispozicija za razvoj odvisnosti od stimulansov (10).

## **NEVROTOKSIČNOST AMFETAMINOV**

Najmočnejši dokazi, ki kažejo na možno nevrotoksičnost metamfetamina, so pridob-

ljeni iz preiskav metamfetaminskih odvisnikov. V raziskavi nekdanjih kroničnih uživalcev metamfetamina (abstinenčno obdobje je trajalo 3 leta) so s PET odkrili spremembe možganskih struktur, ki kažejo na nevrotoksičnost metamfetamina. Odkrili so manjšo gostoto dopaminskega prenašalca, kar nakazuje na razgradnjo dopaminskih živčnih končičev. Poleg tega so po smrti v striatumu pri nekdanjih metamfetaminskih odvisnikih odkrili zmanjšano vrednost markerjev dopaminske aktivnosti, medtem ko vrednosti markerjev dopaminskih živčnih končičev (VMAT, DOPA-dekarboksilaza) niso bile zmanjšane (2, 10). To pomeni, da je nevrotoksičnost metamfetamina povezana z razgradnjo ter zmanjšano aktivnostjo encimov, ki sintetizirajo dopamin, in ne propadom dopaminskih živčnih končičev (10).

Pri različnih preiskavah možganov nekdanjih metamfetaminskih odvisnikov z magnetno resonanco (MRI) so ugotovili zmanjšan volumen ali gostoto sive substance v možganski skorji vseh možganskih režnjev. Povečan je bil tudi striatum, do česar naj bi prišlo zaradi kompenzatornega odgovora na začetno nevrotoksičnost, a kompenzacija verjetno ni uspela zaradi nakopičenega nevrotoksičnega bremena (2).

Podobno povečanje striatuma je pri zdravljenju shizofrenije z nevroleptiki znak toksičnosti. Klasični nevroleptiki, ki so povezani s povečanim volumenom striatuma, so povezani tudi s horatenooidnimi gibi tardivne diskinezije in so podobni horatenooidnim gibom, ki so jih opisali uporabniki amfetaminov. Horatenooidni gibi so posledica visokega razmerja med koncentracijo dopamina in acetilholina v bazalnih ganglijih. Posledično je inhibiran gabanergični vpliv na talamične nevrone, kar povzroči povečano z glutamatom povzročeno ekscitacijo neokorteksa.

Fetalna izpostavitve metamfetaminu povzročijo prenatalne zaplete, kot so intraventricularna krvavitev, zavrtje rasti zarodka, povečano tveganje za prezgodnji porod, abrupcija posteljice, premajhna telesna teža ob rojstvu, nepravilnosti v razvoju srca, razcepljeno nebo in zmanjšan inteligenčni količnik (10). Prenatalna izpostavitve amfetaminu vpliva tudi na nadaljnje življenje otrok, pri njih so ugotovili povečano pojavnost nasilnega vede-

nja pri 4 in 8 letih ter tudi pri 14 letih (10). Zaostale so tudi matematične in jezikovne sposobnosti, s čimer je moten njihov napredek v izobraževanju. Treba je poudariti, da so bili nekateri izmed otrok izpostavljeni tudi nikotinu in alkoholu. Pri nekaterih so odkrili tudi zmanjšan volumen hipokampus in striatuma, kar so povezali z motnjami v verbalnem spominu in motnjami pozornosti (2).

Molekularni mehanizmi nevrotoksičnosti še niso povsem znani, a najverjetneje pride do oksidativnega stresa kot posledica nastanka reaktivnih kisikovih spojin (ROS). Metamfetamin povzroči prerazporeditev dopamina v oksidirajočo citoplazmo, kar povzroči nastanek ROS in reaktivnih metabolitov, ki poškodujejo proteine in celično membrano. Na stopnjo nevrotoksičnosti vpliva tudi velika vsebnost železovih ionov v bazalnih ganglijih, raven encima superoksid-dismutaze, nevronske NO-sintaze in antioksidantov askorbinske kisline ter glutationa.

## ZASTRUPITEV IN UKREPANJE

Klinične manifestacije pri zastrupitvi z amfetamini so različne (tabela 3). Značilna klinična slika je posledica prekomerne aktivacije adrenergičnega sistema.

Simptomimetični simptomi zastrupitve z amfetaminom so tahikardija, tahipneja, diaforeza, hipertenzija, hipertermija, midriaza, hiperrefleksija in tremor. Različna stanja centralnega živčnega sistema so vzburljenost, agitacija, paranoja, halucinacije, disinhibicija, epileptični napadi in koma.

Pri kronični zastrupitvi se pojavijo tudi psihične bolezni, kardiomiopatija, bolezni srčnih zaklopk, pljučna hipertenzija in vaskulitis (16).

## Anamneza in pregled

Bolnike, predvsem mlajše, moramo vprašati o jemanju amfetaminov, če se pri njih pojavijo zgoraj naštetimi simptomi in znaki. Vprašati moramo po načinu, količini in vrsti zaužitega amfetamina ter času vnosa. Pomemben je tudi podatek o kraju zaužitja, saj lahko pri pacientih, ki so se zadrževali v nočnih klubih, polnih ljudi, pride do hipertermije in metaboličnih motenj. Pritoževanje pacienta nad

Tabela 3. Klinične manifestacije pri zastrupitvi z amfetamini (16).

Kardiovaskularni sistem	tahikardija, hipertenzija, aortna disekcija, aritmije, vazospazem, akutni koronarni sindrom, akutna kardiomiopatija
Centralni živčni sistem	agitacija, paranoja, evforija, halucinacije, bruksizem, hiperrefleksija, intracerebralne krvavitve
Simpatični sistemi	midriaza, diaforeza, tremor, tahipnea
Pljuča	nekardiogeni pljučni edem/akutni respiratorni distres sindrom (ARDS)
Gastrointestinalni sistem	hepatitis, slabost, bruhanje, driska, gastrointestinalna ishemija
Metabolizem	hiponatremija (dilucijska/sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (angl. <i>syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion</i> , SIADH), acidoza
Drugi učinki	mišična otrdelost, rabdomioliza

bolečinami v prsih, palpitacijami, omotico, glavobolom, fokalnimi nevrološkimi spremembami in motnjami vida zahtevajo takojšno obravnavo.

Epileptični ali kardiorespiratorni bolniki so manj tolerantni za toksičnost amfetaminov. Pomembni so tudi podatki o sočasnem zaužitju drugih snovi (16):

- hkratno jemanje amfetaminov in inhibitorjev monoaminske oksidaze (MAO), tricikličnih antidepresivov in drugih stimulatívnih snovi (npr. kokaina, ki z inhibicijo citokroma CYP2D6 zavre metabolizem amfetamina) zaradi sinergističnega delovanja lahko povzroči hudo hipertenzivno reakcijo,
- pomembna je tudi količina zaužitega alkohola in vode, saj pretiran vnos tekočine z namenom preprečitve dehidracije lahko vodi v hiponatriemijo in
- hkratno jemanje amfetamina in zdravil, ki zavrejo jetrni metabolizem amfetamina (npr. ritonavir, kvinidin, imipramin, tioridazin), poveča koncentracijo amfetamina.

Pri pregledu moramo biti pozorni na znake nevrološke, kardiovaskularne, avtonomne in metabolne motnje.

### Preiskave

Preiskave moramo določiti glede na rezultate anamneze in telesnega pregleda ter glede na resnost zastrupitve. Opravimo lahko naslednje preiskave (16, 17):

- merjenje koncentracije glukoze v krvi, s čimer izključimo hipoglikemijo,
- preverimo koncentracijo elektrolitov in funkcijo ledvic, s čimer izključimo sekundarne metabolne motnje (hiponatremijo, hiperkaliemijo),

- preverimo raven kreatinin kinaze, ki bi pokazala na rabdomiolizo,
- test koagulacije krvi, da izključimo diseminirano intravaskularno koagulacijo,
- test funkcije ledvic, ki bi pokazal na hepatitis,
- plinska analiza arterijske krvi, s čimer bi zaznali nezadostno respiratorno funkcijo, metabolno acidozo zaradi epileptičnih napadov, respiratorno alkalozo zaradi stimulacije dihanja ali anksioznosti,
- merjenje encimov srčnomišičnega razpada, ki bi opredelili možen akutni koronarni sindrom, in sicer:
  - mioglobina,
  - srčnih troponinov T in I, ki sta zaznavna po 2–4 urah, vrh dosežeta po 48 urah in ostaneta povišana 7–10 dni,
  - srčnega izoformnega encima kreatinske kinaze, ki je v plazmi zaznaven po 2–4 urah, vrh doseže med 24–48 urami in se vrne na normalni nivo po 72 urah,
- elektrokardiogram, s čimer bi opredelili disritmije in možen akutni koronarni sindrom ali srčnožilno bolezen,
- rentgenogram (RTG) prsnega koša, s čimer bi odkrili aortno disekcijo, pnevmotoraks, pljučno aspiracijo ali travmatične poškodbe,
- RTG abdomna, ki bi odkril sumljive zavojčke amfetaminov v prebavnem traktu,
- računalniška tomografija (CT), s čimer bi iskali dokaze za možganski infarkt, možganski edem ali znake travmatične poškodbe,
- angiografija koronarnih arterij, da bi ugotovili morebiten z amfetamini povzročen vazospazem ali trombembolijo in
- ehokardiografijo, s katero bi odkrili kardiomiopatijo.

Testi, ki merijo koncentracijo amfetamina v urinu, imajo slabo občutljivost in so pozi-

Tabela 4. Diferencialna diagnoza amfetaminske zastrupitve (16).

<b>Psihoaktivne substance</b>	kokain, antiholinergiki, triciklični antidepresivi, teofilin, selektivni inhibitor privzema serotonina/serotoninska toksičnost, inhibitorji monoamin-oksidge, kofein, salicilati, dietilamid lizergične kisline (LSD)
<b>Sistemski vzroki</b>	tirotoksikozna, delirij, sepsa, feokromocitom, vročinska kap, meningitis/encefalitis, epilepsija temporalnega režnja, intrakranialne krvavitve

tivni še nekaj dni po jemanju, zato se ne uporabljajo (16). Prav tako se ne uporabljajo testi, ki merijo koncentracijo amfetaminov v krvi, saj trajajo predolgo. Uporabljajo se samo v medicinskopravnih okoliščinah.

Naštetih testih so pomembni, saj je diferencialna diagnoza pri simptomih in znakih, ki nastopijo pri zastrupitvi z amfetamini, zelo široka (tabela 4).

## Zdravljenje

Pri akutni zastrupitvi z amfetamini je treba najprej popraviti hipoksijo, hipertenzijo, hipertermijo, acido-bazne in metabolne motnje ter povišan intrakranialni tlak.

Pri razstrupljanju bi lahko uporabili aktivno oglje, ki bi potencialno lahko zmanjšalo absorpcijo amfetamina, če bi ga pacient zaužil v roku 1 ure. Problem pri tem pa je, da večina pacientov ne ustreza temu časovnemu okvirju. Korist aktivnega oglja je vprašljiva tudi zaradi nevarnosti aspiracije med epileptičnimi napadi ali med bruhanjem. Povečali bi lahko tudi izločanje amfetamina z urinom z znižanjem pH urina, a bi s tem lahko poslabšali rabdomiolizo in morebitno prisotno metabolično acidozo. Hemoperfuzija, hemodializa ali hemofiltracija pa so neučinkovite metode eliminacije amfetamina (16).

Kot prvo izbiro pri zdravljenju uporabimo benzodiazepine, ki preko gabanergičnega sistema inhibirajo centralno živčni sistem (ČŽS) in s tem nasprotujejo stimulaciji amfetaminov. Odmerek povečujemo postopoma in s tem skušamo preprečiti nastanek kliničnih znakov. Prvi odmerek je 5 mg diazepam, nato pa sledijo odmerki 2,5–5 mg v razmiku 2–5 minut (16). Če na začetku nimamo iv. dostopa, vnesemo 5–10 mg midazolama intramuskularno. Uporaba antipsihotikov se odsvetuje, ker lahko povzročijo hipotenzijo, disritmije, zmanjšano termolizo in začnejo delovati mnogo kasneje kot benzodiazepini (16).

Z benzodiazepini agresivno zdravimo naslednje znake amfetaminske zastrupitve (16):

- Agitacija. Agitirane posameznike je treba oskrbeti v mirnem okolju in omejiti njihovo gibanje, a le z namenom, da pospešimo farmakološko pomiritev bolnika.
- Epileptični napadi. Običajno ne trajajo dolgo in se odzivajo na zdravljenje z benzodiazepini. Ob neodzivnosti na benzodiazepine napade zdravimo s splošnimi anestetiki (tiopentonom, propofolom), a s tem lahko poslabšamo aritmijo. Potrebno je tudi intrakranialno slikanje, če je po napadu pri pacientu prisotna motnja zavesti. Podoben potek je značilen tudi pri hiponatriemiji.
- Motnje gibanja in horeoatetozni gibi. Običajno izginejo med spremljanjem bolnika in se odzivajo na zdravljenje z benzodiazepini.
- Hipertenzija. Lahko je zelo huda in vodi v intrakranialne krvavitve ali epileptične napade. Ob prisotnosti stimulacije ČŽS jo najprej skušamo odpraviti z benzodiazepini, nato pa z antagonistami alfaadrenergičnih receptorjev, gliceril trinitratom ali nitroprusidom. Uporaba blokatorjev beta ni ustrezna, saj lahko pride do stimulacije alfaadrenergičnih receptorjev in s tem do nenadzorovane hipertenzije.
- Maligne disritmije so najpogostejši prehospitalni vzrok smrti. Izolirana sinusna tahikardija redko zahteva zdravljenje, a se odzove na benzodiazepine, če je njen vzrok prekomerna simpatomimetična stimulacija. Poprava hipoksije, acidoze in metabolnih motenj zmanjša zaplete zaradi nepravilnosti v prevodnem sistemu in izboljša učinkovitost antiaritmikov. Supraventrikularna tahikardija se zdravi z adenozinom, verapamilom in elektrokardiokonverzijo. Če je potreben blokator beta, naj se uporabi esmolol, ki predstavlja najmanjše tveganje za nekontrolirano hipertenzijo.



- Hipertermija. Nastane zaradi zadrževanja v nočnih klubih z visoko temperaturo in velikim številom ljudi. Smrt zaradi hipertermije je največkrat povezana z uživanjem 3,4-metilendioksiametamfetamina (MDMA), pogosto pa so prisotni tudi znaki serotonskega sindroma. Vnos benzodiazepinov zmanjša agitiranost in mišično aktivnost ter s tem tudi produkcijo toplote. Učinkovite metode so tudi ledene kopeli ali obloga z ledenimi zavoji, ki jih namestimo na dimeljski predel in pod pazduho. Dehidracijo popravimo z iv. vnosom kristaloidov.

Strah pred dehidracijo povzroči prevelik vnos vode v telo, kar vodi v dilucijsko hiponatremijo, zastрупitev z MDMA pa lahko povzroči sindrom neustreznega izločanja antidiuretirnega hormona. Lažja hiponatremija se popravi sama s prepovedjo pitja tekočine, pri hujših oblikah pa pacienti potrebujejo iv. infuzijo izotonične tekočine. Popravljanje hiponatremije ne sme biti hitrejša kot 0,5 mmol/L na uro v prvih 24 urah. Pri zelo hudi hiponatremiji (< 115 mmol/L) s prisotnostjo epileptičnih napadov ali možganskega edema pa iv. vnesemo infuzijo s 3 % raztopino soli, a samo dokler koncentracija v krvi ne naraste do 120 mmol/L (16). Takšen ukrep izvedemo le, če je to klinično nujno potrebno, saj lahko privede do centralne pontine mielinolize.

Rabdomioliza je v večini primerov posledica zastрупitve z MDMA. Zdravimo jo z iv. infuzijo, s čimer zagotovimo produkcijo urina, večjo od 2 ml/kg/h (16). Pomembno je tudi hitro zdravljenje agitacije in hipertermije, saj s tem omejimo poškodbo mišic. Povečanje alkalnosti urina bi bilo ugodno za zdravljenje rabdomiolize, a bi s tem podaljšali izločanje amfetamina in njegove toksične učinke.

Če je pacient po zdravljenju pri zavesti, ima normalno telesno temperaturo in kardiovaskularni status, ga odpustimo. Pri hudi zastрупitvi pacienta hospitaliziramo oz. ga obdržimo na opazovanju, vsakega pa začnemo zdraviti za morebitnimi psihičnimi boleznimi, ki lahko nastopijo kot posledica zastрупitve z amfetamini.

## ZDRAVLJENJE AMFETAMINSKE IN METAMFETAMINSKE ODVISNOSTI

Obstajajo številni modeli zdravljenja metamfetaminske odvisnosti. Analiza zdravljenja pacientov v bolnišnici s kemično in električno averzijsko terapijo je pokazala, da je po 12 mesecih 53 % posameznikov še vedno abstinalo (10). Največkrat preizkušen model pa je model *Matrix*, po katerem terapija traja 4 mesece. Terapija vključuje kognitivno vedenjsko terapijo, izobraževanje družine in spodbujanje z nagrajevanjem. Udeleženci so morali v programu, ki je v povprečju trajal 17 tednov, oddati 8 vzorcev urina, ki so bili pozitivni za metamfetamin v 20 %. Od 2 do 5 let po zaključku terapije je bila zmanjšana uporaba metamfetamina, saj so bili pri kontroli naključnih posameznikov, ki so sodelovali v terapiji, vzorci urina pozitivni v 6,5 % (10).

Posameznikom s hudimi kognitivnimi motnjami pri zdravljenju metamfetaminske odvisnosti pomagamo s farmakološko terapijo. V številnih raziskavah so za zdravljenje uporabljali zdravila iz skupin antidepresivov, dopaminskih agonistov, dopaminskih antagonistov in antagonistov kalcijevih kanalov, a se nobeno ni izkazalo kot posebno uspešno (18). V nekaterih primerih je uporaba imipramina in isradipina izboljšala rezultate zdravljenja (10). Imipramin spada med triciklične antidepresive in omili odtegnitvene simptome, zaradi česar so udeleženci terapije pri uporabi 150 mg (v primerjavi z 10 mg) imipramina dnevno v povprečju dlje ostali v terapiji. Isradipin je zaviralec kalcijevih kanalov in v nasprotju z imipraminom zmanjša željo po novem odmerku. Njegova uporaba pri zdravljenju odvisnikov od amfetamina ali metamfetamina je dala pozitivne rezultate, a je za podrobno opredelitev njegove uporabe potrebnih več raziskav. Obetajoča je tudi uporaba protiepileptika vigabatrina, ker naj bi zmanjšal uživanje metamfetamina, a raziskave še niso potrdile te domneve (10).

## UPORABA AMFETAMINA V TERAPEVTSKE NAMENE

Amfetamini se uporabljajo tudi za zdravljenje motnje pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD) in narkolepsijo.

ADHD je sindrom, pri katerem se pojavi pomanjkanje pozornosti, impulzivnost in hiperaktivnost. ADHD se pojavi zaradi pomanjkanja dopamina v prefrontalni regiji možganov, pri 3–9 % šolskih otrok in 2 % odraslih (19). Pojavi se pri otrocih, lahko pa se nadaljuje v odraslo dobo, v kateri se večinoma pojavlja le pomanjkanje pozornosti. Uporaba terapevtskih odmerkov amfetamina in metilfenidata je tako smiselna, saj povečata količino sproščenega dopamina. Pojavijo se lahko blagi stranski učinki, najgostejše so to nespečnost, razdražljivost, anoreksija, izguba telesne teže, tiki in glavoboli, psihoza pa se ne razvije. Vpliv na srčnožilni sistem pri terapevtskih odmerkih se pojavi le pri manjšini odraslih (8 %), pri katerih se razvije povišan krvni tlak (> 140/90 mmHg).

Narkolepsija je bolezen, za katero so značilne hipersomnija, katapleksija, spalna paraliza in halucinacije (20). Hipersomnija je glavni simptom in se kaže kot zaspanost, ki lahko postane nezadržna in prisili bolnika v kratek spanec. Pogosto je v napol budnem stanju, ki se ga kasneje tudi ne spominja. Katapleksija je nenadna obojestranska izguba mišičnega tonusa ob močnem čustvenem izbruhu (smeh, jeza, strah). Zavest je ob tem ohranjena, izbruh pa traja od nekaj sekund do nekaj minut.

Patogeneza narkolepsije je povezana s proteinom hipokretinom. Nevroni, ki izločajo hipokretin, v hipotalamusu pošiljajo projekcije v strukture, ki sodelujejo v nadzoru spanja (*locus caeruleus*, *nucleus tuberosus*, *nucleus raphe* in ventralni tegmen-

talni predel) (21). Pri bolnikih z narkolepsijo so odkrili mutacijo v genu, na katerem je zapisan hipokretin. Prav tako pri nevroleptičkih omenjenih nevronov ni ali pa je odsoten hipokretin.

Narkolepsija je dosmrtna bolezen, ki jo redko popolnoma obvladujemo. Hipersomnija se izboljša s presinaptično stimulacijo dopaminergičnega sistema. Mazindol, pemolin in majhni odmerki metilfenidata izboljšajo blago hipersomnijo. Pri hudi obliki pa so potrebni visoki odmerki metilfenidata, dekstroamfetamina ali metamfetamina (20).

V Evropski uniji je uporaba amfetaminov za zdravljenje prepovedana, najverjetneje zaradi bojazni, da bi bolnik začel zdravilo zlorabljati. Raziskave pa so pokazale, da uporaba stimulansov v otroštvu zmanjša možnost razvoja odvisnosti kasneje v življenju (19).

## ZAKLJUČEK

Trend uživanja amfetaminov v svetu narašča in vprašanje je, ali se bo podobno zgodilo tudi v Sloveniji. Vse hitrejši način življenja namreč zahteva večjo vzdržljivost posameznika, ki jo amfetamini zlahka nudijo. Porast zlorabe amfetamina bi lahko z ustreznim javnim osveščanjem o škodljivi in nevarni uporabi lahko preprečili, kar velja tudi za preostale prepovedane psihoaktivne snovi. Prihodnost bo najverjetneje prinesla tudi boljše načine za zdravljenje amfetaminske odvisnosti, prav tako pa se raziskujejo nova zdravila za zdravljenje boleznih, za katere je trenutno zdravilo amfetamin oz. njegovi derivati.

## LITERATURA

1. De la Torre R, Farre M, Navarro M, et al. Clinical pharmacokinetics of amphetamine and related substances. *Clin Pharmacokinet.* 2004; 43 (3): 157–85.
2. Berman S, O'Neill J, Fears S, et al. Abuse of amphetamines and structural abnormalities in the brain. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1141: 195–220.
3. Živin M. Patofiziologija zasvojenosti. In: Bajrović F, Bresjanac M, Grubič Z, et al., eds. *Seminariji iz patološke fiziologije*. 1st ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo; 2008. p. 227–34.
4. FDA: Drug details Adderall and Adderall XR (amphetamines) information [internet]. Silver Spring: U. S. Food and Drug Administration; [citirano 2009 Sept 4]. Dosegljivo na: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm111441.htm>
5. Keltner NL, Folks DG. *Psychotropic drugs*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2005.
6. Krek M. Report on the Drug Situation 2009 of the Republic of Slovenia. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja RS; 2009. Dosegljivo na: [http://www.ivz.si/knjiznica/arhiv/porocila/National\\_Report\\_2009.pdf](http://www.ivz.si/knjiznica/arhiv/porocila/National_Report_2009.pdf)

7. First published in [Letno poročilo 2009 o stanju na področju problematike drog v Evropi] as [2009 Annual report on the state of the drugs problem in Europe] by the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Lisbon, [2009]. Dosegljivo na: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/annual-report/2009>
8. Williams DA, Foye WO, Lemke TL. Foye's principles of medicinal chemistry. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
9. NIDA Res. Monogr. Pharmacology and toxicology of amphetamine and related drugs. 1989; 94: 43–67.
10. Meredith CW, Jaffe C, Ang-Lee K, et al. Implications of chronic methamphetamine use: a literature review. *Harv Rev Psychiatry*. 2005; 13 (3): 141–54.
11. Schepers RJ, Oyler JM, Joseph RE Jr, et al. Methamphetamine and amphetamine pharmacokinetics in oral fluid and plasma after controlled oral methamphetamine administration to human volunteers. *Clin Chem*. 2003; 49 (1): 121–32.
12. Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2009.
13. Lundebeck Institute: The mechanism of action of amphetamine [internet]. Copenhagen: CNSforum; c2002–2005 [citirano 2010 Jan 20]. Dosegljivo na: [http://www.cnsforum.com/imagebank/item/Drug\\_amphet\\_high/default.aspx](http://www.cnsforum.com/imagebank/item/Drug_amphet_high/default.aspx)
14. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.
15. World health organisation. Neuroscience of psychoactive substance use and dependance [internet]. Geneva: World health organisation; 2004. Dosegljivo na: [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/en/Neuroscience.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/publications/en/Neuroscience.pdf)
16. Greene SL, Kerr F, Braitberg G. Review article: amphetamines and related drugs of abuse. *Emerg Med Australas*. 2008; 20: 391–402.
17. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al. Robbins basic pathology. 8th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2007.
18. Shearer J, Gowing LR. Pharmacotherapies for problematic psychostimulant use: a review of current research. *Drug Alcohol Rev*. 2004; 23 (2): 203–11.
19. Wilens TE. Drug therapy for adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Drugs*. 2003; 63 (22): 2395–411.
20. Bassetti C. Narcolepsy. *Curr Treat Options Neurol*. 1999; 1: 291–7.
21. Braun HR, Ropper AH. Adams and Victor's principles of neurology. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2009.

Prispelo 22. 2. 2010

Anja Kokalj<sup>1</sup>, Zdravko Štor<sup>2</sup>

## Poškodbe jeter

*Liver Injuries*

---

### IZVLEČEK

---

**KLJUČNE BESEDE:** poškodbe jeter, diagnostika, konzervativno zdravljenje, operativno zdravljenje

Oskrba poškodb jeter predstavlja poseben izziv za kirurga. Kljub sodobnim principom oskrbe je pri hudih poškodbah jeter prisoten še vedno razmeroma visok odstotek smrtnosti. Jetra so pogosto poškodovana pri topih poškodbah trebuha. Najpogostejši vzrok poškodb pa so prometne nesreče. Klinična slika pacienta je odvisna od stopnje poškodbe jeter in od pridruženih poškodb. Pacient s hudo poškodbo jeter zaradi krvavitve potrebuje učinkovito reanimacijo, kvalitetno in hitro diagnostiko ter pravilno odločitev o konzervativnem ali kirurškem zdravljenju. V prispevku avtorja predstavlja statistiko bolnikov z jetrnimi poškodbami, ki so bili zdravljeni na Kliničnem oddelku za abdominalno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana v obdobju med 1. 1. 1998 in 31. 12. 2009.

---

### ABSTRACT

---

**KEY WORDS:** liver trauma, diagnosis, nonsurgical treatment, surgical treatment

The treatment of liver injuries is a special challenge for surgeons. We have modern treatment techniques, but severe liver injuries still represent a high percentage of the overall mortality rates. Blunt trauma in motor vehicle accidents is the most common cause of liver injury. Its clinical picture depends on the degree of injury and the number of any other, associated injuries. Patients with severe liver injury and bleeding need resuscitation, fast and effective diagnosis and a correct decision regarding conservative or surgical treatment. The article presents a report on patients with liver injuries treated at the Department of Abdominal Surgery, University Medical Centre Ljubljana, during the period from 1 January 1998 until 31 December 2009.

---

<sup>1</sup> Anja Kokalj, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; anja.kokalj@gmail.com

<sup>2</sup> Doc. dr. Zdravko Štor, dr. med., Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1252 Ljubljana

## UVOD

Jetra so največji solidni organ v trebušni votlini, pritrjena so v desnem subfreniju, zaradi česar so bolj izpostavljena poškodbam. So drugi najpogostejše poškodovan organ pri poškodbah trebuha in najpogostejši vzrok smrti po abdominalni travmi. Največkrat so vzrok poškodbe jeter tope poškodbe trebuha, ki nastanejo v večini primerov v prometnih nesrečah. Klinična slika poškodovanca je odvisna od stopnje poškodbe jeter in števila pridruženih poškodb. Pogostnost jetrnih poškodb se je v zadnjih 25 letih močno povečala, kar sovпада z večjim številom prometnih nesreč in boljše diagnostiko poškodb (1–4).

Poškodbe jeter predstavljajo velik izziv kirurgom, saj pacienti potrebujejo hitro diagnostiko, natančno klasifikacijo poškodb in pravilno odločitev o konzervativnem ali kirurškem načinu zdravljenja. Izbira diagnostičnih postopkov pri ugotavljanju stopnje poškodbe je odvisna od pacientovega splošnega stanja, razpoložljivih aparatov v ustanovi in izkušenj osebja. Pri zdravljenju se vedno pogosteje uporabljajo manj agresivne kirurške tehnike s preprostimi postopki hemostaze, kot so hemostatski šivi, podveze (ligature), sponke (klipi), koagulacija in uporaba hemostiptikov (sredstva, ki lokalno zaustavljajo krvavitev). Če krvavitve iz jeter ne moremo zaustaviti na drug način, naredimo tamponado jeter, nato pa take paciente premestimo v referenčni center (5).

Rezultati številnih študij kažejo, da se vedno bolj uporablja neoperacijsko, konzervativno zdravljenje poškodb jeter. Kar 80 % pacientov uspešno zaključijo zdravljenje brez operacije. Pri hemodinamsko nestabilnih pacientih oz. pacientih s poslabšanjem zdravstvenega stanja pa je še vedno uporabno operativno zdravljenje (1–3).

## Kirurška anatomija jeter

Jetra ležijo v trebušni votlini, kjer jih falci-formni ligament deli na večji desni in manjši levi reženj. Morfologija jeter ne ustreza popolnoma kirurški anatomiji, po kateri so jetra razdeljena na desna in leva jetra po t. i. Cantilijevi liniji, ki poteka preko ležišča žolčnika proti spodnji veni kavi. V tej liniji leži srednja jetrna vena (6). Desna jetrna vena razdeli desna

jetra na desno sprednjo in desno zadnjo sekcijo, leva jetrna vena pa razdeli leva jetra na levo medialno in levo lateralno sekcijo. Portalni obtok razdeli vsako od sekcij na 2 segmenta (spodnji in zgornji), z izjemo levega medialnega (ki predstavlja segment Sg4) (6, 7). Desno sprednjo sekcijo sestavljata segmenta Sg8 zgoraj in Sg5 spodaj, desno zadnjo sekcijo Sg7 zgoraj in Sg6 spodaj. Levo lateralno sekcijo pa sestavljata Sg3 spodaj in Sg2 zgoraj.

Prvi segment (Sg1) ali kavdatni segment je avtonomen in leži med spodnjo veno kavo, jetrnim hilusom in spodnjim delom segmentov Sg4 in Sg2. V vsakem segmentu poteka t. i. portalni trias, kjer gredo skupaj jetrne arterije, veje portalne vene in žolčnih vodov. Upoštevajoč anatomsko delitev je omogočena lažja kirurška odstranitev posameznih jetrnih segmentov (6).

## Fiziologija jeter

Glavne naloge jeter so filtracija, uravnavanje presnovnih produktov, tvorba faktorjev za strjevanje krvi, prenašalnih proteinov in presnove maščob. Kar 65 % retikuloendotelijskega sistema leži v jetrih in je odgovorno za filtracijo in uničevanje bakterij ter njihovih produktov, ki so se absorbirali v črevesju. Jetrne retikuloendotelijske celice imajo pomembno vlogo tudi pri prečiščevanju krvi, ki jih doseže po jetrni arteriji. Poleg tega v njih potekajo procesi glikogenolize, glukoneogeneze, sinteza lipoproteinov zelo majhne gostote (angl. *very low density lipoprotein*, VLDL) in razgradnja amoniaka ter njegova pretvorba v sečnino (8).

Hepatociti fenotipsko uporabljajo največ človeškega genoma v organizmu, saj uporabljajo skoraj vsak encim, receptor ali transportni mehanizem, ki so zapisani v genetskem zapisu. Prav zaradi tega jeter ni mogoče nadomestiti z drugo mehanično, fizično ali biokemijsko pomočjo, ki ne vsebuje hepatocitov. Stanje, ko v organizmu ni jeter oz. le-ta ne delujejo, ni združljivo z življenjem (8).

Jetra imajo sposobnost regeneracije, zaradi česar je življenje mogoče kljub obsežni jetrni resekciji ali hudi poškodbi (7, 8). Regeneracijski odgovor je sorazmeren z velikostjo odstranjenih jeter, a z regeneracijo se ne povrne prejšnja oblika, poveča se le preostali del jeter (7).

## Mehanizmi poškodb

Jetra so spredaj in s strani obdana z rebri. Zaradi svoje velikosti, krhkosti, tanke kapsule in fiksiranega položaja so precej občutljiva za poškodbe. Ker so desna jetra večja in bližja rebrom, so tudi pogostejše poškodovana kot leva. Večina jetrnih poškodb vključuje segmente 6, 7 in 8 (9, 10).

Največ jetrnih poškodb nastane v prometnih nesrečah. Poznamo 2 tipa: tope in penetrantne poškodbe. Tope poškodbe jeter so tipične za Evropo (80–90 % vseh poškodb jeter), medtem ko so penetrantne pogostejše v južni Afriki (66 %) in v Severni Ameriki (do 88 %) (9).

Tope poškodbe delimo na akceleracijsko-deceleracijske in kompresijske poškodbe. Akceleracijsko-deceleracijske poškodbe so pogoste v prometnih nesrečah in pri padcih z višine, saj ob udarcu jetra zanihajo, kar povzroči pretrganje jetrne kapsule in parenhima na mestih pritrditve na diafragmo. Jetra se ponavadi pretrgajo med zadajšjo (segment 6 in 7) in sprednjo sekcijo (segment 5 in 8). Udarac s topim predmetom pa povzroči kompresijsko poškodbo jetrnega tkiva v centralnem delu (segmenti 4, 5 in 8 ter segment 1). Tope poškodbe pa lahko poškodujejo le jetrni parenhim, kapsula pri tem ostane nepoškodovana, tako da nastane subkapsularni ali intraparenhimski hematoma (9). Poškodbe drugih organov, ki sovpadajo s takimi poškodbami jeter, so lahko še zlom istostranskih reber, pretrganje ali obtočlenina (lat. *contusio*) spod-

njega desnega pljučnega režnja, hemotoraks, pnevmotoraks in poškodbe nadledvičnih žlez ali ledvic in vranice (10).

Penetrantne poškodbe nastanejo zaradi vbodnih ali strelnih ran. Strelne rane lahko huje poškodujejo jetrno tkivo, predvsem zaradi kavitacijskega učinka naboja (9). Pri tem pride do drobljenja (fragmentacije) jetrnega parenhima s pretrganjem žil in masivno intraperitonealno krvavitvijo (5).

## KLASIFIKACIJA JETRNH POŠKODB

Poškodbe jeter najbolje opisuje klasifikacija ameriškega združenja travmatologov (angl. *American Association for the Surgery of Trauma*, AAST), ki je v uporabi od leta 1989 (tabela 1) (5, 8, 9, 12, 13). Klasifikacija temelji na predoperativni računalniški tomografiji (CT) in intraoperativni oceni obsega poškodbe glede na segmentno anatomijo (8). Stopnji I in II spadata med lažje poškodbe in predstavljata 80–90 % vseh primerov, ki potrebujejo minimalno ali konzervativno zdravljenje (KZ). Stopnje III–V so huje poškodbe, pri katerih je potrebna kirurška intervencija, medtem ko je stopnja VI nezdružljiva z življenjem (9).

## KLINIČNA SLIKA

Poškodovanci so ob prihodu v bolnišnico lahko neprizadeti in hemodinamsko stabilni, lahko pa so najprej stabilni, nato se jim sta-

Tabela 1. Klasifikacija jetrnih poškodb ameriškega združenja travmatologov (angl. *American Association for the Surgery of Trauma*, AAST).

Stopnja poškodbe	Poškodba	Opis poškodbe
I	hematom raztrganina	pod kapsulo < 10 % površine raztrganina kapsule, nekrvaveča, < 1 cm globoka
II	hematom raztrganina	pod kapsulo, 10–50 % površine; v parenhimu < 10 cm v premeru raztrganina kapsule, krvaveča, 1–3 cm globoka, < 10 cm dolga
III	hematom raztrganina	pod kapsulo > 50 % površine ali naraščajoč; raztrgan hematoma kapsule, ki krvavi; parenhimski hematoma > 10 cm ali naraščajoč > 3 cm v globino parenhima
IV	raztrganina	raztrganina parenhima, ki zajema 25–75 % režnja ali 1–3 Couinaudove segmente znotraj enega režnja
V	raztrganina žilna	raztrganina parenhima, ki zajema > 75 % režnja ali > 3 segmente znotraj enega režnja poškodbe jetrnih ven (retrohепatična vena kava, glavne jetrne vene)
VI	žilna	avulzija jeter

nje hitro poslabša. Pri hudi politravmi ali po daljšem transportu so poškodovanci lahko tudi hudo prizadeti in nestabilni. Poškodovance natančno klinično pregledamo. Dobimo lahko anamnestične podatke in najdemo zunanje znake (obtolčenine in odrgnine v zgornjem delu trebuha ali spodnjem delu prsnega koša na desni strani), ki nas opozarjajo na možnost poškodbe jeter (5). Klinična slika je odvisna tudi od pridruženih poškodb. Zaradi tega je včasih poškodba jeter prikrita. Največkrat se to zgodi pri politravmi s topo poškodbo jeter. Poškodbe jeter pa so pogoste ob zlomu spodnjih desnih reber (7.–9. rebro) s hemo- ali pnevmotoraksom (7).

Pri palpaciji je v desnem zgornjem kvadrantu prisotna bolečina, pojavi se lahko tudi mišični odpor (defans), ki se ponavadi pojavi šele, ko je v trebuhu zadostna količina izgubljene krvi, da povzroči peritonitis. Nastane nekje do 2 uri po poškodbi (7, 14). V klinični sliki pa lahko prevladujejo tudi znaki krvavitve: hipotenzija, tahikardija, padajoče vrednosti hematokrita, zmanjšano izločanje urina in nizek centralni venski pritisk (10, 14, 15).

## DIAGNOSTIČNE PREISKAVE

Poleg osnovnega pregleda poškodovanca, s katerim postavimo delovno diagnozo poškodbe jeter, so potrebne še nadaljnje preiskave, s katerimi jo potrdimo ali ovzremo ali pa odkrijemo morebitne pridružene poškodbe.

### Laboratorijski izvidi

Laboratorijski izvidi so lahko v zgodnjem obdobju poškodbe jeter popolnoma nespecifični in zaradi krvavitve prikažejo anemijo ter zmerno levkocitozo. Kasneje pride do dviga koncentracij jetrnih encimov in bilirubina v serumu, vrednost je odvisna od količine nekroz in iztečenega žolča v trebuh (7).

### Rentgensko slikanje

Rentgensko slikanje trebuha in prsnega koša nam ne da podatkov o poškodbi jeter, lahko pa iz slik ugotovimo pridružene poškodbe (pnevmoperitonej, pretrganje (ruptura) polovice trebušne prepone, zlom reber, poškodba prsno-ledvene hrbtenice itd.) (12, 13, 15, 16).

## Ultrazvok

Z ultrazvokom (UZ) želimo prikazati parenhimske organe in prosto tekočino intraperitonealno. Prednost metode UZ v primerjavi z diagnostično peritonealno lavožo (DPL) je njena ponovljivost in neinvazivnost. Občutljivost pri odkrivanju intraabdominalnih poškodb je 82–88 %, specifičnost pa 99 %. Preiskavo lahko izvedemo kjer koli in takoj ob začetni oceni poškodb. Končni izvid je odvisen od izkušenosti preiskovalca, telesne teže preiskovanca, vsebnosti plinov v črevesju in zmogljivosti aparata (8, 9, 12).

Številni avtorji poročajo o večji senzitivnosti in specifičnosti UZ pri diagnostiki poškodb parenhimskih organov z uporabo ultrazvočnega kontrasta, ki ima mikroskopsko majhne zračne mehurčke. S tem bi lahko zmanjšali nepotrebno obsevanje pacientov, ki so hemodinamsko stabilni in ne potrebujejo operativnega zdravljenja (20–22).

## Računalniška tomografija

Računalniška tomografija (CT) je najpogostejša metoda, s katero ocenjujemo poškodbe trebuha. Predvsem je pomembna za natančno oceno poškodb parenhimskih organov, proste tekočine ali zraka v trebušni votlini in poškodb retroperitonealnih organov. Preiskava je neinvazivna z občutljivostjo 75–100 %, specifičnostjo 95–97 % in natančnostjo 93–98 % v diagnostiki poškodb trebuha (13). Preiskava s CT je uporabna zaradi ocene obsega poškodbe jeter, saj na njej temelji klasifikacija AAST, na podlagi katere se nato odločimo za način in vrsto zdravljenja. S CT tudi nadzorujemo potek zdravljenja in pojav morebitnih zapletov (bilomi, abscesi, nekroze, psevdoanevrizme). Še najboljša je uporaba CT s kontrastom. Slabe strani preiskave so obsevanje preiskovanca, visoka cena, dejstvo, da ni na voljo v vseh bolnišnicah in da je za izvedbo potrebno specializirano osebje (8, 9, 12, 13).

## Laparoskopija

Laparoskopija kot diagnostična metoda je uspešna pri penetrantnih poškodbah, medtem ko ima majhno vlogo pri topih poškodbah trebuha. Metoda je invazivna, potrebna je splošna anestezija in izkušeno kirurško osebje. Z laparoskopijo lahko dreniramo hemo-

peritonej ali perihepatično tekočino po KZ zdravljenju hude poškodbe jeter (8, 9, 12, 13). Pri sumu na poškodbo velikih jetrnih ven ali spodnje srčne dovodnice (IVC) je kontraindicirana.

### **Diagnostična peritonealna lavaža**

V zadnji četrtini prejšnjega stoletja so DPL pogosto uporabljali kot diagnostično tehniko za ugotavljanje krvavitve v trebušni votlini (8, 12). Prednost te metode je hitrost, dostopnost, občutljivost in enostavna uporaba. Po drugi strani pa gre za invazivno metodo, s katero ne prikažemo retroperitonealne poškodbe in je pogosto lažno pozitivna (15–28%) (8, 12, 13). Pri DPL spustimo s paracentezo v trebuh 1,5 l fiziološke raztopine in pregledamo izpirek. Krvav izpirek nam pove, da obstaja krvavitev v trebuhu, ne pove pa izvora. Bister izpirek pa prav tako ne izključuje poškodbe jeter (8, 12). Pri pozitivnem izpirku je potrebna terapevtska eksploracijska laparotomija, ki pa se je v 3–25% izkazala za nepotrebno, prav tako pa poročajo, da več kot polovica jetrnih poškodb v času preiskave ni aktivno krvavelo (8, 17–19).

### **ZDRAVLJENJE JETRNE POŠKODBE**

Poškodovance je smiselno razdeliti na hemodinamsko stabilne, začasno stabilne in nestabilne ter jih temu primerno obravnavati. Pomembno je, da poškodovanca od začetka obravnave ogrevamo ter da hkrati z reanimacijo in začetnim zdravljenjem poteka diagnostični postopek. Poleg preiskave z UZ, osnovnih laboratorijskih preiskav in pri kombiniranih poškodbah rentgenskega slikanja je treba čim prej napraviti preiskavo s CT, ki najzanesljiveje pomaga opredeliti stopnjo poškodbe in morebitne pridružene poškodbe (5).

Nestabilni poškodovanci v hemodinamskem šoku imajo pretežno jetrne poškodbe stopnje III, IV ali V po klasifikaciji AAST. Če so ob jetrni poškodbi nižje stopnje pridružene še poškodbe npr. vranice, mezenterija, prsnega koša, dolgih kosti ali retroperitonealne krvavitve, so poškodovanci lahko tudi hemodinamsko nestabilni (5). Pri hemodinamsko nestabilnih pacientih je treba slediti smernicam za reanimacijo (8, 9, 13).

### **Reanimacija**

Sledimo temeljnemu postopkom oživljanja: ovrednotimo in sprostim dihhalne poti, ocenimo funkcijo dihal, obtočil in nevrološko stanje. Bolnika slečemo. Sledi postopek oživljanja, pri katerem vstavimo endotrahealni tubus, 2 intravenska kanala, nastavimo infuzijo in vstavimo Foleyjev kateter. Opravimo natančnejši klinični pregled in se odločimo za nadaljnje preiskave. Odvzamemo kri za laboratorijske preiskave, pri katerih nas zanima predvsem osnovna krvna slika, koncentracija elektrolitov, sečnine, kreatinina in plinska analiza arterijske krvi (5, 11, 13).

### **Hemodinamsko stabilni pacienti**

Najpomembnejši je nadzor nad krvavitvijo. Hemodinamsko stabilni pacienti imajo največkrat poškodbo jeter stopnje I ali II po klasifikaciji AAST. Pacienta pošljemo na rentgensko slikanje skeleta, opravimo UZ in CT. Če CT pokaže poškodbo stopnje I ali II in s preiskavami izključimo pridružene poškodbe znotraj peritonealne votline ali v retroperitoneju, pacienta sprejmemo na opazovanje ter oskrbimo druge pomembne poškodbe (23).

Preiskava s CT lahko pri hemodinamsko stabilnem pacientu pokaže poškodbo jeter stopnje III, IV ali V z minimalno izgubo krvi v peritonealno votlino, brez pridruženih poškodb. Takega pacienta sprejmemo na opazovanje na intenzivni oddelek. Poškodovanca ogroža zgodnja ali pozna krvavitev pri raztrganju kapsule. Krvavitev je ponavadi posledica razpada krvnega strdka, lahko pa se intrahepatalni hematomi utekočini, postane hiperosmolaren in povzroči vlek tekočine v votlino ter s tem raztrganje kapsule. Pacienti, ki so na opazovanju, 4–7 dni po poškodbi potrebujejo kontrolni CT, s katerim lahko najdemo bilome, jetrno nekrozo, arterijsko anevrizmo ali fistule (5, 11, 23). Zanimivo je, da v ameriških bolnišnicah stabilni bolniki v 30 minutah zapustijo urgenco, medtem ko so nestabilni bolniki tam le 15 minut.

### **Konzervativno zdravljenje**

V preteklosti je bilo najpogostejše operativno zdravljenje jetrnih poškodb. Pri kirurških eksploracijah pa so večinoma odkrili le majhne poškodbe. V obdobju 30 let so ugotovili,



da pri 50–80 % poškodovancev med operacijo ni bilo aktivne krvavitve. Odstotek nepotrebnih laparotomij se je povzpел na 67 %. Ti dve ugotovitvi sta govorili proti kirurškemu zdravljenju hemodinamsko stabilnih poškodovancev (8, 9).

Konzervativno zdravljenje je pri otrocih ustaljena praksa že skoraj 30 let, z uspešnostjo kar 90 % (8, 9). Prva poročila navajajo uporabo KZ pri poškodbah stopenj I in II po klasifikaciji AAST, sedaj pa se vedno uspešneje uporablja tudi pri poškodbah stopenj III–V (9). Od prvega poročila o KZ poškodb jeter pri 4 otrocih leta 1972 so postavili potrebne kriterije za KZ (pri odraslih) (5, 8–10, 12, 24):

- hemodinamsko stabilen pacient po reanimaciji,
- odsotnost abdominalne bolečine in občutljivosti,
- odsotnost pridruženih poškodb, ki bi zahtevale laparotomijo,
- pacient je za transfuzijo potreboval manj kot 4 enote krvi,
- po preiskavi s CT je volumen hemoperitoneja manjši od 500 ml,
- na preiskavi s CT vidna preprosta jetrna parenhimska laceracija ali intrahepatični hematomi.

### Opazovanje

Pacienta sprejmemo na oddelek za intenzivno terapijo. Vsakodnevno spremljamo vrednosti laboratorijskih izvidov, krvne slike in jetrnih encimov, z inspekcijo in palpacijo pregledujemo trebuh, po potrebi ponovimo UZ ali CT. Dva dni po poškodbi lahko pacienta iz enote za intenzivno terapijo premestimo na oddelek, kjer lahko uživa hrano *per os*, a mora počivati v postelji do 5 dni po poškodbi (12). Poškodovanci z višjo stopnjo jetrne poškodbe imajo večjo možnost neuspešnega KZ, zato jih moramo natančneje opazovati (3, 8, 9, 25, 26).

### Angiografija

Angiografska embolizacija je izjemno uporabna diagnostična in terapevtska metoda pri pacientih na KZ. V številnih raziskavah so ugotovili, da je zdravljenje poškodb jeter stopenj IV in V z embolizacijo zelo uspešno, saj zmanjša transfuzije krvi in število opera-

cij (2, 3, 12). Uporabljamo jo pri pacientih z znaki perzistentne krvavitve iz jeter (vidne na CT s kontrastom), ko zamašimo krvavečo vejo jetrne arterije.

### Spremljanje z računalniško tomografijo

Številni članki govorijo o pozitivni vrednosti kontrolnih preiskav s CT pri poškodovancih na KZ. S kontrolno preiskavo s CT (s kontrastom ali brez njega) 4. do 7. dan po poškodbi ugotovljamo bilome, jetrne abscese, nekroze, arterijske anevrizme in fistule (3, 8, 9, 12, 23).

### Prednosti konzervativnega zdravljenja

S številnimi študijami so potrdili naslednje prednosti KZ (3, 12, 26):

- manj zapletov, ki so posledica laparotomij,
- manjša potreba po transfuzijah,
- redki abdominalni zapleti in
- krajša hospitalizacija.

### Slabosti konzervativnega zdravljenja

Največja nevarnost KZ je možnost obstoja sočasnih perforacij votlih organov, ki jih na CT ne vidimo (3, 8, 12, 25). KZ topih poškodb jeter je dokazano uspešno pri hemodinamsko stabilnih pacientih, s čimer zmanjšamo število nepotrebnih laparotomij. V celoti je KZ uspešno v 90 %. Ko pa razdelimo paciente po stopnji poškodb, so rezultati naslednji: za stopnje I–III se uspešnost približa 95 %, za stopnje IV in V pa pade na 75–80 %. Z uporabo angiografije in embolizacije se uspešnost KZ pri pacientih s prisotno krvavitvijo še poveča (12, 27).

### Hemodinamsko nestabilni pacienti

Poškodovanci, ki so primarno hemodinamsko stabilni, a se jim stanje počasi slabša, in tisti, ki pridejo že primarno nestabilni, imajo ponavadi hude poškodbe jeter (stopnje III–V).

Najprej moramo zaustaviti krvavitev in poškodovanca primerno hidrirati. Pri večjih poškodbah je potrebna mediana laparotomija. Pacienta pripravimo tako, da je incizijo mogoče podaljšati v prsni koš, saj si s tem omogočimo pregled vene kave in aorte (5, 11).

Laparotomija je indicirana pri naslednjih stannjih (11):

- penetrantne vbodne ali strelne rane abdomna,
- znaki peritonitisa,
- nepojasnjeno škodno stanje,
- nekontrolirana krvavitev in
- klinično poslabšanje med opazovanjem pacienta.

Priporočljivo je, da takoj po laparotomiji zapolnimo vse 4 kvadrante trebuha s kompresami in nadaljujemo z nadomeščanjem izgubljene krvi (5). Ves čas moramo ogrevati pacienta, operacijsko dvorano in infundirane tekočine, saj s tem preprečimo začarani krog hipotermije, koagulopatije, acidoze in krvavitve, pa tudi reperfuzijske okvare. Pomembno je, da pri pacientu vzdržujemo krvni tlak nad 80 mmHg, saj je tako prekrvitev ledvic še prisotna, a hkrati preprečujemo hipertenzijo, ker visok pritisk lahko pospeši intraabdominalno krvavitev. Ko poškodovanca stabiliziramo, odstranimo tampone najprej v spodnjem nato v zgornjem delu trebušne votline. Sočasno lahko pritisnemo hepatoduodenalni ligament (Pringlov maneuver), s čimer zmanjšamo krvavitev iz jeter in ugotovimo, ali gre za portalno vensko, arterijsko krvavitev ali venozno iz jetrnih ven (5, 9, 13, 23, 25, 26). Morebitne krvavitve ali poškodbe votlih organov oskrbimo s šivi ali ligaturami. Če je mogoče, pri pacientu napravimo CT s kontrastom. Glede na izvid preiskave s CT, vrsto in tip poškodbe jeter, splošno stanje pacienta in vrsto pridruženih poškodb se odločimo za vrsto operativnega zdravljenja (5, 23).

### **Operacijske tehnike**

Operacijske tehnike so se z leti spreminjale. Pred leti so se pogosteje uporabljale jetrne anatomske resekcije in nekrektomije, sedaj pa se vedno bolj uporabljajo hemostatske tehnike, kot so perihepatična tamponada in resekcijske nekrozektomije (28).

### **Hepatotomija**

Hepatotomijo uporabimo pri hujših parenhimalnih poškodbah jeter. Pri tem uporabljamo tehniko drobljenja tkiva med prsti (angl. *finger fracture*), ultrazvočni disektor ali elek-

trokoagulacijo, s katerimi razširimo raztrganine jeter in si prikažemo krvaveče žile ter pretrgane žolčne vode. Te nato podvežemo, pretisnemo s kovinskimi sponkami, medtem ko je treba večje veje intrahepatičnih portalnih ali jetrnih ven prešiti (9, 13, 25, 26).

### **Anatomske resekcije in nekrektomije**

Anatomsko resekcijo in nekrektomijo uporabimo le v skrajnih primerih, ko je del jeter devaskulariziran ali praktično odtrgan od preostalega parenhima (8, 13). Klasična anatomska resekcija se uporablja vedno manj, saj je povezana z visoko smrtnostjo. Po definiciji je to poseg, pri katerem upoštevamo anatomsko strukturo jeter in si je treba prikazati pomembne portalne strukture. Splošno sprejeto načelo je, da anatomsko resekcijo uporabimo, ko noben drug postopek ni primeren za doseg hemostaze. To so npr. globoke raztrganine, ki vključujejo poškodbe večjih žil in žolčnih vodov, obsežna devaskularizacija in huda krvavitev iz hepatične vene.

Z nekrozektomijo pa odstranimo bolj ali manj le nekrotično tkivo. S primerno tehniko drobljenjem tkiva med prsti, ultrazvočnim disektorjem in elektrokoagulacijo si pomagamo, da odstranimo le poškodovano tkivo. Nekrektomija je hitrejša in zmanjša možnost pooperativne sepse, sekundarne krvavitve in iztekanja žolča (9).

### **Perihepatična tamponada**

Perihepatična tamponada je smiselna in potrebna kot začasen ukrep ob poškodbah višje stopnje po klasifikaciji AAST z neobvladljivo krvavitvijo iz poškodovanih jeter, pri pacientih z acidozo ali hipotermijo. Za tamponado se odločimo, kadar s klasičnimi metodami ne uspemo napraviti primerne hemostaze ali ko poškodovanec postane hemodinamsko nestabilen oz. se ne stabilizira po 4 ali več enotah transfuzije. Ročno približamo robove jetrnih poškodb nato pa okrog in na jetra polagamo komprese, da ustvarimo zadosten zunanji pritisk za zaporo krvavečih žil. Trebuh dreniramo, zapremo laparotomijo in pacienta premetimo na enoto intenzivne terapije, kjer lahko nadzorujemo tudi tlak v spodnji veni kavi, saj lahko pritisk nanjo zmanjša minutni volumen srca ter privede do ponovne hemodinamske

nestabilnosti oz. do utesnitvenega sindroma. Če se pojavi oligurija ali pritisk v veni kavi naraste nad 25 mmHg, je potrebna ponovna operacija, s katero odstranimo tampone in hematoma ter zmanjšamo pritisk na veno. Kompresije odstranimo, ko je pacient stabilen, ima urejeno acido-bazno ravnovesje ter koagulacijo oz. najkasneje 72 ur po prvi tamponadi. Ker odstranjevanje kompresij lahko ponovno povzroči krvavitev, si pri tem pomagamo z vlivanjem fiziološke raztopine med kompresije in poškodovano površino (5, 9, 13, 25, 26). Kadar krvavitev kljub pravični tamponadi ne preneha, se odločimo za angiografijo z embolizacijo (5, 9, 13).

### Ovitje jeter z absorbilnimi mrežicami

Tamponada z mrežicami oz. ovitje jeter se v zadnjem času vedno bolj uporablja pri večjih poškodbah jetrnega parenhima (stopnje III–VI) ali pri tamponadi večjih intrahepatičnih hematomov, s čimer zaustavljamo vensko krvavitev in zmanjšamo možnost rupture jeter. Mrežico namestimo okrog poškodovanega dela jeter, običajno celega režnja, in jo zašijemo tako, da z njo dobimo učinek tamponade. Dobre strani uporabe mrežice v primerjavi z uporabo kompresij, da ne povzročajo utesnitvenega sindroma, poleg tega pa ni potrebna reoperacija kot pri perihapatični tamponadi (odstranitev kompresij). Ovitja jeter ne moremo uporabiti pri jetrnih poškodbah s poškodovanimi jetrnimi venami ob vstopu v spodnjo srčno dovodnico (*vena cava*) (9, 29).

### Penetrantne poškodbe jeter

Pri penetrantnih poškodbah jeter je indicirana laparotomija. Nestabilne poškodovance čim prej operiramo, tako da poskušamo zaustaviti krvavitev s tamponado za 15 minut in nato si ogledamo mesto poškodbe. Tudi tu uporabimo Pringlov maneuver, nato pa poškodovane žile oskrbimo s podvezami. Pri strelnih poškodbah napravimo nekrotozijo, pri poškodbah s projektili velike hitrosti pa je treba narediti anatomsko resekcijo (5, 23).

Zelo uporabna tehnika zaustavljanja krvavitve pri penetrantnih poškodbah jeter je t. i. balonska tamponada. Pri tej tehniki namestimo Penrosov dren okrog Foleyjevega kateetra in ga potisnemo skozi poškodbo. Foleyjev

kateter napolnimo s fiziološko raztopino in tako povzročimo tamponado poškodovanih žil v jetrih (9).

### Zapleti zdravljenja

Zapleti so pogostejši pri poškodovancih, ki so bili operirani. Študije kažejo, da je teh zapletov med 18 in 20% (5). Glavni so:

- krvavitev,
- sepsa,
- intraabdominalni absces,
- bilomi in biliarne fistule.

Abscese in bilome lahko zdravimo s perkutano drenažo. Pri poškodbah žolčnih vodov uporabljamo endoskopsko retrogradno holangiopankreatografijo, tj. kontrastno rentgensko slikanje žolčnih izvodil in izvodila trebušne slinavke, pri katerem se kontrast z endoskopsko tehniko vbrizga v Vaterjevo papilo. Mesto iztekanja premostimo z vstavitvijo opornice in napravimo endoskopsko papilotomijo, pri kateri s posebnim nožem (papilotomom) prerežemo Vaterjevo papilo in s tem olajšamo odtok žolča (5, 8, 9, 12, 23).

### UMRLJIVOST PRI POŠKODBAH JETER

Umrljivost pri poškodbah jeter je od 1. svetovne vojne počasi upadala. V času 1. svetovne vojne je bila 66%, med 2. svetovno vojno 27%, sedaj pa je 10–15% (23). Vzroki za to so predvsem napredek anesteziologije in intenzivne medicine ter boljše znanje o anatomiji in jetrni patofiziologiji. Tudi glede mehanizma poškodbe so razlike v smrtnosti bolnikov. Pri poškodovancih s penetrantnimi poškodbami je umrljivost nižja (0–10%) v primerjavi s poškodovanci s topimi poškodbami (10–30%) (8, 23).

### REZULTATI ZDRAVLJENJA POŠKODB JETER NA KLINIČNEM ODDELKU ZA ABDOMINALNO KIRURGIJO

Na Kirurški kliniki Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani smo v obdobju od 1. 1. 1998 do 31. 12. 2009 zdravili 280 pacientov s poškodbo jeter, od tega smo na kliničnem oddelku (KO) za abdominalno kirurgijo zdravili 34 pa-

cientov (12%). Med 34 bolniki s poškodbo jeter je bilo 6 ženskih (17,6%) in 28 moških (82,4%). Povprečna starost poškodovancev je bila 20 let (16–77 let). Povprečen čas hospitalizacije je bil 22 dni (6–60 dni).

### Vzroki poškodb

Največ pacientov je bilo poškodovanih v prometnih nesrečah, sledijo pa poškodbe pri padcu. Nekoliko manj pogoste so poškodbe zaradi vboda ali strela, v nekaj primerih pa je poškodba nastala zaradi udarca v prsni koš in trebuh ter zaradi plevralne punkcije (tabela 2).

Tabela 2. Število jetrnih poškodb glede na vzrok, zdravljenih na Kliničnem oddelku za abdominalno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani (med letoma 1998 in 2009).

Vzrok jetrnih poškodb	Število poškodovanih (n = 34)
prometna nesreča	16 (47,2%)
padec	7 (20,7%)
vbodna rana	4 (11,7%)
udarec	4 (11,7%)
strelna rana	2 (5,8%)
plevralna punkcija	1 (2,9%)

### Vrste poškodb

Pri 24 poškodovanih (70,6%) je prišlo do rupture jeter in pri 9 pacientih je bila to edina poškodba. Drugi so imeli pridružene poškodbe pljuč, zlome reber, pnevmotoraks, poškodbe trebušne slinavke, žolčnega voda, zlom vretenc, stegenice, koželjnice ali lobanjskih kosti skupaj s pretresom možganov. Trije pacienti (8,8%) so imeli poleg raztrganine jeter še zlome reber, predrtje dvanajstnika, subkapsularni hematoma ali rupturo vranice. Pri 1 pacientu (2,9%) je nastal subkapsularni hematoma kot posledica plevralne punkcije. Kompleksnejše poškodbe so utrpeli 4 pacienti (11,8%) z vbodno rano in 2 bolnika (5,9%) s strelno rano. Imeli so pridružene poškodbe želodca, jejunuma in kontuzijo repa trebušne slinavke, predrtje dvanajstnika in poškodbo desne arterije gastroduodenalis, poškodbo desne ledvične in leve jetrne arterije.

### Zdravljenje poškodb

Najpogosteje uporabljene tehnike zdravljenja jetrnih poškodb so bile perihepatična tamponada, druge hemostatske tehnike (DHT) (he-

mostatski šivi, podveze, klipi, hemostiptik), resekcija in nekrektomija (tabela 3).

Tabela 3. Število poškodovancev in način zdravljenja jetrnih poškodb na Kliničnem oddelku za abdominalno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani (med letoma 1998 in 2009). DHT – druge hemostatske tehnike.

Vrsta zdravljenja	Število bolnikov (n = 34)
DHT	14 (41,2%)
perihepatična tamponada	7 (20,6%)
tamponada in DHT	7 (20,6%)
resekcija	2 (5,6%)
tamponada in resekcija	1 (2,9%)
DHT in nekrektomija	1 (2,9%)
odstranitev hematoma	1 (2,9%)
konzervativno zdravljenje	1 (2,9%)

### Reoperacije

Ponovno smo operirali 9 pacientov (26,5%), pri 6 (17,6%) smo samo odstranili komprese, vstavljene s tamponado jeter, ki smo jih dalj časa pustili v trebušni votlini zaradi hude krvavitve.

### Kirurški zapleti

Od kirurških zapletov so bili najpogostejši biliarni pankreatitis, jetrni absces, iztekanje žolča, ponovna krvavitev in vnetje rane (tabela 4).

Tabela 4. Kirurški zapleti zdravljenih na Kliničnem oddelku za abdominalno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani (med letoma 1998 in 2009).

Kirurški zaplet	Število bolnikov (n = 6)
biliarni pankreatitis	2 (5,9%)
jetrni absces	1 (2,9%)
iztekanje žolča	1 (2,9%)
ponovna krvavitev	1 (2,9%)
vnetje rane	1 (2,9%)

### Splošni zapleti

Do splošnih zapletov je prav tako prišlo pri 6 (17,6%) pacientih. Največkrat se je pojavil sindrom dihalne stiske pri odraslem (angl. *adult respiratory distress syndrome*, ARDS),

akutna ledvična odpoved, pljučnica ali plevralni izliv. Skupno so zapleti nastopili pri 12 pacientih (35%).

## Razprava

Na KO za abdominalno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani smo zaradi jetrnih poškodb zdravili 34 poškodovancev. Pacienti so bili večinoma mlajši moški, poškodovani v prometnih nesrečah, ki so tudi v tuji literaturi zavedene kot najpogostejši vzrok jetrnih poškodb (9).

Ker je večina pacientov imela še druge pridružene poškodbe, so take poškodovance obravnavali abdominalni kirurgi in travmatologi. Pacienti so po diagnostični obravnavi in urgentni operaciji običajno hospitalizirani v centru za intenzivno terapijo (CIT) in kasneje na KO za travmatologijo ali na KO za abdominalno kirurgijo. V naši študiji smo zbirali podatke retrospektivno in v večini primerov poškodbe niso bile opredeljene po klasifikaciji AAST, s katero bi lahko natančneje primerjali poškodbe jeter, njihovo obravnavo in odločitve za operacijsko zdravljenje.

Najpogostejša poškodba v omenjenem obdobju je bila ruptura jeter. Terapevtska obravnava poškodb je v večji meri vključevala različne hemostatske tehnike. Najpogosteje smo hemostazo naredili z DHT (hemostatski šivi, ligature, sponke, hemostiptik), sledila je tamponada jeter oz. kombinacija tamponade in DHT. Resekcijo in nekrektomijo smo napravili zelo redko, le kadar je bilo nujno potrebno. Pogostejšo uporabo DHT, pred resekcijami in nekrektomijami, zasledimo tudi v literaturi (28). Konzervativno pa smo v tem obdobju na KO za abdominalno kirurgijo zdravili le enega bolnika. Zelo redko posluževanje KZ na našem oddelku bi lahko pripisali temu, da se s poškodbami jeter ukvarja več različnih specialistov in tako so bolniki, ki se zdravijo konzervativno, lahko hospitalizirani tudi na drugih oddelkih. Da bi dobili vsaj okvirno sliko upo-

rabe KZ pri poškodbah jeter, bi morali študijo razširiti tudi na KO za travmatologijo in CIT.

Kirurški in splošni zapleti so se pojavili pri 12 pacientih (35%), kar je sicer več kot v podobnih tujih študijah (5). To si razlagamo z dejstvom, da so bili na oddelku zdravljeni le najtežji primeri. Od kirurških zapletov je bil najpogostejši biliarni pankreatitis, od splošnih pa sta se najpogosteje pojavila ARDS in plevralni izliv.

## ZAKLJUČEK

Jetra so organ s pomembnimi funkcijami za normalno delovanje organizma, so pa za vranico tudi drugi najpogosteje poškodovan organ pri poškodbah trebuha in najpogostejši vzrok smrti po abdominalni travmi. Najpogostejši vzrok poškodbe jeter so tope poškodbe trebuha, ki nastanejo v večini primerov v prometnih nesrečah. Ti poškodovanci potrebujejo hitro diagnostiko, natančno klasifikacijo poškodb in pravilno odločitev o konzervativnem ali kirurškem načinu zdravljenja. Pri hemodinamsko stabilnih pacientih se čedalje pogosteje uporablja KZ. Kar 80% poškodovancev s poškodbami jeter tako brez operacije uspešno zaključi zdravljenje. Pri operiranih pa čedalje pogosteje uporabljamo enostavne postopke hemostaze. Pri zaustavljanju krvavitve, ko ne najdemo njenega izvora ali pa kadar z drugimi metodami ne moremo zaustaviti krvavitve, uporabimo perihepatično tamponado, pri tem pa moramo paziti, da pravočasno zaustavimo razvoj začaranega kroga koagulopatije, acidoze in hipotenzije ali morebiten razvoj utesnitvenega sindroma. Nekrektomija in resekcija sta metodi, ki ju sedaj uporabljamo le še za odstranjevanje odmrlih ali odtrganih delov jeter. Zaradi kompleksnosti poškodb jeter je za doseganje optimalnih rezultatov zdravljenja potrebno sodelovanje izkušenega jetrnega kirurga, anestezista in intervencijskega radiologa.

## LITERATURA

1. Oniscu GC, Parks RW, Garden J. Classification of liver and pancreatic trauma. *HPB (Oxford)*. 2006; 8 (1): 4-9.
2. Leenen L. Abdominal trauma: from operative to nonoperative management. *Injury*. 2009; 40 Suppl 4: S62-8.
3. Stein DM, Scalea TM. Nonoperative management of spleen and liver injuries. *J Intensive Care Med*. 2006; 21 (5): 296-304.
4. Gourgiotis S, Vougas V, Germanos S, et al. Operative and nonoperative management of blunt hepatic trauma in adults: a single-center report. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007; 14 (4): 387-91.
5. Gadžijev E, Wahl M. Poškodbe jeter. *Medicinski mesečnik*. 2007; 3 (10-1): 327-31.
6. Belgihiti J, Clavien PA, Gadžijev E, et al. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *HPB*. 2000; 2 (3): 333-9.
7. Gadžijev E. Jetra. In: Smrkolj V, ed. *Kirurgija*. Ljubljana: Sledi; 1995. p. 401-8.
8. Carrillo EH, Platz A, Miller FB, et al. Non-operative management of blunt hepatic trauma. *BJM*. 1998; 85 (4): 461-8.
9. Parks RW, Chryso E, Diamond T. Management of liver trauma. *Br J Surg*. 1999; 86 (9): 1121-35.
10. Romano L, Giovine S, Guidi G, et al. Hepatic trauma: CT findings and considerations based on our experience in emergency diagnostic imaging. *Eur J Radiol*. 2004; 50 (1): 59-66.
11. Beekingham IJ, Krige JE. ABC of diseases of liver, pancreas and biliary system: liver and pancreatic trauma. *BJM*. 2001; 322 (7289): 783-5.
12. Hoyt D, Coimbra R, Acosta J. Management of acute trauma. In: Townsend CM, Beauchamp DR, eds. *Sabiston textbook of surgery*. 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; c2008.
13. Pleskovič A. Poškodbe trebuha. *Zdrav Vestn*. 2003; 72 Suppl 1: 67-73.
14. Argyle B. Stabilization of trauma in ER [internet]. Utah: Mad Scientist Software; c2010 [citirano 2010 Jan 12]. Dosegljivo na: [http://www.madsci.com/manu/trau\\_abd.htm](http://www.madsci.com/manu/trau_abd.htm)
15. Khan AN, Vadeyar H, MacDonald S, et al. Liver trauma [internet]. Omaha: Medscape; c1994-2010 [citirano 2010 Jan 12]. Dosegljivo na: <http://emedicine.medscape.com/article/370508-overview>
16. Udeani J, Steinberg SR. Abdominal trauma, blunt [internet]. Omaha: Medscape; c1994-2010 [citirano 2010 Jan 13]. Dosegljivo na: <http://emedicine.medscape.com/article/433404-overview>
17. Croce MA, Fabian TC, Menke PG, et al. Nonoperative management of blunt hepatic trauma is the treatment of choice for hemodynamically stable patients. Results of prospective trial. *Ann Surg*. 1995; 221 (6): 744-55.
18. Pachter HL, Feliciano DV. Complex hepatic injuries. *Surg Clin North Am*. 1996; 76 (4): 763-82.
19. Mirvis SE, Whitley NO, Vainwright JR, et al. Blunt hepatic trauma in adults: CT-based classification and correlation with prognosis and treatment. *Radiology*. 1989; 171 (1): 27-32.
20. Thorelius L. Emergency real-time contrast-enhanced ultrasonography for detection of solid organ injuries. *Eur Radiol*. 2007; 17 Suppl 6: F107-11.
21. Valentino M, Serra C, Pavlica P, et al. Contrast-enhanced ultrasound for blunt abdominal trauma. *Semin Ultrasound CT MR*. 2007; 28 (2): 130-40.
22. McGahan JP, Horton S, Gerscovich EO, et al. Appearance of solid organ injury with contrast-enhanced sonography in blunt abdominal trauma: preliminary experience of the liver. *AJR Am J Roentgenol*. 2006; 187 (3): 658-66.
23. Trunkey DD. Hepatic trauma: contemporary management. *Surg Clin N Am*. 2004; 84 (2): 437-50.
24. Richie JP, Fonkalsrud EW. Subcapsular hematoma of the liver. Nonoperative management. *Arch Surg*. 1972; 104 (6): 781-4.
25. Ahmed I, Beekingham IJ. Liver trauma. *Trauma*. 2007; 9: 171-80.
26. Stracieri LDS, Scarpelini S. Hepatic injury. *Acta Cir Bras*. 2006; 21 Supp 1: 85-8.
27. Richardson JD, Franklin GA, Lukan JK, et al. Evolution in the management of hepatic trauma: a 25-year perspective. *Ann Surg*. 2000; 232 (3): 324-30.
28. Schroepel TJ, Croce MA. Diagnosis and management of blunt abdominal solid organ injury. *Curr Opin Crit Care*. 2007; 13 (4): 399-404.
29. Caruso DM, Battistella FD, Owings JT, et al. Perihepatic packing of major liver injuries: complications and mortality. *Arch Surg*. 1999; 134 (9): 958-62.

Prispelo 26. 2. 2010



Špela Smrkolj<sup>1</sup>

# Citološke in biopsijske tehnike ter kolposkopija v ginekologiji

*Cytology and Biopsy Techniques and Colposcopy in Gynecology*

---

## IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** citologija, biopsija, kolposkopija

Pri obravnavi bolnice z ginekološkim obolenjem so za postavitev diagnoze poleg natančne anamneze in kliničnega pregleda potrebne tudi dodatne preiskovalne in diagnostične metode. Med njimi so pomembne tudi citološke diagnostične metode (vključno z odvzemom brisa materničnega vratu), kolposkopija ter biopsijske tehnike v ginekologiji. Citološki pregled brisa materničnega vratu je eden najbolj uspešnih načinov presejanja v medicini.

---

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** cytology, biopsy, colposcopy

In order to make a diagnosis in a patient with a gynecologic disease, detailed history taking and clinical examination are the first steps to patient management, while cytological diagnostic methods (including cervical smear), colposcopy, and biopsy techniques established in gynecology come next. Cervical smear screening is one of the most successful screening tests used in medicine.

---

<sup>1</sup> Doc. dr. Špela Smrkolj, dr. med., Klinični oddelek za ginekologijo, Ginekološka klinika Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1525 Ljubljana; spela.smrkolj@mf.uni-lj.si



## CITOLOŠKE TEHNIKE V GINEKOLOGIJI

### Odvzem brisa materničnega vratu

Invazivni rak materničnega vratu (RMV) je uvrščen v skupino tistih redkih rakov, pri katerih lahko z načrtnim iskanjem, odkrivanjem in učinkovitim zdravljenjem predrakavih sprememb in neinvazivnega raka občutno zmanjšamo število novih bolnic z invazivnim RMV. Uspešnost preprečevanja invazivnega RMV omogoča največkrat relativno dolgo, nekajletno obdobje predrakavega stadija bolezni (1).

Osnovna preiskava za uspešno in množično odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu in neinvazivnega raka je enostaven in neboleč odvzem brisa celic materničnega vratu pri ginekološkem pregledu. Mikroskopski pregled teh celic, odvzetih pri ginekološkem pregledu, imenujemo test po Papanicolaou ali na kratko kar test PAP. Test PAP sta leta 1941 vpeljala Papanicolaou in Traut, od tod tudi ime testa.

Ker je metoda zelo uspešna in preprosta, so jo začeli uporabljati za množično iskanje in odkrivanje predrakavih sprememb (presejanje) pri zdravih odraslih ženskah in se kot

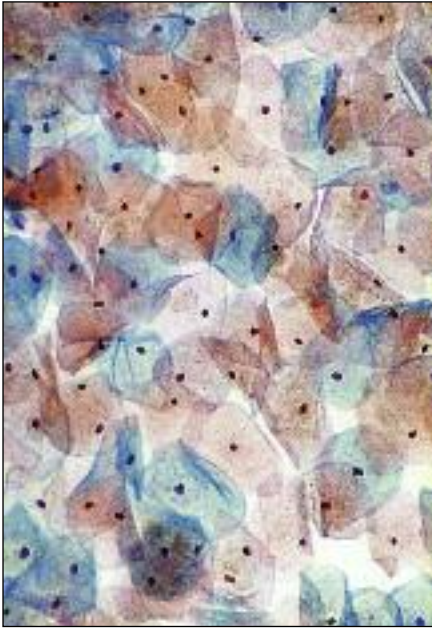
najenostavnejša in splošno priznana metoda uporablja še danes. Slovenija je ena od redkih dežel, ki so svojim ženskam omogočile redne preventivne ginekološke preglede in odvzeme citoloških brisov že pred 4 desetletji: na območju Ljubljane, Kranja in Maribora že pred letom 1960, po njem pa po vsej takratni republiki.

Občutljivost testa PAP za odkrivanje vseh znotrajepitelijskih sprememb materničnega vratu (angl. *cervical intraepithelial neoplasia*, CIN) 1, 2 in 3 je zmerna – okrog 70%, občutljivost za odkrivanje samo CIN 3 je višja – okrog 80% (1).

Bris materničnega vratu (BMV) odvzamemo s posebno leseno lopatico po Ayreu in s posebno krtačko *Cytobrush*. Z odvzemetom brisa postrgamo celice z materničnega vratu (lopatica po Ayreu) in materničnega kanala (*Cytobrush*). Odvzem je neboleč in enostaven. Pri odvzemu je treba biti natančen, saj se zaradi nepravilno odvzetega BMV zgreši do 20% predrakavih sprememb na materničnem vratu. Ključno je, da se z brisom zajame celo področje transformacijske cone, ki je včasih endocervikalno. Slika 1 prikazuje pribor, ki je potreben za odvzem citološkega brisa. Odvzeta brisa razmažemo na posebno stekelce. Tudi



Slika 1. Pribor, ki je potreben za odvzem citološkega brisa.



Slika 2. Normalne celice ploščatega epitelija materničnega vratu v brisu po Papanicolaou (125-kratna mikroskopska povečava).

če smo odvzeli bris ekto- in endocerviksa, lahko naredimo razmaz na enem stekelcu (bris ekto-cerviksa na polovici stekelca ob številki brisa oz. ob imenu preiskovanke, bris endocerviksa na drugi polovici stekelca). Stekelce za poznejši pregled hranimo v posebni fiksirni raztopini (95 % etilni alkohol), bris po odvzemu fiksiramo takoj, da se ohranita oblika in struktura celic, prepreči izguba celičnih komponent in da celična membrana postane prehodna za barvila. Ključni del pregleda stekelca z odvzetima brisoma je pregled postrganih celic pod mikroskopom in ocenitev odvzetih celic glede na predrakave in rakave spremembe (2). Slika 2 prikazuje normalne celice ploščatega epitelija materničnega vratu v brisu PAP (125-kratna mikroskopska povečava).

Poleg klasičnega testa PAP vse pogosteje uporabljamo kot metodo citološkega brisa materničnega vratu tudi tekočinsko citologijo. Pri tem presejalnem testu zberemo celice kot običajno, nato pa brisa ne razmažemo na ploščico, temveč jih s posebno raztopino speremo v vialo. Rezultati nekaterih raziskav so pokazali, da je občutljivost tekočinske citolo-

gije nekoliko višja od občutljivosti testa PAP (okrog 93 %) (3).

### Vrednotenje rezultatov citološke analize

Ugotovitve o spremembah celic v materničnem brisu smo do nedavnega razvrščali v 5 razredov: PAP I, II, III, IV in V. Prejšnjo razdelitev v 5 razredov PAP smo zaradi lažje odločitve glede zdravljenja posodobili, sedaj uporabljamo klasifikacijo po Bethesda. Spremembe v brisu, ki jih ugotovijo v laboratoriju, se po novem razvrščajo v 2 razreda: v prvem razredu so negativni izvidi, v drugem pa patološki izvidi brisov materničnega vratu.

#### Prvi razred – negativen izvid brisa materničnega vratu

Pri več kot 85 % žensk, ki hodijo na redne preglede brisov, je izvid testa PAP negativen, ker so celice normalne. Izvid preiskave je ocenjen kot A – normalen. Doslej je bil tak bris ocenjen kot PAP I. Prav tako je izvid brisa negativen, če so v njem samo vnetne spremembe. Tak bris, doslej ocenjen kot PAP II, dobi po novem oznako B – reaktivne spremembe.

#### Drugi razred – patološki izvid brisa materničnega vratu

Če so celice spremenjene, je izvid označen kot C – patološki. V to skupino sodijo vsi brisi, pri katerih ugotovijo blage celične spremembe (do nedavnega ocenjene kot PAP II) ali zmerne oz. hujše celične spremembe (do nedavnega ocenjene kot PAP III, IV ali V). Ker je skupina patoloških brisov obsežna (10 razredov, od C1 do C10), je od vrste celičnih sprememb v brisu odvisno tudi nadaljnje ukrepanje (4). Slika 3 prikazuje napotnico s citološkim izvidom, ki jo izpolnimo pri odvzemu brisa materničnega vratu.

Vedeti moramo, da je test PAP le presejalna metoda, s katero ugotavljamo, ali so celice materničnega vratu normalne (negativen test PAP), bolezensko spremenjene ali patološke (od atipičnih do blago in hudo predrakavo spremenjenih ali celo rakavih celic). V primeru patološko spremenjenih celic, ki jih odkrijemo s testom PAP, so vedno potrebne dodatne preiskave (ponovitev testa PAP, test humanih virusov papiloma (HPV), kol-

Registar žigov/številnega odčitavanja sika materničnega vratu ZDRA

**Časovni podatki preiskovalca**

Prilaz in leta \_\_\_\_\_ DANNO I \_\_\_\_\_

Mesto (ulica, ulica številka, kraj, poštna številka) \_\_\_\_\_

**Ime in priimek preiskovalca** \_\_\_\_\_

Ustna odvajana	1	Endocerviks	2	Endocerviks	3	Šiški + Endo	3	Vaginalna	4	Vulva	5	Druga
Barvni odčitava	1	ZDRA	2	Preventivna	3	Kulturna	4	Monitorna po prehodnem pato. brisu	5	Druga		

**Klinična diagnoza in opombe:** \_\_\_\_\_

IMV \_\_\_\_\_

Metastazirajoči rak	HPV	Začelnj lesi HPV (MC I)	
Začelnj metastazirajo	Preinvasivna kolonizacija	Lesi v celicah lesi HPV (MC II)	
Invazivna karinocinoma	Atipična lezija cerviksa	Začelnj atipični lesi	
Metastazirajoči virusi	Mojeja	Lesi v celicah atipičnega izvoda	
Številna presegata	Zbirnik	Datuma odvzema	Številka arhiva

**CITOLOŠKI IZVID**

<b>KAKOVOST BRISA</b>	<b>VRST PATOLOŠKI</b>
1 Niva pošten	C PATOLOŠKI: iz preiskovalca
2 BRIS NEKVALIFIKACIJSKI	<b>PLAŠČATE CELICE</b>
3 Niva neopazljiva	1 Atipična ploščate celice
4 Nivojno izbrano celic	12 Atipična ploščate celice, metaplazija
5 Nivojno izbrano lesi	13 Ploščate celice
6 Nivojno izbrano atipični lesi	14 Ploščate celice
7 Nivojno izbrano atipični lesi	15 Ploščate celice
8 Nivojno izbrano atipični lesi	16 Ploščate celice
9 Nivojno izbrano atipični lesi	17 Ploščate celice
10 Nivojno izbrano atipični lesi	18 Ploščate celice
11 Nivojno izbrano atipični lesi	19 Ploščate celice
12 Nivojno izbrano atipični lesi	20 Ploščate celice
13 Nivojno izbrano atipični lesi	21 Ploščate celice
14 Nivojno izbrano atipični lesi	22 Ploščate celice
15 Nivojno izbrano atipični lesi	23 Ploščate celice
16 Nivojno izbrano atipični lesi	24 Ploščate celice
17 Nivojno izbrano atipični lesi	25 Ploščate celice
18 Nivojno izbrano atipični lesi	26 Ploščate celice
19 Nivojno izbrano atipični lesi	27 Ploščate celice
20 Nivojno izbrano atipični lesi	28 Ploščate celice
21 Nivojno izbrano atipični lesi	29 Ploščate celice
22 Nivojno izbrano atipični lesi	30 Ploščate celice
23 Nivojno izbrano atipični lesi	31 Ploščate celice
24 Nivojno izbrano atipični lesi	32 Ploščate celice
25 Nivojno izbrano atipični lesi	33 Ploščate celice
26 Nivojno izbrano atipični lesi	34 Ploščate celice
27 Nivojno izbrano atipični lesi	35 Ploščate celice
28 Nivojno izbrano atipični lesi	36 Ploščate celice
29 Nivojno izbrano atipični lesi	37 Ploščate celice
30 Nivojno izbrano atipični lesi	38 Ploščate celice
31 Nivojno izbrano atipični lesi	39 Ploščate celice
32 Nivojno izbrano atipični lesi	40 Ploščate celice
33 Nivojno izbrano atipični lesi	41 Ploščate celice
34 Nivojno izbrano atipični lesi	42 Ploščate celice
35 Nivojno izbrano atipični lesi	43 Ploščate celice
36 Nivojno izbrano atipični lesi	44 Ploščate celice
37 Nivojno izbrano atipični lesi	45 Ploščate celice
38 Nivojno izbrano atipični lesi	46 Ploščate celice
39 Nivojno izbrano atipični lesi	47 Ploščate celice
40 Nivojno izbrano atipični lesi	48 Ploščate celice
41 Nivojno izbrano atipični lesi	49 Ploščate celice
42 Nivojno izbrano atipični lesi	50 Ploščate celice
43 Nivojno izbrano atipični lesi	51 Ploščate celice
44 Nivojno izbrano atipični lesi	52 Ploščate celice
45 Nivojno izbrano atipični lesi	53 Ploščate celice
46 Nivojno izbrano atipični lesi	54 Ploščate celice
47 Nivojno izbrano atipični lesi	55 Ploščate celice
48 Nivojno izbrano atipični lesi	56 Ploščate celice
49 Nivojno izbrano atipični lesi	57 Ploščate celice
50 Nivojno izbrano atipični lesi	58 Ploščate celice
51 Nivojno izbrano atipični lesi	59 Ploščate celice
52 Nivojno izbrano atipični lesi	60 Ploščate celice
53 Nivojno izbrano atipični lesi	61 Ploščate celice
54 Nivojno izbrano atipični lesi	62 Ploščate celice
55 Nivojno izbrano atipični lesi	63 Ploščate celice
56 Nivojno izbrano atipični lesi	64 Ploščate celice
57 Nivojno izbrano atipični lesi	65 Ploščate celice
58 Nivojno izbrano atipični lesi	66 Ploščate celice
59 Nivojno izbrano atipični lesi	67 Ploščate celice
60 Nivojno izbrano atipični lesi	68 Ploščate celice
61 Nivojno izbrano atipični lesi	69 Ploščate celice
62 Nivojno izbrano atipični lesi	70 Ploščate celice
63 Nivojno izbrano atipični lesi	71 Ploščate celice
64 Nivojno izbrano atipični lesi	72 Ploščate celice
65 Nivojno izbrano atipični lesi	73 Ploščate celice
66 Nivojno izbrano atipični lesi	74 Ploščate celice
67 Nivojno izbrano atipični lesi	75 Ploščate celice
68 Nivojno izbrano atipični lesi	76 Ploščate celice
69 Nivojno izbrano atipični lesi	77 Ploščate celice
70 Nivojno izbrano atipični lesi	78 Ploščate celice
71 Nivojno izbrano atipični lesi	79 Ploščate celice
72 Nivojno izbrano atipični lesi	80 Ploščate celice
73 Nivojno izbrano atipični lesi	81 Ploščate celice
74 Nivojno izbrano atipični lesi	82 Ploščate celice
75 Nivojno izbrano atipični lesi	83 Ploščate celice
76 Nivojno izbrano atipični lesi	84 Ploščate celice
77 Nivojno izbrano atipični lesi	85 Ploščate celice
78 Nivojno izbrano atipični lesi	86 Ploščate celice
79 Nivojno izbrano atipični lesi	87 Ploščate celice
80 Nivojno izbrano atipični lesi	88 Ploščate celice
81 Nivojno izbrano atipični lesi	89 Ploščate celice
82 Nivojno izbrano atipični lesi	90 Ploščate celice
83 Nivojno izbrano atipični lesi	91 Ploščate celice
84 Nivojno izbrano atipični lesi	92 Ploščate celice
85 Nivojno izbrano atipični lesi	93 Ploščate celice
86 Nivojno izbrano atipični lesi	94 Ploščate celice
87 Nivojno izbrano atipični lesi	95 Ploščate celice
88 Nivojno izbrano atipični lesi	96 Ploščate celice
89 Nivojno izbrano atipični lesi	97 Ploščate celice
90 Nivojno izbrano atipični lesi	98 Ploščate celice
91 Nivojno izbrano atipični lesi	99 Ploščate celice
92 Nivojno izbrano atipični lesi	100 Ploščate celice

IMV \_\_\_\_\_

Slika 3. Napotnica s citološkim izvidom, ki jo izpolnimo pri odvzemu brisa materničnega vratu.

poskopija in biopsija), odvisno od vrste patoloških sprememb. Prav v primeru začetno patoloških brisov materničnega vratu, kot so atipične in blago diskariotične celice, v zadnjih letih zaradi natančnejše diagnoze namesto samo ponovitve testa PAP vse bolj priporočajo test HPV, s katerim odkrivamo prisotnost 13 najpogostejših visokorizičnih tipov humanih virusov papiloma. Test HPV se odvzame pri ginekološkem pregledu, podobno kot test PAP, tako, da se s posebno krtačko obriše maternično ustje (4, 5).

Pri ženskah z atipičnimi ploščatimi in blago diskariotičnimi celicami je utemeljeno presejanje s testom HPV, ker ima test HPV visoko

negativno napovedno vrednost (98–100%) in visoko pozitivno napovedno vrednost (85%). V nekaterih študijah že ugotavljajo, da je test HPV možna zamenjava za test PAP na nivoju primarnega presejanja. Test HPV ima za odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu večjo občutljivost, a manjšo specifičnost od testa PAP (4, 5).

Učinkovitost presejanja ocenjujemo z zmanjšanjem pojavnosti RMV. Odvisna je od deleža redno presejanih žensk in kakovosti postopkov, od odvzema brisa materničnega vratu do interpretacije izvida. Pasivno presejanje je odvzem brisa materničnega vratu pri ženski, ki se sama odloči in pride na pregled.

O aktivnem presejanju govorimo, ko ženske, ki jim določeno število let ni bil vzet bris materničnega vratu, pisno vabimo na pregled.

V programu Evropa proti raku priporočajo presejanja za RMV na 3–5 let. Izračunali so, da se ob pregledovanju vseh žensk v starosti 35–64 let enkrat letno zmanjša pojavnost RMV za 93 %, ob pregledovanju na 3 leta pa za 91 %. 3-letni intervali in starostni razpon ne velja za ženske s težavami, sumljivimi za RMV (izcedek iz nožnice, kontaktne krvavitve, neredne krvavitve, krvavitve po menopavzi). V tem primeru gre za kurativne preglede in odvzeme brisa materničnega vratu po presoji ginekologa. V 3-letni program se tudi ne vrnejo ženske z ugotovljeno ali zdravljeno znotrajepiteljsko spremembo materničnega vratu (CIN 1, 2, 3) in po zdravljenju RMV. Preventivni pregledi brisa materničnega vratu niso potrebni pri ženskah po histerektomiji zaradi benignih bolezni (2, 4).

Državni program (Zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu) ZORA je del preventivnih programov reproduktivnega zdravstvenega varstva (5). Pilotni del se je začel leta 1998, v letu 2003 se je program razširil na celo Slovenijo. V program so aktivno vključene vse ženske med 20. in 64. letom, pasivno pa vse med 65. in 74. letom starosti. Cilj programa je, da bi vsaj 70 % žensk, starih 20–64 let, enkrat v 3 letih opravilo ginekološki pregled in test PAP (2).

V citodiagnostiki je pomembna tudi aspiracijska biopsija, ko s pomočjo podtlaka v brizgalki aspiriramo skupine celic za citološko analizo. Danes metodo uporabljamo predvsem pri odkrivanju raka na dojkah, pri razjasnitvi solidnih sprememb v mali medenici, pri biopsiji bezgavk in še kje (6).

Pomen citodiagnostike se kaže tudi pri diferencialni diagnozi proste tekočine v trebuhu, ki jo dobimo med operacijo, s kuldocentezo ali z abdominalno punkcijo (6).

## Osnove kolposkopije

Želja pogledati v notranjost človeškega telesa je bila prisotna že v davnini. Za izumitelja kolposkopa velja Hinselman, ki je leta 1925 v Nemčiji objavil prve ugotovitve, dobljene s kolposkopom, ki ga je sam skonstruiral. Uporabljal ga je za odkrivanje začetnih oblik RMV, ko še ni bilo na voljo testa PAP.

Kolposkopija je metoda binokularnega opazovanja nožničnega dela maternice (z delom kanala materničnega vratu), nožnice in zunanjšega spolovila, ob povečavi z ustreznim sistemom leč in s pomočjo dirigirane svetlobe, kar je združeno v kolposkopu. Pomembna je za odkrivanje zgodnjih predrakavih sprememb in zgodnjih oblik raka na dostopnih predelih zunanjšega spolovila, nožnice in materničnega vratu (1).

Po Priporočilih za odkrivanje, zdravljenje in nadzor bolnic s predrakavimi spremembami materničnega vratu je kolposkopija osnovna diagnostična metoda, ki jo uporabljamo pri patološkem izvidu materničnega vratu (PAP C), kjer gre za zmerne do hude displastične spremembe (7). S kolposkopijo lahko odkrijemo prisotne patološke spremembe materničnega vratu, ugotovimo obsežnost lezije in določimo eno ali več najprimernejših mest za biopsijo. Kolposkopija omogoča odločitve o obsegu zdravljenja ter je nepogrešljiva preiskava pri kontrolnih pregledih po zdravljenju patoloških sprememb materničnega vratu ali pri odloženem zdravljenju (4). Za odločitev o načinu zdravljenja patoloških sprememb materničnega vratu pa sta pomembna tudi histološki izvid ekscizije ter starost bolnice.

Pred zdravljenjem mora biti iz vseh kolposkopsko sumljivih mest odvzeta ciljana biopsija, izključen mora biti invazivni karcinom. V primeru patoloških citoloških brisov in negativne kolposkopije mora biti vedno izvršena tudi diagnostična konizacija z eno od ekscizijskih konzervativnih metod.

V okviru odkrivanja, zdravljenja in nadzora bolnic s predrakavimi spremembami materničnega vratu ima kolposkopija osrednji pomen. Zato moramo s kolposkopijo in z njo povezanimi dejavnostmi bolnicam zagotoviti čim bolj kakovostno oskrbo, kar pa je tudi eden od osnovnih ciljev državnega programa ZORA.

Zanesljivost kolposkopije pri odkrivanju raka materničnega vratu je okrog 86 % (občutljivost 80 %, specifičnost 60 %). Za praktično delo kolposkopista je pomembno spoznanje, da kolposkopija skupaj s citologijo v idealnih razmerah omogoča 99 % zanesljivost pri odkrivanju predrakavih sprememb materničnega vratu, kar pomeni, da je potrebno imeti v mi-

slih 1 % stopnjo napak, ki se praviloma odpravljajo pri sledenju bolnic (1, 2).

Kolposkop, ki ga uporabljamo pri ambulantnem kliničnem delu, je sestavljen iz glave in stabilizacijsko-fiksacijske naprave (slika 4). V glavi je nameščen sistem leč, izvor svetlobe (če ne gre za hladno svetlobo), mehanizem za premikanje glave kolposkopa in s tem natančno naravno ostrine slike in lahko tudi fotografska kamera. Navadno sta na voljo tudi zeleni filter (za opazovanje žilne slike) ter sončna svetloba. Za običajno delo se od kolposkopa zahteva povprečno od 7,5- do 15-kratna povečava. Širina vidnega polja je pri 15-kratni povečavi 4–5 cm<sup>2</sup>, razdalja med objektivom in ostro prikazano kolposkopsko sliko pa znaša približno 25 cm. Fiksacijo in ostrino področja, ki ga želimo pregledati, dosežemo z navpičnim in vodoravnim premikanjem glave kolposkopa oz. s premikanjem celotnega kolposkopa. Okularja imata še možnost nastavitve, ki najbolj ustreza dioptriji preiskovalca. Stabilizacijsko-fiksacijski deli

kolposkopa nam služijo za pričvrstitev kolposkopa v zelenem položaju. Poznamo različne izvedbe. Nekateri omogočajo pričvrstitev kolposkopa na ginekološko mizo, drugi so prosto stoječi.

Pri kolposkopiji bolnico namestimo na pregledovalni mizi v primeren položaj (litotomijski položaj). Previdno uvedemo spekula. Z levo roko nameščamo kolposkop v pravilno lego in razdaljo. Z desno roko tudi segamo na mizico po instrumente in ostali pribor, ki ga uporabljamo za kolposkopijo in odvzem citoloških brisov. Najprej nežno obrišemo morebitni izcedek in sluz s suhim tamponom gaze. Sledi tuširanje nožničnega dela maternice in nožnice s 3 % očetno kislino, kar ima dvojno funkcijo: očetna kislina obarja glikoproteine (mucine) in s tem odstranjuje fibrinske obloge, celični drobir in sluz s površine vratu maternice, hkrati pa prodira v medcelične špranje in povzroča nabrekanje epitelija, kar ima za posledico bledico tkiva in jasnejšo razmejitev posameznih vzorcev kolposkopske slike. Displastične celice se obarvajo belo zaradi koagulacije beljakovin v citoplazmi in jedrih teh celic pod vplivom očetne kisline. Bolj kot je celica displastična, več beljakovin vsebuje in se tudi bolj belo obarva (1).

Normalno kolposkopsko sliko v dinamičnem procesu sestavljajo originalni ploščati epitelij, žlezni epitelij in transformacijska cona.

Ploščati epitelij meri 0,5 mm in je sestavljen iz približno 15–20 celičnih slojev. Zrelost celic narašča proti površini, celice postajajo večje z manjšo jedrno maso, vedno bolj ploščate in polne glikogena. Epitelij je tako funkcionalno razdeljen v 5 slojev: notranji bazalni, parabazalni, srednji, površinski ter luščeci. Pri zdravem materničnem vratu so stromalne papile skoraj povsem odsotne, žilna risba je nežna, komaj opazna. Večinoma se žilje lahko prikaže šele s pomočjo zelenega filtra, ki pokaže kot las tanke kapilare, zgoščene zlasti okoli zunanjega ustja. Po aplikaciji z očetno kislino se ploščati epitelij bistveno ne spremeni. Povsem drugačna je reakcija na Lugolovo raztopino, ki obarva epitelij v mahagonij rjavo barvo.

Žlezni epitelij v reproduktivni dobi se večinoma nahaja tudi na ektocerviksu. Stromalne papile so dolge, špranje so globoke.



Slika 4. Kolposkop, ki ga uporabljamo pri ambulantnem kliničnem delu.

Stromo prekriva enoslojni žlezni epitelij. Tipičen žlezni epitelij spominja na grozdne jagode, ki se lepo vidijo zlasti po aplikaciji očetne raztopine, ko postanejo belkaste in jasno ločljive. Značilno rdeča barva žleznega epitelijskega se tako spremeni v belo. Ta test večkrat ponovimo, obarvanost traja 2 minuti. Žlezni epitelij ne reagira na Lugolovo raztopino in ostane povsem nespremenjena barve.

Transformacijska cona je predel med obema epitelijema. S patofiziološkega vidika predstavlja dinamičen proces, v katerem se žlezni epitelij nadomešča s ploščatim. Ta proces se odvija preko tako imenovane ploščatocelične metaplazije iz rezervnih celic, ki ležijo pod žlezni. Metaplazija se razvija tako na površini kakor tudi v notranjosti žlez. Pri tem procesu nastajajo različne kolposkopske slike, med katerimi moramo zelo natančno prepoznati kolposkopsko nepravilne (atipične) slike, ki so pomembne pri zgodnji diagnozi predrakavih sprememb in raka materničnega vratu. To atipično transformacijsko cono (ATz) sestavljajo levkoplakija, bel epitelij, punktacije, mozaik in atipično žilje. Kolposkopski pregled je nezadosten takrat, ko sega transformacijska cona v cervikalni kanal. Oviro pri pregledu povzroča tudi močnejša krvavitev.

### Levkoplakija

Je snežno bela kolposkopska sprememba, ki je vidna spontano, torej pred tuširanjem z očetno kislino. Večinoma je brez žilja, lahko ravna ali malo nad nivojem. Značilni beli plaki so lahko žariščni ali se zlivajo v enotno spremembo, lahko pa so tudi oddaljeni od transformacijske cone.

### Bel epitelij

Ječasno belo obarvan epitelij po predhodnem tuširanju z očetno kislino. Spremembe so večinoma jasno razmejene brez vidnega žilja. Trajanje kolposkopske spremembe je zelo pomemben prognostični znak. Bolj napredovale stopnje displazije dalj časa zadržijo kolposkopsko spremembo t. i. belega epitelijskega. Histološko bel epitelij predstavlja širok spekter sprememb, od normalnega epitelijskega do karcinoma.

### Punktacije

To so kolposkopske značilnosti, ki so večinoma vidne po predhodnem obarvanju z očetno kislino. Nastanejo iz značilne žilne strukture žleznega epitelijskega. Opazujemo navpično žilno zanko oz. znotrajepitelijsko kapilarno in njeno okolico v omejeni coni. V neoplastičnem procesu se spremeni žilna arhitektura epitelijskega zaradi proliferacije epitelijskih celic, ki rastejo in se množijo ter stiskajo okolno žilje s posledično dilatacijo kapilarnih zank. Stiskanje in zapore žilja s posledično povečano medkapilarno razdaljo nakazuje napredoval neoplastičen proces. Večji kot je premer žilja (kolposkopsko večja rdeča pika) in večja kot je interkapilarna razdalja, bolj napredoval je neoplastičen proces.

### Mozaik

Je podoben patofiziološki pojav kot pri punktacijah, le z drugačno žilno strukturo, ko žilje obkroža proliferiran oz. spremenjen epitelij. Mozaik je lahko nežne ali grobe strukture, z različnim premerom žilja in različno medkapilarno razdaljo. Če se ta povečuje in če gre za grob mozaik, je velika verjetnost, da gre za napredovale stopnje neoplazije.

### Atipično žilje

Pri tem kolposkopskem fenomenu gre za širok spekter kolposkopskih slik opazovane žilja. Poenostavljeno lahko atipično žilje opišemo kot odsotnost urejene oblike in simetrije poteka žilja. Značilno je zelo površinsko potekajoče žilje, ki je različne debeline, z neurejeno medkapilarno razdaljo, različnim odsevom in neožiljenimi področji. Atipično žilje je značilno za karcinom.

S pomočjo kolposkopije lahko bolje določimo mesto biopsije, le-to si lahko še dodatno prikažemo s Schillerjevim testom. Schillerjeva ali Lugolova raztopina je sestavljena iz enega dela joda, dveh delov kalijevega jodida in 97 delov vode. Zaradi učinka joda se normalne, z glikogenom bogate epitelijske celice obarvajo temnorjavo. Tako mesto je jod pozitivno. Nezrele celice, še zlasti karcinomske, glikogena ne vsebujejo ali pa ga vsebujejo v zelo majhnih količinah, zato se pri Schillerjevem testu ne obarvajo rjavo, temveč kvečjemu rumeno. Pravimo, da je tako mesto jod



vi je potrebna biopsija in histološki pregled vzorca tkiva. Vsaka kolposkopska sprememba v vagini, ki jo spremlja nenormalni citološki izvid, zahteva biopsijo. Delček tkiva zunanje ga spolovila odvezamo s skalpelom ali pa s pomočjo ekscizijskih klešč, in to v lokalni anesteziji ali brez nje. Če sprememba na zunanjem spolovilu ni makroskopsko dovolj dobro vidna, jo izostrimo z 1% toluidinskim modri- lom ali 5% očetno kislino (1, 8).

Odščipnjeni koščki tkiva morajo biti primerno veliki in morajo zajemati epitelij in stromo, da je mogoča ocena invazije. Če je lezija majhna in sega še v kanal materničnega vratu, je biopsija s standardnimi instrumenti otežkočena oz. nemogoča. Tu si lahko pomagamo z biopsijskimi kleščami, ki jih uporabljamo pri endoskopijah, ali pa s kireto oz. z ostro žličko. V primerih, ko nam biopsija ne uspe, citološki brisi pa ostajajo sumljivi, se odločimo za ekscizijo z diatermično zanko ali naredimo diagnostično konizacijo.

Bioptični material potopimo takoj v fiksir (10% formalin). Po biopsiji vložimo trak v nožnico za 8–12 ur, ki zaustavi manjšo krvavitev po biopsiji. Za močnejšo krvavitev uporabimo termokauter. Priporočamo spolno abstinenco 1 teden.

## Druge biopsije

Do nedavnega je bila abrazija oz. izpraskanje maternice najpogostejši diagnostični in terapevtski poseg, ki ga opravljamo v ginekologiji. Izvajamo ga v aseptičnih pogojih, v splošni

ali lokalni anesteziji (paracervikalni blok). Glede na indikacijo (nepojasnjena krvavitev, neplodnost, sum na raka) se odločimo za abrazijo maternične votline ali pa za izpraskanje (ekskohleacijo) kanala materničnega vratu.

Za izključitev rakavega obolenja in za ugotovitev hormonskega stanja uporabljamo frakcionirano abrazijo. Izraz frakcionirana abrazija pomeni, da ločeno izpraskamo sluznico kanala materničnega vratu in nato še materničnega telesa ter ju ločeno histološko pregledamo. Abrazije ne izvajamo pri vnetju rodim ali pri željeni nosečnosti.

Diagnostična histeroskopija je bolj sodobna diagnostična metoda kot abrazija maternice. Diagnostična histeroskopija je diagnostični endoskopski pregled maternične votline in obenem najmlajša endoskopska preiskava. Opravimo jo v lokalni anesteziji, največkrat pa brez. Vzorce za histološko preiskavo odvzamemo ciljano (9).

Kuldocenteza ali punkcija Douglasovega prostora (prebodeenje zadnjega oboka nožnice) je diagnostična in terapevtska metoda, ki jo izvedemo takrat, kadar želimo preučiti naravo proste tekočine v Douglasovem prostoru (kri, gnoj, ascites) (8).

Kuldocentezo smo včasih pogosto izvajali, če smo sumili, da gre za zunajmaternično nosečnost, danes pa je to le občasen poseg pri punkciji ognjokov v jajčnikih in jajcevodih ter predvsem pri punkciji foliklov ter aspiraciji jajčec v programu zunajtelesne oploditve.

## LITERATURA

1. Možina A, Uršič - Vrščaj M, Rakar S, et al. Kazalniki kakovosti in standardi na področju odkrivanja in zdravljenja prekancerov materničnega vratu. *Zdrav Vestn.* 2003; 72: 49–53.
2. Uršič - Vrščaj M, Primić - Žakelj M, Kirar - Fazarinc I, et al. Navodila za izvajanje programa Zora. 3 rd ed. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2003.
3. Grubišič G, Klarič P, Jokanović L, et al. Diagnostic approach for precancerous and early invasive cancerous lesions of the uterine cervix. *Coll Antropol.* 2009; 33 (4): 1431–6.
4. Uršič - Vrščaj M, Rakar S, Kovačič J, et al. Priporočila za odkrivanje, zdravljenje in nadzor bolnic s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Zdravniška zbornica Slovenije; 2000.
5. Navodilo o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. Uradni list RS št. 33/2002.
6. Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, et al. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities. *JAMA.* 2002; 288 (14): 1749–57.



7. Priporočila za odkrivanje, zdravljenje in nadzor bolnic s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Uradni list RS št. 33/2002.
8. Stuart E, Reid D. Diagnostic studies. In: Copeland L, ed. Gynecology. Philadelphia: Saunders Company; 1993. p. 1–34.
9. Grimbizis GF. A prospective comparison of transvaginal ultrasound, saline infusion sonohysterography, and diagnostic hysteroscopy in the evaluation of endometrial pathology. Fertil Steril. V tisku 2010.

Prispelo 1.3.2010

Marta Cvijic<sup>1</sup>, David Žižek<sup>2</sup>, Igor Zupan<sup>3</sup>

# Zdravljenje napredovelega srčnega popuščanja z elektrostimulacijo srca na način resinhronizacije

*Treatment of Heart Failure with Cardiac Resynchronization Therapy*

---

## IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** resinhronizacijska terapija, srčno popuščanje

Vse večja razširjenost srčnega popuščanja in vztrajno večanje obolevnosti in smrtnosti, kljub sodobnemu farmakološkemu zdravljenju, so privedli do razvoja novih terapevtskih pristopov pri zdravljenju srčnega popuščanja. Resinhronizacijska terapija z atrio-biventrikularno stimulacijo je tako koristna za bolnike s širokim kompleksom QRS (> 120 ms), oslABLJENO funkcijo levega prekata (iztisni delež < 35 %) in napredovalim srčnim popuščanjem, kjer z zdravljenjem ne uspejo doseči zadovoljivega izboljšanja. Ta oblika zdravljenja izboljša preživetje in funkcionalne zmogljivosti bolnikov, zmanjša število sprejemov v bolnišnico in pripomore k reverzibilnemu preoblikovanju prekata; kljub temu pa pri približno 30 % bolnikov ne opazimo simptomatskega izboljšanja. Med dejavnike, ki so povezani s slabim odzivom na zdravljenje, štejemo neprimerno izbiro bolnikov, neustrezen položaj elektrode, slabo nastavitve naprave za spodbujanje in prisotnost brazgotine srčne mišice. V prispevku želimo predstaviti zadnja spoznanja o resinhronizacijskem zdravljenju, osnovna načela in učinke omenjenega načina zdravljenja ter dejavnike, ki vplivajo na uspešnost zdravljenja srčnega popuščanja z atrio-biventrikularno stimulacijo.

---

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** cardiac resynchronization therapy, heart failure

In view of increased prevalence of heart failure and the persistent unacceptably high morbidity and mortality associated with this condition despite current pharmacological treatments, novel therapeutic approaches have been sought. Cardiac resynchronization therapy offers proven benefit to patient with medically refractory symptomatic heart failure, severe left ventricular dysfunction (ejection fraction < 35%), and wide QRS complex (> 120 ms). This treatment has the potential to improve survival and functional capacity, reduce hospital admissions, and promote left ventricular reverse remodeling. Although up to 30% of patients do not attain symptomatic benefit. Factors associates with poor response include inappropriate patient selection, suboptimal lead position, inadequate device setting and presence of myocardial scar. The aim of this article is to summarize the latest knowledge on the cardiac resynchronization therapy, from principles of the cardiac resynchronization therapy and its beneficial effects to different factors influence the response to cardiac resynchronization therapy.

---

<sup>1</sup> Marta Cvijic, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; marta.cvijic@gmail.com

<sup>2</sup> David Žižek, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

<sup>3</sup> Prof. dr. Igor Zupan, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

## UVOD

S staranjem prebivalstva in podaljševanjem življenjske dobe postaja srčno popuščanje eno najpogostejših bolezenskih stanj razvitega sveta. Kljub napredku pri odkrivanju in zdravljenju srčnega popuščanja v zadnjih desetletjih je pri napredovali obliki še vedno visoka umrljivost (1). Do nedavnega so bili sprememba življenjskega sloga, zdravila in srčna kirurgija s presaditvijo srca edini načini zdravljenja. V zadnjem času pa se pri bolnikih z napredovalim srčnim popuščanjem uveljavlja resinhronizacijska terapija z atrio-biventrikularno stimulacijo (angl. *cardiac resynchronization therapy*, CRT) (2). Prvi opisan primer takšnega načina zdravljenja sega v leto 1994, medtem ko je v širšo uporabo v svetu prišel leta 2001 (2, 3). Od leta 2005 resinhronizacijsko terapijo rutinsko uporabljajo tudi v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani. V letu 2009 je bilo v Sloveniji (Univerzitetni klinični center Ljubljana in Univerzitetni klinični center Maribor) vstavljenih 67 atrio-biventrikularnih spodbujevalnikov, kar je pod evropskim povprečjem.

## NAPRAVA ZA ATRIO-BIVENTRIKULARNO STIMULACIJO

Naprava za atrio-biventrikularno elektrostimulacijo srca je prirejena oblika srčnega spodbu-

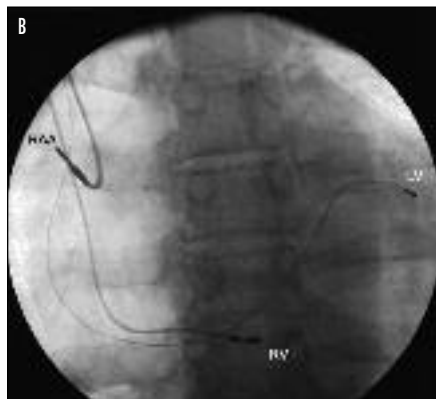
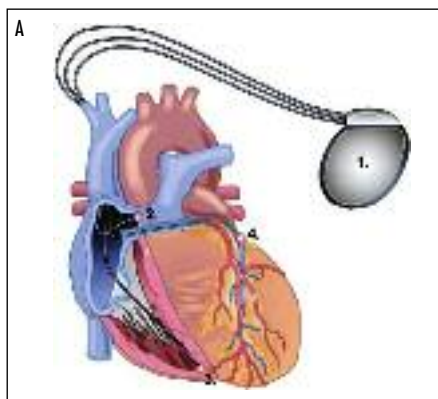
jevalnika, sestavljenega iz 3 elektrod. Od klasičnega srčnega spodbujevalnika se loči po dodatni epikardialni elektrodi za spodbujanje levega prekata (slika 1) (4). Tako s hkratnim proženjem v obeh prekatih dosežemo izboljšanje iztisne funkcije srca pri bolnikih s slabim in neusklajenim iztisom levega prekata.

Glavna razlika glede na klasičen način vstavitve srčnega spodbujevalnika je v nameščanju elektrode levega prekata. Namestitev elektrode poteka transvensko preko koronarnega sinusa v eno izmed velikih srčnih ven (slika 2). Pod nadzorom rentgenske diaskopije poizkušamo elektrodo levega prekata namestiti v distalni del lateralne oz. posterolateralne srčne vene, ki veljata za najustrenejši mesti za spodbujanje levega prekata (5). Pri bolnikih z zapleteno anatomijo koronarnega sinusa in srčnih ven lahko z minimalno invazivno kirurgijo opravimo epikardialno namestitev elektrode levega prekata (6).

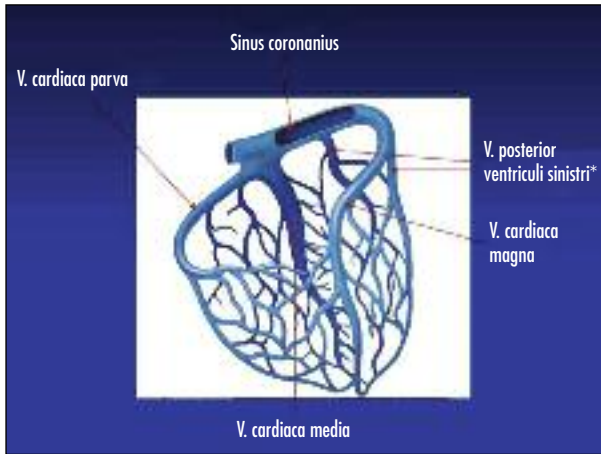
V zadnjem času se vse pogosteje vstavlja kombinirana naprava: atrio-biventrikularni spodbujevalnik v kombinaciji z defibrilatorjem (angl. *cardiac resynchronization therapy device and defibrillator*, CRT-D).

## SRČNO POPUŠČANJE IN MEHANIZEM NEUSKLAJENEGA IZTISA SRCA

Bolniki z napredovalim srčnim popuščanjem imajo dilatiran prekat. Pogosto je lahko poleg



Slika 1. Naprava za atrio-biventrikularno stimulacijo. A: shematski prikaz pulznega generatorja (1) in položaja stimulacijskih elektrod v votlini desnega preddvora (2), votlini desnega prekata (3) ter na površini levega prekata, vstavljene preko koronarnega sinusa (4). B: rentgenski prikaz (AP projekcija) lege elektrod. LV – levi prekat, RAA – desni preddvor, RV – desni prekat.



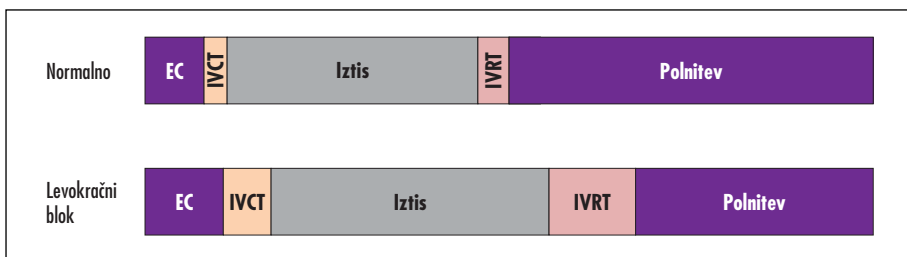
Slika 2. Prikaz anatomije srčnih ven. Izbira najprimemnejše vene za stimulacijo levega prekata je označena z zvezdico (\*).

oslabljenega krčenja prekata prisotna še električna zakasnitev, ki se najpogosteje kaže s širokim kompleksom QRS v EKG posnetku. Ta električna neuskkljenost (angl. *dyssynchrony*) pogosto povzroča mehanično neuskkljenost, ki poslabša učinkovitost srca (slika 3) (7). Za določitev mehanične neuskkljenosti najpogosteje uporabljamo ultrazvočni pregled srca. Mehanična neuskkljenost se lahko pojavlja na 3 nivojih:

- atrioventrikularna neuskkljenost (neuskkljenost v krčenju preddvora in polnitvi levega prekata) je prisotna, ko polnitveni čas levega prekata znaša manj kot 40% trajanja celotnega srčnega cikla,
- interventrikularna neuskkljenost (neuskkljenost med krčenjem levega in desnega prekata) je določena z zakasnitvijo krčenja levega prekata za več kot 40 ms glede na desni prekat in

- intraventrikularna neuskkljenost (neuskkljenost med krčenjem različnih segmentov levega prekata), za določitev katere se uporablja več različnih parametrov. Eden izmed njih je določen s časovno zakasnitvijo kontrakcije zadnje stene prekata glede na kontrakcijo pretina za več kot 130 ms (8).

Električna zakasnitev v prevajanju med predvorom in prekatom ter med prekatoma oslabi že tako zmanjšano srčno funkcijo. K temu lahko dodatno pripomore še prisotnost levokračnega bloka, ki poleg časovne neuskkljenosti pri krčenju delov levega prekata povzroči tudi prerazporeditev miokardnega pretoka krvi, lokalno neenotnost v metabolizmu srčne mišice in lokalne spremembe v molekularnih procesih. Prekatna neuskkljenost povzroči neuskkljeno krčenje in sprostitvev levega prekata, nepravilno delovanje mitralnega aparata in posledično mitralno regurgitacijo, ki je



Slika 3. Vpliv levokračnega bloka na kontrakcijo in relaksacijo. Pri bolnikih z levokračnim blokom se razmerje med časom iztisa in polnitve levega prekata spremeni. EC – čas električnega prevajanja, IVCT – čas izovolumske kontrakcije, IVRT – čas izovolumske relaksacije.

pogosto podaljšana na presistolo. Tudi prispevek atrijske kontrakcije k povečanju utripnega volumna je zaradi neuskklajenosti zmanjšan (2, 4, 7, 9).

## UČINKI RESINHRONIZACIJSKEGA ZDRAVLJENJA

Namen zdravljenja je zmanjšati neuskklajenost ter izboljšati kontraktilno sposobnost srca in klinično stanje bolnikov. S stimulacijo levega prekata in nastavitvijo ustreznega časovnega presledka med krčenjem prekatov pripomoremo k usklajenemu krčenju obeh prekatov. S skrajšanjem oz. z ustrezno izbiro atrioventrikularnega intervala odpravimo presistolno mitralno regurgitacijo in podaljšamo polnitveni čas prekata. S spodbujanjem lateralnega dela levega prekata, kjer je zakasnitev depolarizacije najpogostejša, dosežemo usklajeno krčenje lateralne stene z medprekatnim pretinom in s tem zmanjšanje interventrikularne dissinchronije. Vse skupaj tako privede do mehaničnega in hemodinamskega izboljšanja delovanja srca (2, 5).

### Učinki atrio-biventrikularne stimulacije na srčno funkcijo in strukturne spremembe srca

Dosedanje randomizirane raziskave kažejo na ugoden učinek CRT pri izboljšanju kontraktilne sposobnosti srca in reverzibilnega preoblikovanja prekata (10–12). Pri bolnikih s CRT po 3 mesecih zasledimo izboljšanje iztisnega deleža levega prekata (angl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) (10). Iz raziskav je razvidno, da je popravljanje funkcije srca dolg in napredujoč proces, saj je bilo izboljšanje LVEF zaslediti po različnih časovnih obdobjih (10–12). Bistveno so se zmanjšale vrednosti končnega sistoličnega in končnega diastoličnega volumna oz. premera levega prekata, stopnja mitralne regurgitacije in masa levega prekata (10). Te spremembe so bile prisotne tudi po 12 mesecih od vstavitve spodbujevalnika (11, 12). Tudi vrednosti N-končnega natriuretičnega propeptida tipa B (NT-pro-BNP) so bile pri bolnikih s CRT po 18 mesecih od začetka zdravljenja značilno nižje (10).

## Klinični učinki atrio-biventrikularne stimulacije srca

Vse raziskave so potrdile klinično izboljšanje po CRT tako glede funkcionalnih parametrov kot kakovosti življenja. Prišlo je do izboljšanja funkcijskega razreda glede na newyorško kardiološko združenje (angl. *New York Heart Association*, NYHA), boljše kakovosti življenja, ki so ga ocenjevali s pomočjo Minnesota vprašalnika za srčno popuščanje in izboljšanja telesne zmogljivosti (6-minutni test hoje, test največje porabe kisika) (10, 13, 14). Simptomatsko izboljšanje se je pojavilo že v 1 mesecu po začetku CRT in je bilo prisotno tudi po daljšem spremljanju bolnikov (10, 13). Zmanjšalo se je tudi število hospitalizacij in njihovo trajanje. Pomemben podatek pa je, da je resinchronizacijska terapija vplivala na umrljivost zlasti, če je bila kombinirana z defibrilatorjem (CRT-D) (10, 14).

## INDIKACIJE ZA RESINHRONIZACIJSKO ZDRAVLJENJE

Po zadnjih priporočilih evropskega in ameriškega kardiološkega združenja iz leta 2008 so za takšen način zdravljenja primerni bolniki, ki imajo kljub optimalnemu zdravljenju z zdravili (15, 16):

- LVEF manjši ali enak 35 %,
- širino kompleksa QRS enako ali daljšo od 120 ms in
- so v funkcijskem razredu NYHA III ali IV.

## OCENJEVANJE ODZIVA NA ZDRAVLJENJE

Za vrednotenje odziva na CRT se v raziskavah uporabljajo številni parametri: klinični, funkcionalni in ultrazvočni. Odziv na zdravljenje se navadno ocenjuje 1, 3, 6 ali 12 mesecev po začetku CRT. V literaturi zasledimo vrednotenje odziva na zdravljenje z izboljšanjem funkcijskega razreda NYHA (za vsaj en razred) in izboljšanjem rezultata Minnesota vprašalnika za srčno popuščanje. Slabost teh 2 metod je predvsem v dnevni nihanjih simptomov srčnega popuščanja in subjektivnosti pri uvrščanju bolnikov v funkcijski

razred (17). Pri testu največje porabe kisika je odziv na zdravljenje določen z izboljšanjem vrednosti za vsaj 1 ml/kg/min. Zahtevnost tega testa omejuje njegovo uporabo. Od funkcionalnih parametrov uporabljamo 6-minutni test hoje, kjer je meja za uspešen odziv vsaj 25 % podaljšanje prehojene razdalje glede na vrednost pred začetkom zdravljenja (18). Med ultrazvočnimi parametri na odziv kažejo predvsem meritve funkcije in velikosti levega prekata. Zmanjšanje končnega sistoličnega volumna levega prekata (LVESV) ali končnega diastoličnega volumna (LVEDV) za vsaj 15 % ali povečanje LVEF za vsaj 5 % je opredeljeno kot uspešen odziv na zdravljenje (19). Uspešen odziv na zdravljenje, vrednoten po kliničnih kriterijih, je dosežen pri približno 70 % bolnikov, medtem ko se glede na ultrazvočne kriterije delež giblje okoli 55 % (17, 20). Čeprav pri bolnikih lahko zasledimo tako simptomatsko izboljšanje kot reverzibilno preoblikovanje prekata, še ni jasno, ali so strukturne spremembe prekata potrebne za simptomatsko izboljšanje bolnikov. Ker še ni jasnih smernic za vrednotenje odziva na zdravljenje, so v nekaterih raziskavah uporabljene drugačne mejne vrednosti, kar prav tako doprinese k različnemu deležu bolnikov s pozitivnim odzivom na zdravljenje.

## DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA USPEŠEN OZIROMA NEUSPEŠEN ODZIV NA ZDRAVLJENJE

Ker je ob upoštevanju sedaj veljavnih izbirnih meril za CRT še vedno približno 30 % bolnikov, ki se ne odzovejo na zdravljenje, si raziskovalci prizadevajo izboljšati kriterije za izbor bolnikov oz. najti dejavnike, ki bi boljše napovedali odziv na zdravljenje. V grobem lahko dejavnike, ki vplivajo na uspešnost zdravljenja, razdelimo v naslednje:

- prisotnost mehanične neusklajenosti,
- delež viabilne srčne mišice in njena razporeditev,
- dejavniki, povezani z vstavitvijo spodbujevalnika in položajem elektrode za levi prekat in
- ostali, predvsem simptomatski dejavniki.

Širina kompleksa QRS (> 120 ms) sama po sebi ne zadošča za napoved odziva na zdrav-

ljenje. Vzrok je najverjetneje v tem, da električna neusklajenost ne odraža vedno mehanične neusklajenosti. Pri približno 28 % bolnikov s širino kompleksa QRS več kot 150 ms ni prisotna intraventrikularna neusklajenost. Trajanje kompleksa QRS kaže predvsem na interventrikularno in manj na intraventrikularno neusklajenost, ki je po podatkih številnih raziskav pomembnejši dejavnik za napoved odziva (8, 19). V obsežni multicentrični študiji se nobeden izmed preučevanih ultrazvočnih kriterijev za mehanično neusklajenost ni izkazal kot dovolj zanesljiv parameter za izboljšanje izbire bolnikov za CRT (21). Pri tem je potrebno omeniti, da je slabost omenjene raziskave v pomanjkljivi metodologiji pri vrednotenju ultrazvočnih parametrov in slabo izbranih vključitvenih kriterijih bolnikov. Novejša raziskava je pokazala, da ob hkratnem upoštevanju več ultrazvočnih parametrov neusklajenosti lahko zanesljivejše napovemo uspešnost zdravljenja (22). Za določanje mehanične neusklajenosti v literaturi zasledimo vse več različnih neinvazivnih slikovnih preiskav. Od ehokardiografskih tehnik največ obeta predvsem tkivni doppler. Vse pomembnejše pa postajajo tudi nuklearnomedicinske preiskave in magnetna resonanca, ki poleg neusklajenosti omogočajo vrednotenje viabilnosti srčne mišice in venske anatomije, ki prav tako vplivata na uspešno zdravljenje (19). Odziv na zdravljenje je neposredno vezan na obseg viabilne srčne mišice in obratnosorazmerno povezan z razsežnostjo brazgotine (23). Pri bolnikih z obsežno ishemično okvaro v mirovanju po vstavitvi spodbujevalnika ni opaziti kliničnega izboljšanja kot tudi ne izboljšanja funkcije levega prekata (24). Večji delež brazgotinskega tkiva in prisotnost transmuralne brazgotine napoveduje slab odziv (23–25).

Poleg velikosti je pomembno tudi mesto brazgotine. Bolniki z dokazano transmuralno brazgotino v področju posterolateralne stene, ki je najpogosteje najustreznejši položaj lege elektrode za levi prekat, se ne odzovejo na zdravljenje (18, 26). Pri bolnikih z ishemično kardiomiopatijo brez transmuralne brazgotine v področju stimulacije elektrode je opazno izboljšanje tako kliničnih in funkcijskih parametrov kot tudi ultrazvočnih, medtem ko je obsežna brazgotina na mestu stimu-

lacije elektrode povezana s slabim odzivom na zdravljenje (23). Pomembnost položaja elektrode dokazujejo rezultati raziskav, ki kažejo, da je položaj elektrode na sprednji strani levega prekata povezan s slabim odzivom na zdravljenje, poslabšanjem srčnega popuščanja in večjo smrtnostjo v primerjavi z lateralno oz. posterolateralno lego elektrode (27). Poznavanje srčne venske anatomije in izbor primerne vene za vstavitve elektrode se tako zdi pomemben dejavnik, ki vpliva na uspešnost zdravljenja. Tudi neustrezna nastavitve parametrov spodbujevalnika, ki ne omogoča zadostne (vsaj 96 %) biventrikularne stimulacije, prispeva k slabšemu odzivu na zdravljenje (9).

V literaturi zasledimo še druge dejavnike, ki vplivajo na uspešnost zdravljenja. Bolniki s povišanimi vrednostmi kreatinina pred začetkom CRT se slabše odzovejo na zdravljenje (28). Manjši odziv na zdravljenje opisujejo pri bolnikih s kronično atrijsko fibrilacijo, bolnikih z anamnezo prekatne tahikardije in tistih v funkcijskem razredu NYHA IV, medtem ko je ženski spol povezan z večjim izboljšanjem vrednosti volumnov levega prekata tudi 12 mesecev po začetku zdravljenja (29, 30). Čeprav avtorji poročajo o podobnem deležu bolnikov z odzivom na zdravljenje pri ishemični in neishemični kardiomiopatiji, so nekatere druge študije pokazale, da osnovna etiologija srčnega popuščanja lahko vpliva na uspešnost zdravljenja (12, 30, 31). Večje izboljšanje vrednosti volumnov levega prekata in LVEF opisujejo predvsem v skupini bolnikov z neishemično kardiomiopatijo (30). Vzrok za slabši izid zdravljenja pri bolnikih z ishemično etiologijo je najverjetneje povezan s poslabšanjem funkcije levega prekata zaradi postopnega napredovanja ishemične bolezni srca in ne z izgubo učinka resinhronizacije (12).

Rezultati nekaterih raziskav kažejo, da učinki CRT niso prisotni zgolj pri bolnikih, ki izpolnjujejo sedaj veljavne kriterije za vstavitve. Koristnost tega zdravljenja so ugotav-

ljali tudi pri bolnikih v funkcijskem razredu NYHA I in II, s širokim kompleksom QRS in sistolično disfunkcijo levega prekata (32, 33). Resinhronizacijsko zdravljenje pri omenjenih bolnikih prav tako zmanjša tveganje za poslabšanje srčnega popuščanja, zmanjša volumne levega prekata in izboljša funkcijo srca. To zdravljenje naj bi tako najverjetneje preko učinka reverzibilnega preoblikovanja levega prekata upočasnilo napredovanje srčnega popuščanja pri bolnikih v funkcijskem razredu NYHA I in II.

## ZAKLJUČEK

Resinhronizacijska terapija pri zdravljenju napredovelega srčnega popuščanja postaja uveljavljena oblika zdravljenja, saj omogoča nov vpogled v patofiziološki mehanizem srčne neuskkljenosti v sklopu srčnega popuščanja. Zdravljenje s CRT znižuje število hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja, izboljšuje funkcionalne parametre levega prekata, telesno zmogljivost in funkcionalni razred NYHA, kar prispeva k pomembnemu izboljšanju kvalitete življenja bolnikov z napredovalim srčnim popuščanjem. Dodatek CRT-D pa pomembno znižuje umrljivost teh bolnikov. Kljub upoštevanju kriterijev za izbor primernih bolnikov pa pri določenem številu bolnikov ne ugotovimo ugodnih učinkov zdravljenja. Tako ustreznost sedaj veljavnih izbirnih kriterijev na eni strani in rezultati zadnjih raziskav o koristnosti atrio-biventrikularne stimulacije pri bolnikih z blago obliko srčnega popuščanja na drugi strani odpirajo vprašanja o pomembnosti drugih dejavnikov, ki sodelujejo pri odzivu na zdravljenje. Odziv na zdravljenje je najverjetneje odvisen od kombinacije več dejavnikov in ne le neuskkljenosti pri krčenju levega prekata. Ker je koristnost CRT pri bolnikih z blago obliko srčnega popuščanja še negotova, ostajajo za indikacije CRT smernice evropskega in ameriškega kardiološkega združenja iz leta 2008.

## LITERATURA

1. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, et al. The prognosis of heart failure in the general population: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2001; 22 (15): 1318–27.
2. Abraham WT, Hayes DL. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Circulation*. 2003; 108 (21): 2596–603.
3. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1994; 17 (11 Pt 2): 1974–9.
4. Barold SS. What is cardiac resynchronization therapy? *Am J Med*. 2001; 111 (3): 224–32.
5. Rossillo A, Verma A, Saad EB, et al. Impact of coronary sinus lead position on biventricular pacing: mortality and echocardiographic evaluation during long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004; 15: 1120–5.
6. Navia JL, Atik FA, Grimm RA, et al. Minimally invasive left ventricular epicardial lead placement: surgical techniques for heart failure resynchronization therapy. *Ann Thorac Surg*. 2005; 79 (5): 1536–44.
7. Auricchio A, Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy: current state of the art: cost versus benefit. *Circulation*. 2004; 109 (3): 300–7.
8. Ghio S, Constantin C, Klersy C, et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. *Eur Heart J*. 2004; 25 (7): 571–8.
9. Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy is important for all patients with congestive heart failure and ventricular dyssynchrony. *Circulation*. 2006; 114 (24): 2692–8.
10. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005; 352 (15): 1539–49.
11. Duncan A, Wait D, Gibson D, et al. Left ventricular remodeling and haemodynamic effects of multisite biventricular pacing in patients with left ventricular systolic dysfunction and activation disturbances in sinus rhythm: sub-study of the MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathies) trial. *Eur Heart J*. 2003; 24 (5): 430–41.
12. Sutton MG, Plappert T, Hilpisch KE, et al. Sustained reverse left ventricular structural remodeling with cardiac resynchronization at one year is a function of etiology: quantitative Doppler echocardiographic evidence from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *Circulation*. 2006; 113 (2): 266–72.
13. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39 (12): 2026–33.
14. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004; 350 (21): 2140–50.
15. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (writing committee to revise the ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51 (21): e1–62.
16. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008; 29 (19): 2388–442.
17. Bilchick KC, Lardo AC. Cardiac resynchronization therapy: application of imaging to optimize patient selection and assess response. *Curr Heart Fail Rep*. 2008; 5 (3): 119–27.
18. Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2006; 113 (7): 969–76.
19. Ypenburg C, Westenberg JJ, Bleeker GB, et al. Noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy – part 1: selection of patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008; 31 (11): 1475–99.
20. Bleeker GB, Bax JJ, Fung JW, et al. Clinical versus echocardiographic parameters to assess response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2006; 97 (2): 260–3.
21. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 2008; 117 (20): 2608–16.
22. Lafitte S, Reant P, Zaroui A, et al. Validation of an echocardiographic multiparametric strategy to increase responder patients after cardiac resynchronization: a multicentre study. *Eur Heart J*. 2009; 30 (23): 2880–7.
23. Ypenburg C, Schalij MJ, Bleeker GB, et al. Impact of viability and scar tissue on response to cardiac resynchronization therapy in ischaemic heart failure patients. *Eur Heart J*. 2007; 28 (1): 33–41.
24. Sciagra R, Giaccardi M, Porciani MC, et al. Myocardial perfusion imaging using gated SPECT in heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Nucl Med*. 2004; 45 (2): 164–8.
25. Adelstein EC, Saba S. Baseline scintigraphic abnormalities by myocardial perfusion imaging predict echocardiographic response to cardiac resynchronization therapy in nonischemic cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2008; 31 (5): 217–24.



26. Ypenburg C, van Bommel RJ, Delgado V, et al. Optimal left ventricular lead position predicts reverse remodeling and survival after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52 (17): 1402–9.
27. Macías A, Gavira JJ, Castaño S, et al. Left ventricular pacing site in cardiac resynchronization therapy: clinical follow-up and predictors of failed lateral implant. *Eur J Heart Fail.* 2008; 10 (4): 421–7.
28. Shalaby A, El-Saed A, Voigt A, et al. Elevated serum creatinine at baseline predicts poor outcome in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008; 31 (5): 575–9.
29. Molhoek SG, Bax JJ, Bleeker GB, et al. Comparison of response to cardiac resynchronization therapy in patients with sinus rhythm versus chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2004; 94 (12): 1506–9.
30. van Bommel RJ, Bax JJ, Abraham WT, et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (predictors of response to CRT) sub-analysis. *Eur Heart J.* 2009; 30 (20): 2470–7.
31. Wikstrom G, Blomström-Lundqvist C, Andren B, et al. The effects of aetiology on outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy in the CARE-HF trial. *Eur Heart J.* 2009; 30 (7): 782–8.
32. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52 (23): 1834–43.
33. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* 2009; 361 (14): 1329–38.

Prispelo 4. 3. 2010

Andraž Cerar<sup>1</sup>, Matjaž Bunc<sup>2</sup>

## Povišana srčna frekvenca v mirovanju: dejavnik tveganja za srčnožilne zaplete

*Elevated Resting Heart Rate: a Risk Factor for Cardiovascular Events*

---

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** povišana srčna frekvenca v mirovanju, tveganje za srčnožilne zaplete, zniževanje srčne frekvence

Kljub velikanskemu napredku v zdravljenju ishemične bolezni srca z zdravili in invazivnimi posegi v zadnjih 30 letih ta še vedno ostaja poglavitni vzrok umrljivosti in obolevnosti v razvitih državah. Povišana srčna frekvenca v mirovanju je znan in lahko določljiv dejavnik tveganja, kljub vsemu pa njenemu zniževanju posvečamo premalo pozornosti. Srčno frekvenco določa hitrost presnove, odvisna je od ritmovnih celic v sinoatrijskem vozlu. Nanjo vplivata simpatično in parasimpatično živčevje, in sicer s spremembami membranskih potencialov na ritmovnih celicah preko ionskih kanalčkov (med katere uvrščamo tudi novo odkrite kanalčke *f*). Povišana srčna frekvenca v mirovanju lahko kaže na nepravilno delovanje avtonomnega živčevja. Neugodni posledici povišane srčne frekvence sta skrajšanje časa diastole in povečana poraba kisika v srčni mišici, kar vodi v zgodnejši nastanek srčnožilnih zapletov. Več epidemioloških študij kaže na neposredno povezavo med povišano srčno frekvenco, umrljivostjo in obolevnostjo zaradi srčnožilnih bolezni tako pri zdravih posameznikih kakor pri bolnikih po miokardnem infarktu in s srčnim popuščanjem. Tarčna srčna frekvenca v mirovanju pri bolnikih je odvisna od črpalne sposobnosti srca; pri tistih s pomembno znižanim iztisnim deležem levega prekata mora biti srčna frekvenca nekoliko višja, saj nastopa kot kompenzatorni mehanizem pri ohranjanju zadostnega minutnega volumna. Zniževanje srčne frekvence je mogoče s spremembo načina življenja in z zdravili. To so blokatorji adrenergičnih receptorjev beta, antagonisti kalcijevih kanalčkov z delovanjem na prevodni sistem srca, digoksin; najnovejše zdravilo na tem področju pa je ivabradin, ki selektivno in specifično zavira kanalčke *f* v ritmovnih celicah sinoatrijskega vozla.

---

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** elevated resting heart rate, cardiovascular risk factor, lowering the heart rate

Despite profound advances in the treatment of ischemic heart disease with medications or invasive procedures during the past 30 years, ischemic heart disease remains the main cause of mortality and morbidity in developed countries. Elevated resting heart rate is a well-known and easily measured risk factor, but too little attention is paid to decreasing it. A person's heart rate depends on the metabolic rate and is defined by pacemaker cells in the sinoatrial node. Both the sympathetic and parasympathetic nervous systems exert control on it through changes in the membrane potential across the ion channels (which also include the newly discovered *f* channels). An elevated resting heart rate can result from irregular functioning of the autonomic nervous system. Its unfavourable consequences include shortening

---

<sup>1</sup> Andraž Cerar, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; andraz.cerar@siol.net

<sup>2</sup> Prof. dr. Matjaž Bunc, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

of the diastolic time and elevated oxygen consumption in the myocardium, which in turn lead to an earlier occurrence of cardiovascular events. Several epidemiological studies have demonstrated that there is an association between elevated heart rate and cardiovascular mortality and morbidity in healthy subjects, as well as in patients with previous myocardial infarctions and heart failure. The target values of resting heart rate depend on the presence of heart failure. Patients with a significantly lowered left ventricular ejection fraction need higher heart rates, as these work as compensatory mechanisms for maintaining sufficient cardiac output. Lowering the heart rate can be done by changing one's life-style, as well as with medical treatment, i.e. by administering adrenergic beta blockers, calcium channel antagonists which act on the cardiac electrical conduction system, digoxin, and the newest drug available in this field called ivabradin, which selectively and specifically inhibits *f* channels in sinoatrial pacemaker cells.

## UVOD

V zadnjih 30 letih smo priča napredku v zdravljenju ishemične bolezni srca (IBS), saj je na voljo vedno več možnosti zdravljenja z zdravili in tudi z invazivnimi posegi. Statistika Ameriškega združenja za kardiologijo (angl. *American Heart Association*, AHA) kaže znižanje smrtnosti tovrstnih bolnikov za skoraj tretjino. Vseeno pa IBS ostaja poglaviti vzrok umrljivosti in obolevnosti in razvitih državah ter predstavlja zelo visoko ekonomsko breme (kar ena od petih smrti ima vzrok v IBS) (1).

Pri zdravljenju IBS se opiramo na spoznana vrste raziskav, s katerimi so dokazali neposredno povezavo med različnimi dejavniki tveganja (povišanim krvnim tlakom, srčno frekvenco, hiperlipidemijo, sladkorno boleznijo, itd.) ter boleznimi srca in ožilja. Večina bolnikov z IBS prejema z raziskavami podprta zdravila. V primarnem preprečevanju so to antiagregacijska zdravila (najpogosteje aspirin v nizkih odmerkih), zdravila za zniževanje vrednosti maščob v krvi (predvsem statini), zaviralci angiotenzinske konvertaze in trimetazidin. K sekundarnemu preprečevanju IBS pa poleg že predhodno omenjenih skupin zdravil sodijo še blokatorji adrenergičnih receptorjev beta (2, 3).

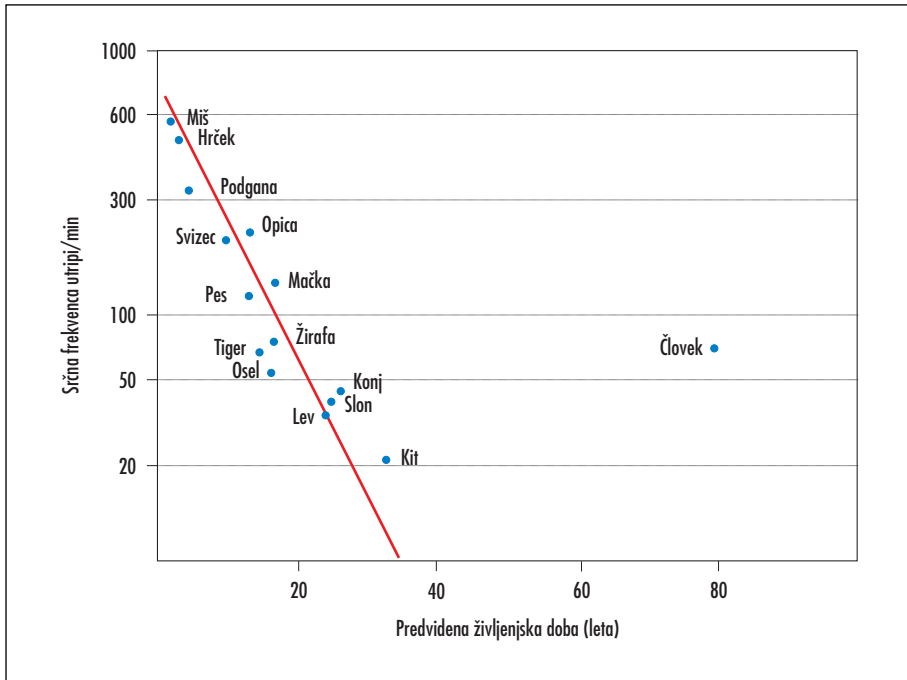
Za nadaljnji napredek v zdravljenju IBS in dvigovanje kakovosti življenja že obolelih je potrebno nenehno iskanje novih poti. Srčna frekvenca je eden od dobro poznanih dejavnikov tveganja: epidemiološke študije kažejo, da je nižja srčna frekvenca povezana z znižano celokupno in srčnožilno umrljivostjo. Do

sedaj so bili poznani učinki zniževanja srčne frekvence predvsem v sekundarnem preprečevanju IBS. Po miokardnem infarktu namreč vsako znižanje srčne frekvence za 10 utripov/minuto zmanjša umrljivost kar za 30 %. Kljub znanim dejstvom pa v vsakodnevni praksi zniževanju srčne frekvence pogosto posvečamo premalo pozornosti – podatki kažejo, da je povprečna srčna frekvenca pri bolnikih z ishemično boleznijo srca še vedno previsoka, nad 70 utripov/minuto (4–12).

## SRČNA FREKVENCA

Na srčno frekvenco (SF) vpliva hitrost presnove. Če upoštevamo vpliv preproste povezave med SF in bazalno presnovo, lahko pojasnimo fiziološke vrednosti SF pri različnih živalskih vrstah (slika 1). Manjše toplokrvne živali imajo višje razmerje med telesno površino (od katere je odvisna izguba toplote) in telesno težo (ki je povezana z nastajanjem toplote). Za vzdrževanje toplote (termoregulacijo) zato potrebujejo hitrejšo presnovo, kar vodi do višje SF v mirovanju. Število srčnih utripov je v življenju živali stalno ne glede na telesno velikost ali SF, in sicer znaša okrog  $7 \times 10^6$  utripov (13, 14).

SF pri odraslih zdravih ljudeh znaša med 50 in 75 utripov/minuto, odvisno od starosti, spola in načina življenja. Odvisna je od delovanja srčnih ritmovnih celic v sinusnem vozlu, na katere vpliva avtonomni živčni sistem preko parasimpatičnega in simpatičnega živčnega sistema.



Slika 1. Povezava med srčno frekvenco in predvideno življenjsko dobo (13).

Na SF vplivajo številni fiziološki in patofiziološki dejavniki (15):

- nespremenljivi dejavniki: spol (ženske imajo nekoliko višjo SF kot moški) in starost (SF s starostjo pada, dokler se ne pojavijo dejavniki tveganja, ki zahtevajo višjo SF v mirovanju),
- spremenljivi fiziološki dejavniki: cirkadiani ritem, telesni položaj, psihični/fizični stres, arterijska hipertenzija in
- življenjski slog: treniranost, debelost, kajenje, alkohol, kronični stres, itd.

Pomemben histo-anatomsko-fiziološki substrat, preko katerega različni dejavniki vplivajo na SF, je sinoatrijski voz. Sinoatrijski miociti (ritmovne celice srca), ki sestavljajo sinoatrijski voz, imajo sposobnost počasne spontane depolarizacije, ki vodi do praga za nov akcijski potencial. Električna aktivnost sinoatrijskega vozla se prenaša po prevodnem sistemu v srčno mišico in sproža krčenje miocitov. Ritmična električna aktivnost sinoatrijskega vozla je pogojena s prevodnimi lastnostmi različnih ionskih kanalčkov ( $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Na^+/Ca^{2+}$ ). Pred kratkim je bil odkrit kanalček

$Na^+/K^+$ , ki vpliva le na hitrost spontane depolarizacije ritmovnih celic. Zaradi nenavadnih lastnosti v primerjavi z drugimi poznanimi kanalčki v času odkritja so ga poimenovali kanalček *f* (*f* kot *funny*, angl. smešen). Njegova glavna lastnost je spreminjanje naklona spontane depolarizacije glede na simpatično ali parasimpatično aktivnost. Prva odprtost kanalčka povečuje in s tem dviguje frekvenco akcijskih potencialov (preko povečanja naklona spontane depolarizacije), druga pa z zapiranjem kanalčka frekvenco znižuje (16). Odkritje selektivnega zaviralca aktivnosti kanalčkov *f* omogoča vplivanje na SF tudi pri bolnikih z IBS. Vpliv zaviranja kanalčkov *f* je odvisen od trenutne frekvence srca in je večji pri višjih frekvencah, pri frekvencah pod 60 utripov/minuto pa ga skorajda ni (16).

Neugodni posledici povišane SF sta skrajšanje časa diastole in povečana poraba kisika v srčni mišici (5):

- z višanjem SF se skrajšujeta čas sistole in diastole srca, relativno se bolj skrajša diastola, posledično se zmanjša tudi čas pretoka krvi skozi venčne (koronarne) žile in

- ob povečani simpatični aktivnosti se poleg povišane SF poveča tudi krčljivost miocitov, s čimer se poveča poraba kisika.

SF je torej pomemben dejavnik, ki vpliva na presnovne potrebe srčne mišice po kisiku, hkrati pa z vplivom na pretok krvi skozi srčno mišico dodatno vpliva na oskrbo le-te s kisikom. Pri bolnikih s pomembnimi zožitvami venčnih arterij povečanje SF pogosto vodi v ishemijo srčne mišice in z njo povezane ishemične dogodke – tiščočo bolečino za prsnico, aritmije in občutek težke sape (5, 17).

### Vpliv zniževanja srčne frekvence na preživetje

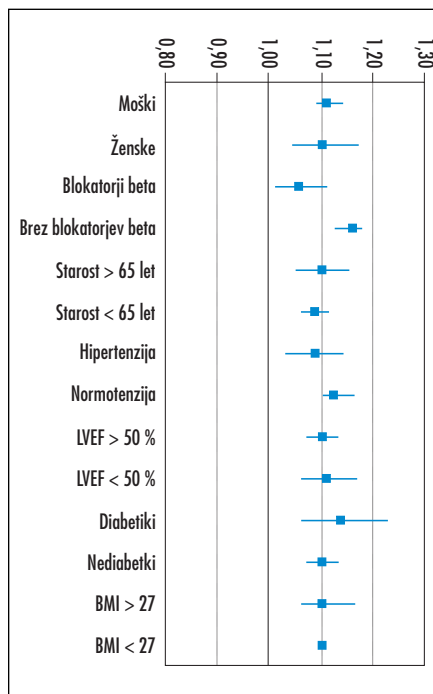
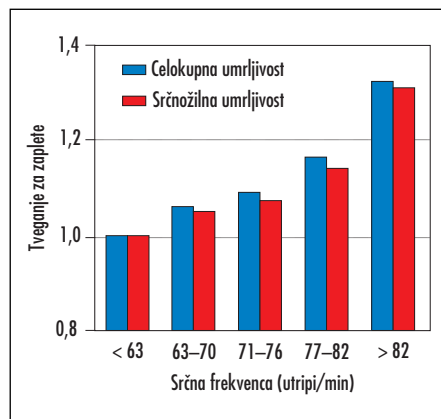
#### Srčna frekvenca pri normalni srčni funkciji

Več dlje trajajočih epidemioloških in kliničnih raziskav je pokazalo neposredno povezanost med povišano SF in srčnožilno obolevnost-

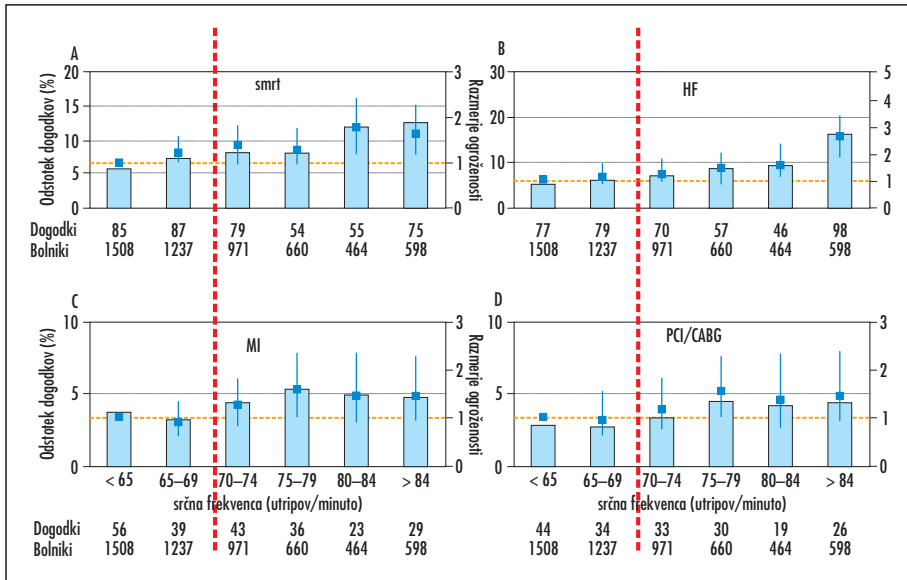
jo ter umrljivostjo že pri splošni populaciji oziroma tisti z arterijsko hipertenzijo.

Framinghamska študija, v katero je bilo vključenih več kot 5000 prostovoljcev, je pokazala povečano umrljivost pri osebah z višjo SF, posebno pri osebah, starejših od 65 let (6). Jouven s sod. je leta 2005 opravil raziskavo na skoraj 6000 zdravih preiskovancih srednjih let in ugotovil, da je tveganje nenadne srčne smrti zaradi akutnega miokardnega infarkta pri SF nad 75 utripov/minuto kar 3,92-krat višja kakor pri preiskovancih s SF pod 75 utripov/minuto (18).

Pri bolnikih, ki imajo že znano koronarno arterijsko bolezen (KAB), so študije pokazale, da je povišana SF sama po sebi dejavnik tveganja za ishemične koronarne dogodke, srčnožilno umrljivost in nenadno srčno smrt. V raziskavi CASS (angl. *Coronary Artery Surgery Study*) v katero so vključili skoraj 25.000 bolnikov z dokazano KAB v obdobju približno 15 let, so dokazali neposredno



Slika 2. Skupna in srčnožilna umrljivost v odvisnosti od srčne frekvence pri vseh bolnikih (levo). Pregled po podskupinah (desno) kaže, da to drži ne glede na druge dejavnike (upoštevajoč povečanje umrljivosti za vsako povečanje srčne frekvence za 1 standardno deviacijo – 12,4 utripa/min) (18). BMI – indeks telesne mase (angl. body mass index, BMI), LVEF – iztisni delež levega prekata (angl. left ventricular ejection fraction, LVEF).



Slika 3. Pojavnost dogodkov in razmerje ogroženosti (angl. hazard ratio) v odvisnosti od srčne frekvence. CABG – aortokoronarni žilni obvod, HF – srčno popuščanje, MI – miokardni infarkt, PCI – perkutani koronarni poseg (19).

povezavo SF v mirovanju s srčnožilno umrljivostjo. Bolniki s frekvenco nad 83 utripov/minuto so imeli kar 32 % višje tveganje za zaplete kakor tisti s frekvenco pod 63 utripov/minuto (slika 2). Dodatne analize podskupin so celo dokazale, da to drži ne glede na pridružene bolezni, spol, telesno težo ali celo uporabo blokatorjev beta (19).

Pri bolnikih z IBS z normalno funkcijo levega prekata naj tako povprečna SF v mirovanju ne bi bila nad 60 utripov/minuto (3).

### Srčna frekvenca pri bolnikih s srčnim popuščanjem

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem se sčasoma iztisni delež srca znižuje, kar vodi do znižanja utripnega volumna. Da bi periferna tkiva vseeno prejela potrebno količino oksigenirane krvi, se mora vzdrževati zadosten srčni minutni volumen, zato se v akutnem obdobju kompenzatorno poviša SF. Bolnika s stabilnim srčnim popuščanjem pa na dolgi rok povišana SF srca, ki že tako težje zagotavlja zadosten pretok skozi tkiva, še bolj obremeni. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem ima SF pod 70 utripov/minuto negativno napovedno vrednost za preživetje (8, 9, 20).

Izsledki študije BEAUTIFUL so pokazali, da je pri bolnikih z IBS in oslabiljenim delovanjem levega prekata prelomna vrednost SF 70 utripov/minuto (19). Slabost raziskave je bila, da je kot primarni dogodek opazovala skupno umrljivost, ponovno hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja in ishemične dogodke. Raziskava je bila pozitivna le glede sekundarnih opazovanih dogodkov, ne pa tudi glede primarnih dogodkov. Bolniki, vključeni v raziskavo, so že imeli razvito srčno popuščanje, saj je bilo vključitveno merilo iztisni delež levega prekata pod 40 %. Razred IV po klasifikaciji združenja kardiologov New Yorka (angl. *New York Heart Association*, NYHA) je bil izključitveni dejavnik. Raziskava je pokazala, da je pri bolnikih s frekvenco nad 70 utripov/minuto umrljivost zaradi srčnožilnih zapletov za 34 % višja, hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja za 53 % in zaradi miokardnega infarkta za 46 % višja kakor pri bolnikih s SF v mirovanju pod 70 utripov/minuto. Potreba po koronarni revaskularizaciji je bila pri enakih skupina višja za kar 38 % (slika 3) (21).

Trenutno že poteka raziskava, v katero bodo vključeni bolniki, ki nimajo pomembno oslabiljene funkcije levega prekata, imajo

pa znano IBS in srčno frekvenco nad 70 utripov/minuto. Cilj raziskave je opredeliti pomen znižanja SF v primarnem preprečevanju IBS. Številne raziskave so namreč že dokazale neposredno povezavo med povišano SF v mirovanju ter povečano umrljivostjo po akutnem miokardnem infarktu in pri srčnem popuščanju, torej pri sekundarnem preprečevanju ishemične bolezni srca (7–12).

## Kako lahko vplivamo na srčno frekvenco?

### Življenjski slog in dejavniki tveganja

Sprememba SF v mirovanju je povezana z mnogimi dejavniki tveganja in tudi z življenjskim slogom. Pred pričetkom zdravljenja z zdravili je treba poskušati le-te omejiti ali spremeniti z naslednjimi postopki (22–25):

- zadostna telesna aktivnost,
- primeren vnos hranil (kalorična bilanca, nizek vnos maščob),
- zmanjšanje vnosa alkohola in nikotina,
- izogibanje stresu,
- zadosten spanec,
- urejen krvni tlak, itd.

### Zdravljenje z zdravili

Najpogosteje uporabljana zdravila za zniževanje srčne frekvenca so blokatorji adrenergičnih receptorjev beta. Prvi klinično testiran in odobren je bil propranolol, novejši, ki so selektivnejši za receptorje na srčni mišici (receptorji beta-1), so metoprolol, bisoprolol in nebivolol, pogosto se uporablja tudi neselektivni zaviralec receptorjev beta carvedilol, ki zavira tudi receptorje alfa (8–11, 26).

Delujejo na več ravneh (20):

- antihipertenzivno (zmanjšajo utripni volumen, zavirajo izločanje renina in sintezo angiotenzina II, blokirajo alfaadrenergične receptorje, znižujejo centralno vazomotorno aktivnost),
- antiishemično (preko zniževanja SF znižujejo porabo kisika v srčni mišici, zavirajo srčno krčljivost in sistolni krvni tlak),
- izboljšujejo zgradbo in delovanje levega prekata (ob nižji SF, zmanjšani potrebi srčne mišice po kisiku, podaljšanem diastolnem polnjenju prekata in času koronarne perfuzije) in

- antiaritmčno (znižanje SF, zmanjševanje depolarizacij ektopičnih ritmovnih celic, upočasnjevanje prevajanja, podaljševanje refraktarne dobe v atrioventrikularnem vozlu).

Uporabljajo se tudi nedihidropiridinski antagonisti kalcijevih kanalčkov z učinkovanjem na srčne celice (verapamil, diltiazem), ki zavirajo električno aktivnost v srcu z blokado kalcijevih kanalčkov med akcijskim potencialom (v t. i. plato fazi) in s tem upočasnjujejo SF, predvsem pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo ali undulacijo. Obenem preko zmanjševanja znotrajceličnega kalcija zavirajo krčljivost srčne mišice in posledično porabo kisika (27, 28).

SF znižuje tudi digoksin, ki zavira prevajanje električnih impulzov skozi atrioventrikularni vozle, obenem pa poveča krčljivost srčne mišice. Uporablja se predvsem za upočasnjevanje SF pri atrijski fibrilaciji in undulaciji, še zlasti pri bolnikih s srčnim popuščanjem (16).

### Ivabradin: selektivni zaviralec kanalčkov f

Najnovejše zdravilo na tem področju je ivabradin (Procoralan®), ki selektivno in specifično zavira kanalčke f na ritmovnih celicah v sinoatrialnem vozlu in s tem upočasnjuje SF brez vpliva na inotropnost srčne mišice. Zdravilo nudi nov koncept zdravljenja, ki temelji na zmanjšanju SF, kar vodi do zmanjšanja potrebe srčne mišice po kisiku, in na podaljšanju diastole, s čimer izboljšamo ravnovesje med oskrbo srčne mišice s kisikom in potrebo po kisiku v mirovanju in tudi med telesno aktivnostjo. Njegova učinkovitost je odvisna od SF – višja kot je, bolj jo ivabradin zniža, pod SF 60 utripov/minuto pa nanjo skorajda nima več učinka in zato redko povzroča bradikardije. Zdravilo v primerjavi z zaviralci receptorjev beta ne vpliva na presnovo glukoze, maščob, nima vpliva na spolno potenco, periferno arterijsko bolezen ali obstruktivno pljučno bolezen. Nagla prekinitev jemanja zdravila ivabradin ne povzroči »povratnega« učinka, kot so ga opisali pri blokatorjih receptorjev beta, in pri dolgotrajni uporabi tudi ni združena z nastankom farmakološke tolerance na zdravilo (16).

Najnovejša spoznanja o koristnih zaviralnih učinkih ivabradina na endotelno disfunkcijo in razvoj ateroskleroze preko zmanjšanja oksidativnega stresa pa dajejo zdravljenju še dodaten pomen (29). Pred kratkim objavljena raziskava ASSOCIATE je pokazala aditiven učinek ivabradina in zaviralcev receptorjev beta pri preprečevanju ishemijske srčne mišice (30).

## ZAKLJUČEK

Številne raziskave so dokazale, da je povišana SF povezana s skupno in srčnožilno umrljivostjo. Višja SF namreč skrajšuje diastolo v srčnem ciklu in zmanjšuje pretok krvi ter s tem dotok kisika in hranil srčni mišici.

Povezana je tudi z nastajanjem in napredovanjem aterosklerotičnih leh. Zdravljenje povišane SF je v zadnjih letih napredovalo z razvojem novih učinkovin, kar se kaže z zmanjšanjem umrljivosti zaradi srčnožilnih bolezni v zadnjih letih. Kljub vsem dokazom v zvezi z vplivom SF na umrljivost, pridobljenih v zadnjih 30 letih, pa SF vseeno ostaja dejavnik tveganja, ki se mu v klinični praksi premalo posvečamo. Za sekundarno preprečevanje zapletov srčnožilnih bolezni so bile opravljene že številne raziskave. Potrebne bodo dodatne raziskave o pomenu uravnavanja SF v mirovanju v primarnem preprečevanju umrljivosti in obolevnosti zaradi srčnožilnih dogodkov.

## LITERATURA

- Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics – 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009; 119 (3): 21–181.
- Haïat R, Leroy G. Stable angina. In: Haïat R, Leroy G, eds. Prescription guidelines in cardiology. Paris: Frison-Roche; 2009.
- Fox K, Alonso Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Society of Cardiology [internet]. 2010. Dosegljivo na: <http://www.escardio.org>.
- Rotar Pavlič D. Srčna frekvenca pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo in ishemično boleznijo srca – raziskava ambulantnih obravnav Cilj 60. *ISIS*. 2009; 11: 49–53.
- Hjalmarson A. Heart rate: an independent risk factor in cardiovascular disease. *Eur Heart J Suppl*. 2007; (9 Suppl. F): 3–7.
- Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham study. *Am Heart J*. 1987; 113 (6): 1489–94.
- Hjalmarson A, Gilpin EA, Kjekshus J, et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990; 65 (9): 547–53.
- Mauss O, Klingenhoben T, Ptaszynski P, et al. Bedside risk stratification after acute myocardial infarction: prospective evaluation of the use of heart rate and left ventricular function. *J Electrocardiol*. 2005; 38 (2): 106–12.
- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999; 253 (9169): 2001–7.
- Lechat P, Hulot JS, Escolano S, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation*. 2001; 103 (10): 1428–33.
- Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001; 357 (9266): 1385–90.
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 344 (22): 1651–8.
- Schmidt-Nielsen K. Metabolic rate and body size. In: Schmidt-Nielsen K, ed. *Animal physiology: adaptation and environment*. Cambridge University Press; 1997. p. 192–9.
- Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30 (4): 1104–6.
- Opthof T. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovasc Res*. 2000; 45 (1): 177–84.
- Sulfi S, Timmis AD. Ivabradine – the first selective  $I_f$  channel inhibitor in the treatment of stable angina. *Int J Clin Pract*. 2006; 60 (2): 222–8.



17. Kranjec I. Ishemična bolezen srca. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera Picta; 2005. p. 186–218.
18. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, et al. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med*. 2005; 352 (19): 1951–8.
19. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2005; 26 (10): 967–74.
20. Why are beta-blockers recommended in ischemic heart disease? In: Ferrarri R, Lettino M, Ceconi C, et al, eds. *Stable coronary disease. 136 questions & answers*. Les Laboratoires Servier; 2009. p. 216–7.
21. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left ventricular dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008; 372 (9641): 807–16.
22. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet*. 1990; 336 (8708): 129–33.
23. Zhang J, Kesteloot H. Anthropometric, lifestyle and metabolic determinants of resting heart rate. A population study. *Eur Heart J*. 1999; 20 (2): 103–10.
24. Burke V, Lee AH, Hunter E, et al. Alcohol intake and incidence of coronary disease in Australian aborigines. *Alcohol Alcohol*. 2007; 42 (2): 119–24.
25. Slavíček J, Kittnar O, Fraser GE, et al. Lifestyle decreases risk factors for cardiovascular diseases. *Cent Eur J Public Health*. 2008; 16 (4): 161–4.
26. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: data from SENIORS (study of effects of nebivolol intervention on outcomes and rehospitalization in seniors with heart failure). *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53 (23): 2150–8.
27. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The international verapamil-trandolapril study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290 (21): 2805–16.
28. Boden WE, van Gilst WH, Scheldenwaert RG, et al. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. Incomplete infarction trial of European research collaborators evaluating prognosis post-thrombolysis (INTERCEPT). *Lancet*. 2000; 355 (9217): 1751–6.
29. Drouin A, Gendron ME, Thorin E, et al. Chronic heart rate reduction by ivabradine prevents endothelial dysfunction in dyslipidaemic mice. *Br J Pharmacol*. 2008; 154 (4): 749–57.
30. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T, et al. Efficacy of the  $I_f$  current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2009; 30 (5): 540–8.

Prispelo 26. 3. 2010

Vesna Vidmar<sup>1</sup>, Tijana Orešič Barac<sup>2</sup>, Jovan Miljković<sup>3</sup>

# Multipli keratoakantomi

## *Multiple Keratoacanthomas*

---

### IZVLEČEK

---

**KLJUČNE BESEDE:** multipli keratoakantomi, fotokemoterapija, ultravijolično sevanje, luskavica

Keratoakantom je pogost epidermalni tumor, histopatološko podoben ploščatoceličnemu karcinomu. Multipli keratoakantomi so heterogena skupina prirojenih ali pridobljenih motenj, v etiopatogenezo nastanka naj bi bili vpleteni številni dejavniki, med drugim ultravijolični žarki, ionizirajoče sevanje, virusi (humani virusi papiloma), kemični karcinogeni (katrani), imunološki in genetski dejavniki. V prispevku predstavljamo primere treh bolnikov, pri katerih se dalj časa pojavljajo multipli keratoakantomi, bazalnocelični in ploščatocelični karcinomi kože. Vsi bolniki se več kot 40 let zdravijo zaradi generalizirane luskavice. Večkrat so bili zdravljeni s sistemsko fototerapijo, med zdravljenjem so prejeli visoke kumulativne doze ultravijoličnih žarkov A. Zaradi pojava keratoakantomov je bilo zdravljenje s psoraleni in ultravijoličnimi žarki A pri vseh bolnikih prekinjeno, kljub temu smo še vedno opažali kontinuiran pojav zgoraj omenjenih sprememb. Zaradi pogostih ponovitev luskavice so bolniki v življenju velikokrat izpostavljeni ultravijoličnim žarkom A, kar ima za posledico večjo dovzetnost za pojav nemelanomskih novotvorb. Pojav multiplih keratoakantomov pri predstavljenih bolnikih lahko z veliko verjetnostjo pripišemo dolgotrajni sistemski fotokemoterapiji.

---

### ABSTRACT

---

**KEY WORDS:** multiple keratoacanthomas, photochemotherapy, ultraviolet radiation, psoriasis

Keratoacanthoma is an epidermal malignancy, which histopathologically resembles to squamous cell carcinoma. Multiple keratoacanthomas are a heterogeneous group of inherited or acquired disorders. Several different mechanisms may be responsible for their development, including UV radiation, ionizing radiation, viruses (human papillomavirus), and chemical carcinogens (tar), as well as certain immunologic and genetic factors. The article is a report on three patients who developed multiple keratoacanthomas and several squamous cell or basal cell carcinomas while receiving photochemotherapy. They had a history of psoriasis of over 40 years' duration and had been periodically treated with systemic photochemotherapy because of generalized psoriasis that was resistant to topical treatment. Throughout the years of treatment with photochemotherapy, they received high cumulative doses of UVA rays. Because of development of these cutaneous tumors, photochemotherapy was discontinued, but continued development of the above-mentioned lesions was nevertheless noticed. Due to frequent recurrences of psoriasis, these patients receive high doses of UVA rays in their lifetime and therefore have a significantly increased risk for the development of nonmelanoma skin malignancies. The occurrence of multiple keratoacanthomas in the presented cases can be attributed with a great probability to long-term photochemotherapy.

---

<sup>1</sup> Vesna Vidmar, abs. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; vesnavidmar@gmail.com

<sup>2</sup> Tijana Orešič Barac, dr. med., Oddelek za kožne in spolne bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

<sup>3</sup> Prim. doc. dr. Jovan Miljković, dr. med., Oddelek za kožne in spolne bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

## UVOD

Luskavica (lat. *psoriasis vulgaris*) je pogosta kronična, imunsko pogojena, neozdravljiva kožna bolezen, katere vzrok ni pojasnjen. Bolezen v zahodnem svetu prizadene 1–2% prebivalstva, spola sta zastopana približno enako. Luskavica ali psoriza je dobila ime iz grške besede *psora*, ki pomeni garje, srbečica, in vse do konca 19. stoletja so jo pogosto zamenjevali s to boleznijo ali celo z gobavostjo (1).

Po starosti bolnikov ob izbruhu boleznih razlikujemo 2 tipa. Zgodnja psoriza oz. tip I se začne pred 40. letom starosti, družinska anamneza je pogosto pozitivna. Pozna psoriza oz. tip II se pojavi po 40. letu starosti, pogosto z negativno družinsko anamnezo, blažjimi kožnimi spremembami ter pogostejšo prizadetostjo sklepov in nohtov (2).

Danes velja, da je luskavica poligenetska, z več dejavniki pogojena bolezen. Dedna komponenta je dokaj očitna, saj je povezana s kromosomi 1q, 4q, 6p, 17q in drugimi. Kadar ima bolezen eden od staršev, je verjetnost, da bodo otroci zboleli za luskavico 10–20%, kadar jo imata oba, pa 60–70%. Pomembni so tudi tako imenovani sprožilni dejavniki, ki so lahko zelo različni. Mednje spadajo npr. akutne infekcije, nekatera zdravila, mehansko draženje, nekatere bolezni (npr. streptokokna angina), alkohol, hormonske spremembe in stres (1, 3).

Za luskavico je značilno, da je prehod celic iz bazalne v roženo plast pospešen, z 28 dni pri zdravih ljudeh se skrajša na 4–7 dni. Število mitoz v epidermisu je približno 6-krat večje, cikel celične delitve se skrajša s 457 na 37 ur. Posledica teh dogajanj je med drugim nepopolna poroženelost, ki se na koži kaže z luskami, v histopatoloških rezih pa kot parakeratoza. Prevladuje mnenje, da so hiperplazija in druge patološke spremembe epidermisa posledica aktiviranja imunološkega sistema na lokalni ravni (4).

Najpogostejše se pokaže v obliki ostro omejenih buncic (papule), pokritih s srebrnkastimi luskami, ki se rade združujejo v večje plošče. Predilekcijska mesta so pri luskavici pogosto simetrična: komolci so prizadeti pri 70% bolnikov, kolena pri 50%, lasišče pri 45%, področje križa pri 15%. Pri luskavici so zelo pogosto spremenjeni nohti na rokah (pri 10–30% bolnikov), značilne so predvsem pikčaste vdol-

binice, distalna oniholiza in motna površina nohta (oljni madež). Pri 10–15% bolnikov z luskavico se pojavijo tudi težave s sklepi, tako imenovani psoriatični artritis, ki lahko zelo močno prizadene sklepe in jih z leti deformira. Spremenjeni so predvsem mali sklepi rok in stopal (2).

Luskavica je še vedno bolezen, za katero ni vzročnega zdravila. Za lokalno zdravljenje uporabljamo salicilno kislino, katrane, kortikosteroide in kalcipotriol. Za sistemsko zdravljenje uporabljamo retinoide, metotreksat, ciklosporin in biološka zdravila. Fotokemoterapija je metoda, pri kateri uporabljamo umetno ultravijolično (UV) sevanje hkrati s sredstvom za fotosenzibilizacijo. Z zdravljenjem dosežemo različno uspešno prehodno izboljšanje (remisijo), ki traja različno dolgo, tudi več let (5, 6).

## FOTOKEMOTERAPIJA

Fotokemoterapija (PUVA) je sodobna metoda zdravljenja kožnih bolezni, pri kateri kombiniramo fotosenzibilizirajoče spojine (psoralen, P) in dolgovalovne ultravijolične žarke A (UVA), s katerimi izzovemo nadzirani fototoksični odziv. Fotosenzibilizator uporabimo sistemsko ali lokalno, saj je energija sevanja UVA prenizka in sama ni terapevtsko dovolj učinkovita. Pod vplivom UV-sevanja se psoraleni združijo z jedrno DNA keratinocitov v fotoadukte, ki zavirajo njihovo proliferacijo (7).

Prvi so fotokemoterapijo z uporabo rastlinskih ekstraktov, ki so vsebovali psoralen, uporabili Egipčani 1500 let pred našim štetjem. Leta 1974 je nastal akronim PUVA, po tem ko so prvič uspešno zdravili luskavico z uporabo psoralenov, natančneje 8-metoksipsoralena (metoksalen), in UVA-žarkov. Glavne indikacije so vse oblike luskavice, kutani T-celični limfomi, atopijski dermatitis, vitiligo, polimorfna fotodermatoza, alopecia areata, granuloma anulare, prurigo in lichen ruber planus (8).

Prednost metode PUVA je, da se izognemo sevanju z UV-žarki valovnih dolžin pod 235 nm, ki so bolj karcinogeni za kožo. Neugodno je, da 8-metoksipsoralen ob aplikaciji *per os* ostane v krvi še več ur po terapiji, zato se mora bolnik izogibati sonca še vsaj 8 ur in

nositi temna zaščitna očala. Metoksalen v kombinaciji z UVA-žarki je znan karcinogen. V študijah so ugotovili večje tveganje za razvoj kožnih novotvorb pri bolnikih z luskavico, ki so bili zdravljeni s PUVA (8, 9).

## KERATOAKANTOM

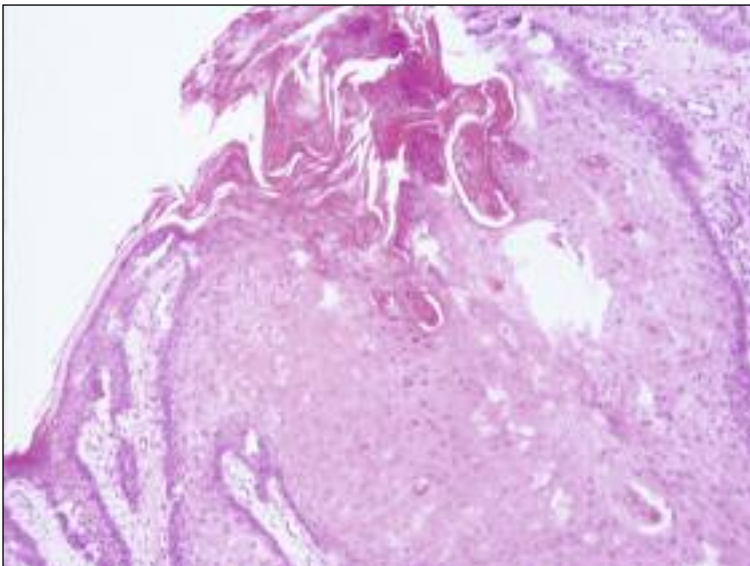
Keratoakantom je pogost epidermalni tumor, histopatološko podoben ploščatoceličnemu karcinomu (angl. *squamous cell carcinoma*, SCC). Nekateri avtorji gledajo na keratoakantom kot na tumor lastne entitete, drugi jih imajo za obliko ploščatoceličnega karcinoma. Zanj je značilna hitra rast, v nekaj tednih ali mesecih zraste v bledo rjavkasto ali rdečkasto papulo, premera 1 cm ali več. Papula je v sredini ugreznjena, v ugreznini je roževinast čep. Večinoma nastanejo pri svetlopoltih posameznikih na koži, izpostavljeni UV-sevanju. Pogosteje se pojavljajo pri starejših, pri katerih gre ponavadi za solitarne spremembe. V nekaj mesecih lahko pride do spontane resolucije, celijo se običajno z brazgotino (10–12).

Benigna oz. maligna narava keratoakantomov še ni z gotovostjo razjasnjena. V večini primerov gre za benigni potek, čeprav so opisani primeri, ko keratoakantom metastazira. Keratoakantom je histološko zelo podo-

ben ploščatoceličnemu karcinomu, tudi dermatopatolog ju včasih ne more z zanesljivostjo ločiti, pogosto pa je napisana histopatološka diagnoza: ploščatocelični karcinom po tipu keratoakantoma. Raziskave so pokazale, da se le v 81 % primerov keratoakantomov lahko z gotovostjo izključi diagnoza ploščatoceličnega karcinoma in da se le v 86 % primerov ploščatoceličnega karcinoma lahko z gotovostjo izključi keratoakantom. Ker velja, da se ploščatocelični karcinom lahko klinično in histološko kaže kot keratoakantom, je pri dvomu nujen terapevtski pristop, kot da gre za ploščatocelični karcinom (13).

Pojav multiplih keratoakantomov je prvič opisal Smith leta 1934. K razvoju multiplih keratoakantomov naj bi prispevali naslednji dejavniki: UV-sevanje, ionizirajoče sevanje, kemični karcinogeni (mineralna olja, katran), virusi (humani virusi papiloma), imunološki in genetski faktorji (13, 14).

Histopatološko je značilna omejena psevdоеpiteliomatозна hiperplazija epidermisa s središčno vdolbino, v kateri je velik roževinast čep (slika 1) (14). Domneva se, da novotvorbe nastanejo zaradi vpliva mutagenih psoralenskih fotoaduktorjev, ki nastajajo v keratinocitih med fotokemoterapijo (15).



Slika 1. Keratoakantom: psevdоеpiteliomatозна hiperplazija epidermisa s središčno vdolbino, v kateri je roževinast čep.

Danes poznamo različne možnosti zdravljenja keratoakantomov: kirurška ekscizija, elektrokoagulacija, krioterapija, laserska odstranitev, topikalni retinoidi in retinoidi *per os*, podofilin, intralezijsko injiciranje bleomicina, 5-fluorouracil ter radioterapija (16).

## PREDSTAVITEV PRIMEROV

### Primer 1

84-letna bolnica (tip kože II) se zdravi zaradi luskavice 40 let. V družini ni podatkov o kožnih obolenjih ali neoplazmah. Vrsto let se zdravi zaradi povišanega krvnega tlaka, kronične obstruktivne pljučne bolezni in kardiomopatije.

Zdravljena je bila z različnimi luščilnimi in kortikosteroidnimi mazili ter kalcipotriolom, od sistemske terapije je večkrat prejela retinoide in tudi kortikosteroide. Večkrat je bila zdravljena s terapijo PUVA in SUP (selektivna ultravijolična fototerapija). V 13-ih letih zdravljenja je prejela naslednje kumulativne doze: PUVA 4208 J/cm<sup>2</sup> in SUP 4707 mJ/cm<sup>2</sup>.

Zadnjih nekaj let smo pri bolnici opazili pojav številnih keratoakantomov na koži, zato smo prenehali z obsevalno terapijo. Kljub temu je bila velikokrat obravnavana zaradi multiplih keratoakantomov, ploščatoceličnih

in bazalnoceličnih karcinomov po koži celega telesa. Le-ti so bili odstranjeni s kirurško ekscizijo, krioterapijo in elektroterapijo, s predhodno histološko verifikacijo ali brez nje.

Ob zadnji hospitalizaciji, 8 let po prenehanju s fotokemoterapijo, smo ob kliničnem pregledu opazili multiple keratoakantome po obeh spodnjih okončinah ter difuzne aktične okvare kože obraza, trupa in ekstremitet (slika 2).

### Primer 2

67-letni bolnik (tip kože I) se zdravi zaradi luskavice 42 let. V družini ni podatkov o kožnih obolenjih ali neoplazmah. Vrsto let se zdravi zaradi sladkorne bolezni, povišanega krvnega tlaka in povišanih maščob v krvi.

Zaradi generalizirane luskavice je bil večkrat zdravljen s sistemske terapijo PUVA, občasno kombinirano s sistemskimi retinoidi. Bolnik je v 15-ih letih zdravljenja s sistemske fotokemoterapijo prejel kumulativno dozo 2151 J/cm<sup>2</sup>. Sedem let po začetku zdravljenja s PUVA smo opazili prvo klinično sumljivo spremembo na zgornji ustnici. Histološko je šlo za SCC, ki je bil zdravljen z radioterapijo.

Tekom let smo opazili razvoj številnih tumorjev na obrazu, trupu in ekstremitetah (slika 3). Opravljene so bile biopsije različnih



Slika 2. Keratoakantom na difuzno aktično okvarjeni koži.



Slika 3. Keratoakantomi na aktinično okvarjeni koži.

sprememb, ki so bile večinoma interpretirane kot SCC, keratoakantomi, bazalnocelični karcinomi (angl. *basal cell carcinoma*, BCC), enkrat kot Bowenova bolezen. Spremembe so bile odstranjene s kirurško ekscizijo, elektrokoagulacijo ali zdravljene z radioterapijo.

Zaradi pojava omenjenih sprememb je bilo zdravljenje s PUVA prekinjeno. Kot nadaljnjo terapijo je bolnik lokalno prejemal steroide in sistemske retinoide. Kljub prekinitvi zdravljenja s PUVA so se pri bolniku še vedno pojavljali keratoakantomi ter ploščatocelični in bazalnocelični karcinomi.

### Primer 3

59-letna bolnica (tip kože II) se zdravi zaradi luskavice 42 let. V družini ni podatkov o kožnih obolenjih ali neoplazmah. Pri bolnici gre za kronično plačno luskavico in psoriatični artritis. Vrsto let se zdravi zaradi povišanega krvnega tlaka.

Lokalno je bila zdravljena s kortikosteroidnimi in keratolitičnimi mazili, od sistemske terapije je prejela retinoide, citostatike, imunosupresive in kortikosteroide. Večkrat je bila zdravljena s terapijo PUVA, s katero smo prekinili leta 1996. S sistemske terapijo PUVA je v 9-ih letih zdravljenja prejela kumulativno dozo 3250 J/cm<sup>2</sup>.

Zadnjih nekaj let pri bolnici opažamo pojav številnih keratoakantomov. Tumorji so se pojavljali po koži vsega telesa, odstranjeni so bili s kirurško ekscizijo, krioterapijo ali zdravljeni z radioterapijo.

## RAZPRAVLJANJE

UV-sevanje je pomemben etiološki dejavnik za razvoj nemelanomskih novotvorb kože. Genetsko regulirana količina pigmenta melanina določa posameznikovo porjavlost kože in varuje kožo pred delovanjem UV-sevanja. Posamezniki s tipom kože I in II po Fitzpatricku imajo višjo stopnjo tveganja za razvoj malignega melanoma in nemelanomskih novotvorb, saj imajo nižjo toleranco za sončno svetlobo (tabela 1) (17). Dva predstavljeni bolnika imata tip kože II, en bolnik tip kože I, s čimer so zaradi manjše količine pigmenta dovzetnejši za škodljive učinke UV-sevanja.

Fotokarcinogeneza je zapleteno in kompleksno dogajanje. UV-sevanje neposredno poškoduje jedrno DNA v keratinocitih, Langerhansovih celicah, melanocitih in drugih celicah. Pri nastanku malignih tumorjev razlikujemo tri faze: iniciacijo, promocijo in maligno alteracijo. UV-sevanje lahko deluje kot iniciator ali promotor pri razvoju neoplazme. Pomemben pa je tudi zaviralni vpliv

Tabela 1. *Tipi kože po Fitzpatricku.*

Tip kože	Značilnosti
I	koža je ob izpostavljanju UV-žarkom vedno opečena in nikoli ne porjavi
II	koža je ob izpostavljanju UV-žarkom vedno opečena in le včasih potemni
III	koža je ob izpostavljanju UV-žarkom včasih opečena in vedno potemni
IV	koža ob izpostavljanju UV-žarkom vedno potemni in je le redko opečena
V	koža, ki je vedno nekoliko pigmentirana
VI	temna polt

UV-sevanja na imunski sistem (17–19). Koža lahko svetlobne žarke, ki dosepejo do nje, odbije ali absorbira. Odbiti žarki praviloma ne povzročajo škode, absorpcija le-teh pa ima lahko različne posledice. Fotobiološke učinke povzroča praviloma v koži absorbirano UV-sevanje. Kromatofore so molekule, ki na koži ali v njej absorbirajo UV-sevanje (DNA, melanin, nekatere beljakovine), pri tem preidejo v eksitirano stanje. Eksitirane molekule so zelo reaktivne, kar povzroči fotoprodukte (timidinski dimeri, prosti radikali, lipidni peroksidi, okvarjeni encimi). Posledice teh dogajanj so okvare celic in tkiv, mutacije DNA, okvare encimov in lizosomov ter sproščanje mediatorjev vnetja (histamin, interlevkini, prostaglandini) (19–22). Predstavljeni bolniki so bili večkrat zdravljeni s sistemsko fototerapijo, med zdravljenjem pa so prejeli visoke kumulativne doze UVA-žarkov. Zaradi večje izpostavitve UV-žarkom imajo zvišano tveganje za razvoj nemelanomskih novotvorb in prekanerov (npr. aktinična keratoza, Bowenova bolezen) v primerjavi z zdravo populacijo. Pri vseh 3 bolnikih smo opažali difuzno aktinično okvaro kože, številne ploščatocelične in bazalnocelične karcinome, multiple keratoakantome, pri drugem bolniku tudi pojav Bowenove bolezni, kar govori v prid škodljivemu delovanju UV-žarkov.

Povezava med izpostavljanjem UV-sevanju in SCC je močnejša kot za druge kožne tumorje. Ploščatocelični karcinom se značilno pojavlja na mestih, ki so prejela najvišje kumulativne doze UV-žarkov (19). Bolniki z luskavico ne prejemajo samo večjih doz UVA-žarkov ob terapiji (PUVA), temveč se dodatno tudi zelo pogosto sami sončijo (UVA in UVB) ali obiskujejo solarij. Pri naših bolnikih opažamo pogostejše pojavljanje SCC in

tudi BCC na okončinah ter na glavi, torej na mestih, ki so UV-sevanju bolj izpostavljena, oz. na mestih, kjer je poleg terapevtske doze UV-žarkov delovalo tudi sevanje, ki so mu bili vsakodnevno izpostavljeni. Verjetneje so omejenjene spremembe posledica dolgoletnega izpostavljanja kože različnim izvorom UV-žarkov (tako fototerapije kot sončenja). Keratoakantomi se pri opisanih bolnikih pojavljajo difuzno po koži celotnega telesa, na izpostavljeni in tudi na neizpostavljeni koži.

Fotokemoterapija je uspešna metoda za zdravljenje luskavice, a je njena uporaba omejena zaradi kontraindikacij (23). Tveganje za razvoj nemelanomske novotvorbe je pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s PUVA 2,6-krat večje kot v kontrolni skupini. Višja pojavnost SCC je sorazmerna kumulativni dozi PUVA. Visoke doze PUVA (nad 300 obsevanj) nosijo 80-krat večje celokupno tveganje za SCC, srednje doze PUVA (101–200 obsevanj) povečajo tveganje za 20-krat, nizke doze PUVA pa povečajo tveganje za razvoj SCC za 10-krat (24). Predstavljeni bolniki so bili v preteklosti izpostavljeni visokim dozam PUVA, kljub prekinitvi fotokemoterapije pa smo pri vseh bolnikih opažali kontinuirano pojavljanje nemelanomskih novotvorb, tako SCC, BCC kot keratoakantomov, kar potrjuje izsledke predhodnih raziskav.

Domneva se, da keratoakantomi nastanejo zaradi vpliva mutagenih psoralenskih fotoaduktorjev, ki nastajajo v keratinocitih med fotokemoterapijo (15). Najpogosteje uporabljamo 8-metoksipsoralen v odmerku 0,6 mg/kg telesne teže, najvišjo koncentracijo v krvi doseže približno 2 uri po zaužitju. Vprašanje ostaja, ali lahko z drugimi načini aplikacije metoksalsena (npr. kopelna PUVA) ali z uporabo drugih fotosenzitizatorjev (5-metoksipsoralen, tri-

metoksipsoralen) zmanjšamo pojavnost sprememb pri bolnikih z luskavico, zdravljenih s fotokemoterapijo (25, 26).

## ZAKLJUČEK

Terapija PUVA predstavlja velik napredek v zdravljenju psoriaze, ker pa bolezn

pozdravi, prejmejo bolniki veliko količino UVA-žarkov (merjeno s kumulativno dozo). Zaradi tega imajo značilno večje tveganje za razvoj nemelanomskih novotvorb. Pojav multiplih keratoakantomov pri predstavljenih pacientih lahko z veliko verjetnostjo pripišemo dolgotrajni terapiji s sistemsko fotokemoterapijo.

## LITERATURA

1. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*. 2007; 445 (7130): 866-73.
2. Arzenšek J. Eritematoskvamozne dermatoze. In: Kansky A, eds. Kožne in spolne bolezni. Ljubljana: Združenje slovenskih dermatovenerologov; 2002. p. 196-203.
3. Nestle FO. Psoriasis. *Curr Dir Autoimmun*. 2008; 10: 65-75.
4. Albanesi C, De Pita O, Girolomoni G. Resident skin cells in psoriasis: a special look at the pathogenetic functions of keratinocytes. *Clin Dermatol*. 2007; 25 (6): 581-8.
5. Schneider LA, Hinrichs R, Scharffetter-Kochanek K. Phototherapy and photochemotherapy. *Clin Dermatol*. 2008; 26 (5): 464-76.
6. Kostivić K, Pasić A. Phototherapy of psoriasis: review and update. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2004; 12 (1): 42-50.
7. Hofmann C, Plewig G, Braun-Falco O. Bowenoid lesions, Bowen's disease and keratoacanthomas in long-term PUVA-treated patients. *British Journal of Dermatology*. 1979; 101 (6): 685-92.
8. Gasparro FP. The Role of PUVA in treatment of psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2000; 1 (6): 337-48.
9. Sina B, Adrian RM. Multiple keratoacanthomas possibly induced by psoralens and ultraviolet A photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 1983; 9 (5): 686-8.
10. Kossard S, Tan KB, Choy C. Keratoacanthoma and infundibulocystic squamous cell carcinoma. *Am J Dermatopathol*. 2008; 30 (2): 127-34.
11. Schwartz RA. Keratoacanthoma: a clinico-pathologic enigma. *Dermatol Surg*. 2004; 30 (2 Pt 2): 326-33.
12. Schwartz RA. Keratoacanthoma. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 30 (1): 1-19.
13. Weinstock MA, Coulter S, Bates J, et al. Human Papillomavirus and widespread cutaneous carcinoma after PUVA photochemotherapy. *Arch Dermatol*. 1995; 131 (6): 701-4.
14. Cribier B, Asch P, Grosshans E. Differentiating squamous cell carcinoma from keratoacanthoma using histopathological criteria: Is it possible? A study of 296 cases. *Dermatology*. 1999; 199 (3): 208-12.
15. Street ML, White JW Jr, Gibson LE. Multiple keratoacanthomas treated with oral retinoids. *J Am Acad Dermatol*. 1990; 23 (5 Pt 1): 862-6.
16. Craddock KJ, Rao J, Lauzon GJ, et al. Multiple keratoacanthomas arising post-UVB therapy. *J Cutan Med Surg*. 2004; 8 (4): 239-43.
17. Piette J, Merville-Louis MP, Decuyper J. Damages induced in nucleic acids by photosensitization. *Photochem Photobiol*. 1986; 44 (6): 793-802.
18. Soter NA. Acute effects of ultraviolet radiation on the skin. *Semin Dermatol*. 1990; 9 (1): 11-5.
19. Young AR, Chadwick CA, Harrison GI, et al. The similarity of action spectra for thymine dimers in human epidermis and erythema suggests that DNA is the chromophore for erythema. *J Invest Dermatol*. 1998; 111 (6): 982-8.
20. Wei Q, Lee JE, Gershenwald JE, et al. Repair of UV light-induced DNA damage and risk of cutaneous malignant melanoma. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95 (4): 308-15.
21. Ullrich SE. Mechanisms underlying UV-induced immune suppression. *Mutat Res*. 2005; 571 (1-2): 185-205.
22. Kappes UP, Rüniger TM. Short- and long-wave ultraviolet light (UVB and UVA) induce similar mutations in human skin cells. *J Invest Dermatol*. 2006; 126 (3): 667-75.
23. Penmetcha M, Highest AS, Hopkinson JM. Failure of PUVA in lichen myxoedematosus: acceleration of associated multiple keratoacanthomas with development of squamous carcinoma. *Clin Exp Dermatol*. 1987; 12: 220-3.
24. Abel EA, Sendagorta E, Hoppe RT. Cutaneous malignancies and metastatic squamous cell carcinoma following topical therapies for mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 1986; 14 (6): 1029-38.
25. Paltiel O, Adler B, Herschko K, et al. Are patients with psoriasis susceptible to the classic risk factors for actinic keratoses? *Arch Dermatol*. 2004; 140 (7): 805-10.
26. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, et al. *Dermatology*. 2nd ed. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin; 2009.





Jana Kenda<sup>1</sup>, Marjan Zaletel<sup>2</sup>

# Spontana obojestranska disekcija notranjih vratnih arterij pri 45-letnici

*45-Year-Old Female with Bilateral Spontaneous Internal Carotid Artery Dissection*

---

## IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** vratne arterije, spontana disekcija, arteriopatija, ishemična možganska kap, Hornerjev sindrom, migrena

Etiologija in patofiziologija spontane disekcije vratnih arterij sta v večji meri še neznani. Etiološko je verjetno pomembnih več dejavnikov, vključno s predhodno strukturno okvaro žilne stene. Še nedokazana ostaja tudi povezava z migreno. Predstavljen je klinični primer bolnice z migreno in spontano disekcijo obeh notranjih vratnih arterij.

---

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** carotid arteries, spontaneous dissection, arteriopathy, ischemic cerebrovascular insult, Horner's syndrome, migraine

The etiology and pathophysiology of spontaneous cervical artery dissection are largely unknown. Its etiology is likely multifactorial, and primary arteriopathy is most probably involved. An association with migraine has also been suggested, but it remains unproven. A case report of a patient with migraine and spontaneous bilateral internal carotid artery dissection is presented.

---

<sup>1</sup> Jana Kenda, dr. med., Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo, Nevrološka klinika, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; jana.kenda@gmail.com

<sup>2</sup> Doc. dr. Marjan Zaletel, dr. med., Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo, Nevrološka klinika, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

## UVOD

Spontana disekcija je bila opisana pri mnogih arterijah po telesu, vendar pa je pri zunajlobanjskih predelih vratnih arterij pogostejša v primerjavi z znotrajlobanjskimi deli le-teh ali drugimi arterijami enake velikosti (npr. venčne ali ledvične arterije). Razlog se skriva v njihovi večji pomičnosti ter izpostavljenosti okolnim kostnim strukturam – vratna vretenca, stiloidni odrastek. Notranja vratna arterija je na primer povsem premakljiva od svojega izvora – karotidni bulbus do vstopa v lobanjo (1). S skrbno anamnezo pri bolnikih s spontano disekcijo vratnih arterij pogosto najdemo predhoden dogodek, ki vključuje hiperekstenzijo, obračanje vratu (tipične dejavnosti vključujejo barvanje stropa, joga, kašljanje, bruhanje, kihanje, oživiljanje, intubacija). Takí gibi, še posebej, če so nenadni, sunkoviti, raztegnejo arterije, ki se tako lahko poškodujejo (1, 2). Poleg tega imajo bolniki s spontano disekcijo vratnih arterij najverjetneje že v osnovi pomanjkljivost v strukturi žilne stene, kljub temu da v večini primerov ne moremo opredeliti tipa arteriopatije (1).

Disekcija arterije se običajno začne z zatrganjem v žilni steni in nadaljuje z vstopom krvi pod arterijskim tlakom med njene plasti. Nastanek znotrajstenskega hematoma vodi v posledično zoženje ali anevrizmatsko razširjenje žilne svetline. Znotrajstenski hematoma je nato vir krvnih strdkov, ki po mehanizmu embolizmov povzročajo prehodne ali trajne motnje v prekrvitvi možganov (1, 2).

Letna pojavnost simptomatske spontane disekcije notranje karotidne arterije, opisana v ameriški in francoski populacijski študiji, znaša 2,6–3,0/100.000 prebivalcev (3, 4). Spontana disekcija notranje karotidne arterije (DNKA) je vzrok 2 % vseh ishemičnih dogodkov, vendar kar 10–25 % ishemičnih dogodkov pri mlajših od 50 let (5). Spontana DNKA se lahko pojavi v vseh starostnih skupinah, tudi pri otrocih, najpogosteje pa v petem desetletju življenja (1). Pojavnost je večja pri moških, vendar pa ženske v povprečju zbole vajo 5 let prej kot moški. Poleg tega je pri moških pogosteje prisotna arterijska hipertenzija, pri ženskah pa so disekcije pogosteje multiple, pogosteje imajo bolnice tudi migreno (6).

Najpogostejša simptoma pri spontani DNKA sta glavobol in bolečina v vratu. Glavobol je prisoten kar v 44–69 % in se običajno pojavi na strani disekcije v predelu čela ali senc. Obrazno bolečino v področju zgornje čeljusti, lične kosti, očesa ali ušesa so opisovali pri polovici bolnikov s spontano DNKA. Bolečina v vratu je v četrtini primerov omejena na zgornji stranski del vratu. Glavobol se lahko pojavi pred drugimi nevrološkimi znaki (v povprečju 4 dni prej) ali pa sočasno z njimi, le občasno je nenadnega nastanka kot glavobol ob subarahnoidni krvavitvi. Največkrat ga bolniki opišejo kot postopno nastal, stalen in tiščoč, včasih utripajoč glavobol. Četrtnina bolnikov s spontano DNKA ima migreno in polovici teh bolnikov se glavobol zdi drugačen kot njihov običajni migrenski glavobol (2).

Možganska ishemija (trajna ali prehodna) je najpogostejša nevrološka manifestacija spontane DNKA in se pojavi v 49–84 %. Prehodne motnje prekrvitve možganov se običajno pojavljajo pred ishemično možgansko kapjo, najpogostejša je prehodna monookularna slepota (lat. *amaurosis fugax*). V sklopu žariščnih nevroloških izpadov so pogoste še okulospatična pareza – delni Hornerjev sindrom, enostranske okvare možganskih živcev (pojavljajo se v petini primerov) in utripajoči tinitus. V 10 % se pojavljajo motnje okusa – ageuzija, zaradi prizadetosti *nervus hypoglossus*. Manj kot tretjina bolnikov ima značilen kliničen potek z enostransko bolečino v čelu, vratu ali na obrazu, z delnim Hornerjevim sindromom in znaki prehodne ali trajne zmanjšane prekrvitve možganov ali mrežnice nekaj ur ali dni po nastopu bolečine (2).

Zdravljenje obsega antiagregacijsko ali anti-koagulantno, v redkih primerih pa tudi trombolitično zdravljenje, znotrajžilni ali celo nevrokirurški poseg (5). Prognoza je večinoma ugodna z dobrim funkcionalnim izhodom in nizko stopnjo zapletov zaradi ishemije ali krvavitve (2). Skupna stopnja ponovitve spontane disekcije je 3,7 %, 5,0 % in 11,0 % v 2, 5 in 10 letih (7).

## KLINIČNI PRIMER

45-letna desnična zdravnica je prišla v nevrološko ambulanto zaradi 2 dni trajajočega glavobola. Glavobol je opisala kot postopno

nastalo tiščočo bolečino po desni polovici glave in vratu zmerne jakosti, ki je stalno prisotna. Poleg tega se ji je pojavilo utripajoče šumenje v vratu, ki se je širilo proti desnemu ušesu in se okrepilo pri ležanju. Več let se že zdravi zaradi migrenskih glavobolov brez avre, ki so podobni sedanjemu, vendar so do sedaj v nekaj urah po vzetju naproksena izzveneli. Ni imela motenj vida, požiranja ali motenj okusa. Pred tem ni imela kakršnekoli poškodbe vratu, ne spominja se dejavnosti, kjer bi bila izpostavljena skrajnim gibom v vratu. Razen zaradi migrene ni bila zdravljena. Ob pregledu v nevrološkem in splošnem statusu ni bilo posebnosti.

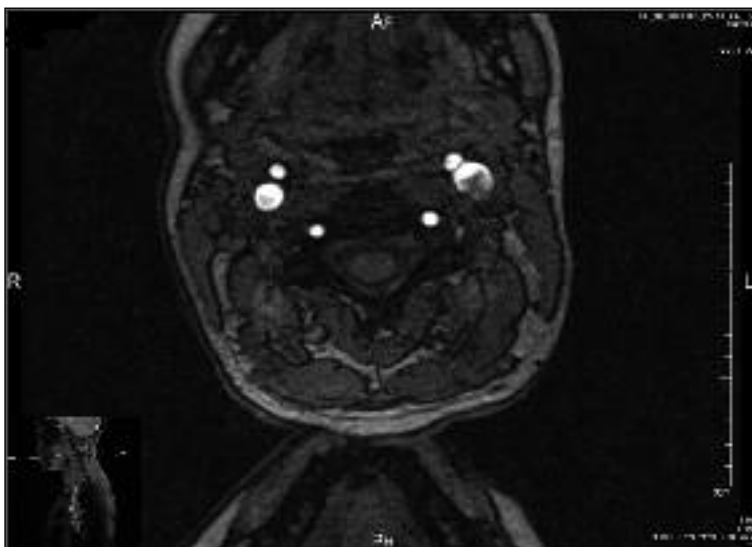
Napotena je bila na ultrazvočni (UZ) pregled vratnih arterij. Dva tedna po pričetku glavobola je ponovno prišla v nevrološko ambulantno, glavobol je bil blažji in se je pojavil le še občasno, tudi šumenje je bilo prisotno samo še občasno. V kliničnem statusu ni bilo odstopanj.

S seboj je prinesla naslednje izvide:

- UZ-pregled vratnih arterij: vidne so bile nekoliko višje hitrosti v krvnem pretoku v obeh vertebralnih arterijah, brez drugih patomorfoloških sprememb in hemodinamskih motenj v pregledanem arterijskem sistemu. Napotena je bila na magnetnoresonančno angiografijo (MRA) vratnih in znotrajlobanjskih arterij.

- MRA je pokazala disekcijo obeh notranjih vratnih arterij na vratu pod lobanjsko bazo (slika 1). Desna notranja vratna arterija je 3,7 cm nad odcepiščem zožena v dolžini 1,8 cm z obročasto lažno svetlino, ki zožuje pravo za vsaj 80%. Levo je 3,2 cm nad odcepiščem notranja vratna arterija zožena v dolžini 1,8 cm, v ventrolateralnem delu je viden polkrožen hematoma.

Bolnica je bila sprejeta v bolnišnično obravnavo za nadaljnjo diagnostiko in zdravljenje. Ob sprejemu je bila neprizadeta, brez nevroloških izpadov, normotenzivna, normokardna, brez šuma nad vratnima arterijama. Opravljena je bila računalniško tomografska (CT) perfuzija glave, kjer ni bilo vidnih izpadov prekrvitve možganov. Uvedeno je bilo antikoagulacijsko zdravljenje z nizkomolekularnim heparinom. V laboratorijskih izvidih so odstopali blago znižani proteini (61 g/L), nižje vrednosti holesterola HDL (1,2 mmol/L), trigliceridov (0,5 mmol/L) ter holesterola (3,6 mmol/L). Analiza urina je bila v mejah normale. Opravljeni so bili revmatski testi – ANA, ANCA, krioglobulini in antifosfolipidna protitelesa, ki so bili vsi v mejah normale. Četrty dan obravnave je bil opravljen kontrolni UZ-pregled vratnih arterij, ki ni pokazal patomorfoloških sprememb in pomembnih hemodinamskih motenj v obeh vratnih in vertebralnih arterijah.



Slika 1. Magnetoresonančna angiografija vratnih žil. Vidna je disekcija obeh notranjih vratnih arterij s polkrožnima hematoma v stenah.



Slika 2. Računalniško tomografska angiografija vratnih žil. Vidna je spremenjena žilna svetlina desno – disekcija desne notranje karotidne arterije.

Med notedenskim bolnišničnim zdravljenjem sta glavobol in občutek šumenja povsem izzvenela, bolnica je bila ves čas kardiocirkulatorno stabilna, brez nevroloških izpadov. Kontrolni UZ-pregled vratnih arterij je opravila čez mesec dni in je bil brez posebnosti. V tem času je bila bolnica brez glavobola, šumenja ni več slišala, prav tako ni bilo odstopanj v nevrološkem statusu.

Po 3 mesecih smo ji opravili kontrolno CT-angiografijo vratnih in znotrajlobanjskih žil, ki je pokazala 8 mm dolgo disekcijo desne notranje karotidne arterije približno 5 cm nad razcepiščem. V tem delu je bila prisotna 50 % hemodinamsko pomembna zožitev (slika 2). Pregled ostalih žil ni pokazal posebnosti.

Bolnica je brez težav, nevrološki status brez odstopanj. Zdravljenje z nizkomolekularnim heparinom prekinemo, v nadaljevanju bo prejemala antiagregacijsko zdravljenje s 100 mg acetilsalicilne kisline dnevno.

## RAZPRAVLJANJE

Dejavnike, ki prispevajo k nagnjenosti za disekcijo vratnih arterij, delimo na intrinzične – prirojene, genetske ter ekstrinzične – okoljske (2). Med intrinzičnimi dejavniki so pomembne dedne bolezni veziva, pri katerih se disekcije pogosteje pojavljajo znotrajlobanjsko (8). Najpogostejši izmed bolezni te skupine je Ehlers-Danlosov sindrom tip IV

(žilna oblika), sledijo mu Marfanov sindrom (MS), *osteogenesis imperfecta* tip I (OI), avtomno dominantna policistična bolezen ledvic in *pseudoxantoma elasticum* (1, 8). Vendar so omenjene bolezni dokazane le pri 1–4 % bolnikov s spontano disekcijo vratnih arterij (5). Spontana disekcija vratnih arterij je pri Ehlers-Danlosovem sindromu možen, vendar razmeroma redek zaplet, pri OI in MS pa se pojavlja še redkeje (9). Kljub poglobljenim preiskavam največkrat ni mogoče opredeliti tipa obolenja vezivnega tkiva pri bolnikih z znano disekcijo vratnih arterij, poleg tega so redki tudi klinični znaki bolezni veziva (ohlapnost vezi – večja gibljivost sklepov, tanka koža) (10). Pri predstavljeni bolnici ni bilo znakov za katero izmed navedenih dednih bolezni veziva, družinska anamneza je bila negativna. Poleg tega klinično nismo ugotavljali znakov za oslABLjenost vezivnega tkiva. Kljub temu pa to ne izključuje blagih oblik bolezni veziva, kjer je spontana disekcija vratnih arterij edina klinična prezentacija (9). Najdba blagih sprememb v kožnem vezivnem tkivu bolnikov s spontano disekcijo vratnih arterij podpira predpostavko o še neopredeljeni bolezni vezivnega tkiva (11). Poleg tega ima 5 % teh bolnikov v družini vsaj enega člana, ki je imel disekcijo aorte ali ene izmed njenih glavnih vej (vključno z vratnimi arterijami), kar je hkrati tudi pomemben dejavnik tveganja za ponovno arterijsko disekcijo (12). V nekaterih primerih so pri teh družinah opazili sočasno pojavljanje multiplih lentiginoznih znamenj in prirojene dvolistne aortne zaklopke. Pri teh družinah bi lahko šlo za dedno okvaro celic živčnega grebena, saj se iz njih razvijejo tako melanociti kot tudi celice arterijske medije in aortne zaklopke (13, 14). Pri bolnikih s spontano disekcijo vratnih arterij opisujejo angiografske spremembe, značilne za fibromuskularno displazijo, pri 10–20 % bolnikov ter pogosto obdukcijsko diagnozo cistične nekroze medije (1, 15). To sta sicer nespecifični entiteti, prisotni pri številnih sistemskih obolenjih. Pogostejše so tudi znotrajlobanjske anevrizme, razširjen bulbus aorte, nenormalnosti v poteku arterije (zvijuganost, zanke), povečana raztegljivost arterij, kar posredno kaže na generalizirano arteriopatijo (16–19). Pri bolnici ni bilo posebnosti v poteku znotrajlobanjskih žil.

Povezava z običajnimi dejavniki tveganja za možganskožilna obolenja je možna, vendar sistematičnih raziskav na tem področju še ni, poleg tega je ateroskleroza pri bolnikih s spontano disekcijo vratnih arterij redko prisotna (20). Prospektivna kohortna študija 27.840 bolnic pa je pokazala, da je tudi migrena možen dejavnik tveganja za možganskožilna obolenja. Ugotovili so 2-krat večjo ogroženost za srčnožilne ali možganskožilne dogodke pri bolnicah, ki so imele migreno z avro, v primerjavi z bolnicami brez migrene ali z migreno brez avre (21). Bolnica ni imela nobene- ga od dejavnikov tveganja za možganskožilna obolenja.

Pezzinijeva prospektivna študija 72 bolnikov je pokazala večjo pojavnost spontane disekcije vratnih arterij pri bolnikih z migreno, še posebej pri migreni brez avre (22). Tzourijeva študija kliničnih primerov je pokazala večjo pojavnost migrene pri bolnikih z disekcijo karotidne arterije kot pri bolnikih z ishemično možgansko kapjo (23). Obe raziskavi postavljata hipotezo o povezanosti omejenih obolenj ter prisotnosti še neopredeljenega obolenja žilne stene. Poleg tega so pri bolnikih z nedavno diagnozo migrene opazili spremenjene funkcijske značilnosti arterijske žilne stene (24). Potrebne pa so še nadaljnje študije za potrditev te hipoteze, saj bi lahko še neopredeljeno žilno obolenje povečevalo nagnjenost tako k razvoju spontane disekcije vratnih žil kot tudi migrene (22). Predstavljena bolnica ima že več let migreno brez avre.

Izmed okoljskih dejavnikov tveganja je opisovana nedavna okužba dihal (25). Možnost sprožilnega okužbenega dejavnika je skladna s statistično ugotovljenim vrhom pojavnosti spontanih disekcij vratnih arterij v jeseni (26). Vendar glede na dosedanje študije prisotnost dejavnika okužbe ni jasna (27). Predhodne okužbe dihal bolnica ni navajala. Čeprav je minimalna poškodba pogosto omenjana kot verjetni vzrok pri bolnikih s spontano disekcijo, ni študij, ki bi to potrjevale (27). Pri opisanem kliničnem primeru v anamnezi ni bilo dejavnosti ali gibov, ki bi lahko prispevali k nastanku disekcije.

## ZAKLJUČEK

Predstavljena je bila 45-letna bolnica z obojestransko spontano disekcijo notranje vratne arterije ter migreno. Opisani primer je zanimiv, saj so spontane obojestranske disekcije notranjih vratnih arterij redke. Ocenjujejo, da je nekje med 9 in 21 % disekcij vratnih arterij obojestranskih, vendar je natančno pojavnost težko številčno opredeliti (28, 29). Primer bolnice je pomemben tudi s stališča klinične slike, ki je lahko kljub hudi žilni prizadetosti minimalna ali netipična. Poleg tega je zanimiva morebitna povezava med migreno in pojavnostjo spontanih disekcij vratnih arterij ter spremenjenimi funkcijskimi lastnostmi žilne stene. Pri predstavljeni bolnici bi bila smiselna tudi sonološka diagnostika za funkcijsko oceno žilne stene, še posebej oceno žilne podajnosti, ki pa trenutno v naši ustanovi še ni na voljo.

S strani opravljene diagnostike je pomembno omeniti, da niti na prvem niti na kontrolnih UZ-pregledih vratnih arterij ni bilo vidnih patomorfoloških sprememb, značilnih za disekcijo. Standardne dvodimenzionalne (2D) UZ-tehnike so v primerjavi s CT- ali z MR-angiografijo manj občutljive pri diagnostiki disekcije vratnih arterij. Večjo občutljivost ponujata novejši ultrazvočni metodi *B-flow* in 3D/4D-ultrasonografija, še posebej z možnostjo računalniške tomografske ultrazvočne slike (angl. *tomographic ultrasound imaging*, TUI). *B-flow* metoda bolje prikaže pretok znotraj prave in lažne svetline, romb in hematoma v žilni steni. Poleg tega je ta metoda neodvisna od kota med sondo in središčem žile, manj je tudi napak v rekonstrukciji signala (angl. *aliasing*) (30–33). TUI ponuja prostorsko predstavlo s hkratnim prikazom zaporednih UZ-presekov določene prostorske enote (podobno kot pri CT ali MR) in se zaenkrat uporablja predvsem v porodništvu za diagnostiko prirojenih srčnih napak (34). Nobena izmed omenjenih metod v Sloveniji še ni rutinsko dostopna, zato v diagnostiki disekcije vratnih arterij CT- in MR-angiografija ostajata diagnostični metodi izbora, poleg teh pa kot najbolj občutljiva diagnostična preiskava tudi digitalna subtrakcijska angiografija.

## LITERATURA

1. Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med.* 2001; 344 (12): 898–906.
2. Kim YK, Schulman S. Cervical artery dissection: pathology, epidemiology and management. *Thromb Res.* 2009; 123 (6): 810–21.
3. Lee VH, Brown Jr RD, Mandrekar JN, et al. Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study. *Neurology.* 2006; 67 (10): 1809–12.
4. Giroud M, Fayolle H, Andre N, et al. Incidence of internal carotid artery dissection in the community of Dijon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994; 57 (11): 1443.
5. Vieira Vera LF, Pereira Daniel C, Ribeiro Vinicius T, et al. Spontaneous internal carotid artery dissection with paralysis of lower cranial nerves: case report. *Arq Neuropsiquiatr* [internet]. 2006 [citirano 10 Feb 2010]; 64 (4): 1047–49. Dosegljivo na: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X2006000600035&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2006000600035&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
6. Arnold M, Kappeler L, Georgiadis D, et al. Gender differences in spontaneous cervical artery dissection. *Neurology.* 2006; 67 (6): 1050–2.
7. Schievink WI, Mokri B, O'Fallon WM. Recurrent spontaneous cervical-artery dissection. *N Engl J Med.* 1994; 330 (6): 393–7.
8. Schievink WI, Michels VV, Piepgras DG. Neurovascular manifestations of heritable connective tissue disorders. A review. *Stroke.* 1994; 25 (4): 889–903.
9. Grond-Gisbach C, Debette S. The association of connective tissue disorders with cervical artery dissections. *Curr Mol Med.* 2009; 9 (2): 210–4.
10. Dittrich R, Heidbreder A, Rohsbach D, et al. Connective tissue and vascular phenotype in patients with cervical artery dissection. *Neurology.* 2007; 68 (24): 2120–4.
11. Brandt T, Orberk E, Weber R, et al. Pathogenesis of cervical artery dissections: association with connective tissue abnormalities. *Neurology.* 2001; 57 (1): 24–30.
12. Schievink WI, Mokri B, Piepgras DG, et al. Recurrent spontaneous arterial dissections: risk in familial versus nonfamilial disease. *Stroke.* 1996; 27 (4): 622–4.
13. Schievink WI, Michels VV, Mokri B, et al. A familial syndrome of arterial dissections with lentiginosis. *N Engl J Med.* 1995; 332 (9): 576–9.
14. Schievink WI, Mokri B. Familial aorto-cervicocephalic arterial dissections and congenitally bicuspid aortic valve. *Stroke.* 1995; 26 (10): 1935–40.
15. Schievink WI, Björnsson J, Piepgras DG. Coexistence of fibromuscular dysplasia and cystic medial necrosis in a patient with Marfan's syndrome and bilateral carotid artery dissections. *Stroke.* 1994; 25 (12): 2492–6.
16. Schievink WI, Mokri B, Piepgras DG. Angiographic frequency of saccular intracranial aneurysms in patients with spontaneous cervical artery dissection. *J Neurosurg.* 1992; 76 (6): 62–6.
17. Tzourio C, Cohen A, Lamise N, et al. Aortic root dilatation in patients with spontaneous cervical artery dissection. *Circulation.* 1997; 95 (10): 2351–3.
18. Barbour PJ, Castaldo JE, Rae-Grant AD, et al. Internal carotid artery redundancy is significantly associated with dissection. *Stroke.* 1994; 25 (6): 1201–6.
19. Guillon B, Tzourio C, Bioussé V, et al. Arterial wall properties in carotid artery dissection: an ultrasound study. *Neurology.* 2000; 55 (5): 663–6.
20. Mokri B, Sundt TM Jr, Houser OW, et al. Spontaneous dissection of the cervical internal carotid artery. *Ann Neurol.* 1986; 19: 126–38.
21. Wingerchuk DM, Spencer B, Dodick DW, et al. Migraine with aura is a risk factor for cardiovascular and cerebrovascular disease: a critically appraised topic. *Neurologist.* 2007; 13 (4): 231–3.
22. Pezzini A, Granella F, Grassi M, et al. History of migraine and the risk of spontaneous cervical artery dissection. *Cephalalgia.* 2005; 25 (8): 575–80.
23. Tzourio C, Benslamia L, Guillon B, et al. Migraine and the risk of cervical artery dissection: a case-control study. *Neurology.* 2002; 59 (3): 435–7.
24. Vanmolkot FH, Van Bortel LM, de Hoon JN. Altered arterial function in migraine of recent onset. *Neurology.* 2007; 68 (19): 1563–70.
25. Grau AJ, Brandt T, Bugge F, et al. Association of cervical artery dissection with recent infection. *Arch Neurol.* 1999; 56 (7): 851–6.
26. Schievink WI, Wijdicks EFM, Kuiper JD. Seasonal pattern of spontaneous cervical artery dissection. *J Neurosurg.* 1998; 89 (1): 101–3.
27. Rubinstein SM, Peerdeman SM, van Tulder MW, et al. A systemic review of the risk factors for cervical artery dissection. *Stroke* [internet]. 2005 [citirano 10 Feb 10]; 36 (7): 1575–80. Dosegljivo na: <http://stroke.ahajournals.org>
28. Zetterling M, Carlström C, Konrad P. Internal carotid artery dissection. *Acta Neurol Scand.* 2000; 101 (1): 1–7.
29. Townend BS, Traves L, Crimmins D. Bilateral spontaneous carotid artery dissection. *J Clin Neurosci.* 2005; 12 (5): 592–4.

30. Clevert DA, Graser A, Jung EM, et al. Value of ultrasound in the diagnosis of aneurysms of the extracranial internal carotid arteries. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2008; 39 (1-4): 133-46.
31. Clevert DA, Jung EM, Johnson T, et al. Cervical artery dissection: improved diagnosis by B-Flow ultrasound. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2007; 36 (2): 141-53.
32. Clevert DA, Rupp N, Reiser M, et al. Improved diagnosis of vascular dissection by ultrasound B-flow: a comparison with color-coded Doppler and power Doppler sonography. *Eur Radiol.* 2005; 15 (2): 342-7.
33. Tola M, Yurdakul M, Cumhur T. B-flow imaging in low cervical internal carotid artery dissection. *J Ultrasound Med.* 2005; 24 (11): 1497-502.
34. Japelj I, Lužnik M, Pšeničnik S. Prednosti posebne kombinacije ultrazvočne STIC in TUI preiskave pri oceni plodovega srca. *Zdrav Vestn.* 2009; 78: 303-7.

Prispelo 2. 3. 2010





Marta Žnidaršič<sup>1</sup>, Nina Rink<sup>2</sup>, Štefan Grosek<sup>3</sup>, Ana Ilijaš<sup>4</sup>, Irena Bohorč Gazvoda<sup>5</sup>, Klemen Jenko<sup>6</sup>

## Atrezija hoan – prikaz primera

### *Choanal Atresia – Case Report*

---

#### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** atrezija hoan, dihalna stiska, ciklična cianoza, obligatorno dihanje – novorojenčki, hipertiroidizem

Atrezija hoan je redka prirojena malformacija zadajšnjega dela nosne votline, ki se pojavlja na 5000–8000 živorojenih otrok. Klinično se kaže kot izolirana oblika ali v sklopu drugih malformacij. Za večino primerov vzroka ni mogoče najti, nekatere pa povezujejo z gensko mutacijo ali uporabo določenih zdravil za zdravljenje hipertiroidizma med nosečnostjo. Prevladujoča klinična slika ob rojstvu je dihalna stiska s hudo obliko ciklične cianoze. Prikazujemo primer deklice z izolirano obojestransko atrezijo hoan, ki je ob rojstvu razvila klinične znake dihalne stiske s cianozo. Razpravljamo o razvoju nosu, etiologiji, klinični sliki, diagnostiki, primarni oskrbi in kirurškem zdravljenju.

---

#### ABSTRACT

**KEY WORDS:** choanal atresia, respiratory distress, cyclic cyanosis, obligatory breathing – newborns, hyperthyroidism

Choanal atresia is a rare congenital malformation which occurs in every 5000 to 8000 live newborns. Clinically, it may present as an isolated form or in association with other malformations. In most cases, the cause is not found, but some are associated with a genetic mutation or the use of certain drugs against hyperthyroidism during pregnancy. The dominant clinical picture at birth is respiratory distress with severe cyclic cyanosis. The paper presents the case of a girl with isolated bilateral choanal atresia who showed signs of respiratory distress and cyanosis at birth. The development of the nose and nasal cavity, the etiology, clinical picture, diagnostics, primary care, and surgical treatment of choanal atresia are discussed.

---

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

<sup>2</sup> Nina Rink, abs. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; rinknina@yahoo.com

<sup>3</sup> Doc. dr. Štefan Grosek, dr. med., Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

<sup>4</sup> Ana Ilijaš Trofenik, dr. med., Odsek za neonatalno pediatrijo, Ginekološko porodniški oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

<sup>5</sup> Irena Bohorč Gazvoda, dr. med., Odsek za neonatalno pediatrijo, Ginekološko porodniški oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

<sup>6</sup> Asist. Klemen Jenko, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana

\* Avtorici si delita mesto prvega avtorja.

## UVOD

Hoanalna atrezija je redka prirojena malformacija zadajšnjega dela nosne votline. Obojestranska atrezija se pojavlja nekoliko redkeje kot enostranska in ogroža življenje novorojenčka, ker ta še ne zna dihati skozi usta, ampak samo skozi nos. Posledično se začne dušiti in postane cianotičen. V pristopu k zdravljenju sta nujno potrebna hitra diagnoza in ukrepanje. Napaka se pojavlja na 5000–8000 živorojenih otrok. Novorojenke so prizadete 2-krat pogosteje kot novorojenčki. Pri enostranski atreziji je desna stran prizadeta 2-krat pogosteje od leve. 30% atrezij je kostnih, 70% pa mešanih kostno-membranoznih (1). Približno polovica primerov hoanalnih atrezij je povezanih z drugimi prirojenimi anomalijami, najpogosteje s sindromom CHARGE, redkeje z nekaterimi drugimi sindromi (Crouzonov, Pfeifferjev, Antley-Bixlerjev, Marshall-Smithov, Schinzel-Giedionov in Treacher Collins sindrom) (2–5).

## KLINIČNI PRIMER

24-letna nosečnica je bila v 13. tednu nosečnosti sprejeta v bolnišnico zaradi krvavitve, kasneje je njena nosečnost potekala brez posebnosti. Porod je potekal v glavični vstavi 17 dni pred rokom, plodovnica je bila bistra, posteljica in popkavnica sta bili prav tako brez posebnosti. Ob rojstvu je deklica tehtala 2760 g, z dolžino 48 cm, dobila je 7/7 točk po Apgarjevi v 1. in 5. minuti po rojstvu. Takoj po rojstvu so pri novorojenki opazili pospešeno dihanje (80/min), s povečanim dihalnim naporom in izrazitim ugrezanjem medrebrnih prostorov. Dihanje je bilo nad desno polovico prsnega koša nekoliko bolj slišno kot nad levo, slišni so bili posamezni poki obojestransko. Barva kože je bila izmenično periferno cianotična z vmesnimi obdobji centralne cianoze. Srčna akcija je bila ritmična, s frekvenco pulza 150/min. Med laboratorijskimi izvidi so bile patološke naslednje vrednosti: pH 6,99, pCO<sub>2</sub> 14,1 kPa, HCO<sub>3</sub> 25,7 mmol/l, Na 105 mmol/l. Zaradi napredovanja dihalne stiske in padanja kožno izmerjene saturacije kisika pod 90% je bila deklica 2 uri po rojstvu intubirana z žrelno-sapnično cevko in predihavana z balonom ob dodatku kisika. Kožno izmerjena saturacija kisika ob dodanem čistem kisi-

ku je bila 95–100%. Poskus vstavitve želodčne sondice skozi nosnici je bil neuspešen. Zaradi dihalne stiske je bila novorojenka s transportom premeščena v enoto za intenzivno terapijo Kliničnega oddelka za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Pred transportom, 4 ure in pol po rojstvu, je bila deklica uspavana, imela je vstavljeno žrelno-sapnično cevko, in umetno predihavana z mešanico zraka in kisika. Ob tem je bila kožno izmerjena saturacija kisika 100%. Pljuča so bila obojestransko slabše predihana. Kardiorespiratorno je bila stabilna, srčna akcija je bila redna, s frekvenco 112/min. Pulzi so bili simetrični, slabše tipni, krvni tlak 41/21 mmHg. Vstavljen je imela umbilikalni venski in urinski kateter. Mekonij je po rojstvu že odvajala. Ob sprejemu v enoto za intenzivno terapijo Kliničnega oddelka za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo sta od normale odstopala laboratorijska izvida o številu levkocitov (14,8 × 10<sup>9</sup>/l) in vrednosti fosfata (1,5 mmol/l). Na rentgenski sliki pljuč je bila vidna nekoliko povečana srčna senca, pljuča so bila čista in normalno predihana. Opravljena ultrazvočna (UZ) preiskava srca je prikazala odprto ovalno okence in perzistentni arteriozni vod (lat. *ductus arteriosus*) z dvosmernim spojem. UZ preiskava trebuha je pokazala ekstrarenalno ležeča, do 4 mm prečno razširjena ledvična mehova (lat. *pelvis renalis*). Ponovni poskus vstavitve želodčne sondice skozi obe nosnici je bil neuspešen, zato smo postavili sum, da ima atrezijo hoan. Poglobljena anamneza je odkrila, da je imel starejši brat novorojenke ugotovljeno enostransko atrezijo hoan v starosti 4 let. Opravljena nativna rentgenska slika je pokazala v predelu hoan vidna membranozna septuma. Šesti dan po rojstvu je bila opravljena endoskopija nosu, ki je potrdila obojestransko atrezijo hoan. Isti dan smo opravili tudi računalniško tomografsko (CT) slikanje obnosnih votlin, ki je pokazalo zadebeljen kostni del septuma, v predelu obeh hoan pa na desni strani nekaj mm, na levi pa 1 cm debele mehkotivne pregrade. Osmi dan smo deklici odstranili cevko za dihanje iz žrela in sapnice, dihalno pot smo do operativnega posega vzdrževali z ustno-žrelnim tubusom. Istega dne smo ji odstranili tudi umbilikalni kateter. Deklico smo hranili po želodčni cev-

ki, ki je bila vstavljena skozi usta v žrelo in želodec. Dvajseti dan po rojstvu smo deklico operirali. Po anemizaciji nosne sluznice s koinom in infiltracijo z 1 % ksilokainom z dodatkom adrenalina je otorinolaringolog pod kontrolo endoskopa predril obe hoani s perforatorjem ter odstranil odvečno sluznico in kostno-membranozno zaporo. Odstranil je zadebeljeni zadnji del kostnega septuma in tako ustvaril širok prehod iz obeh nosnih votlin v nosno žrelo. V nosno votlino je bila vstavljena aspiracijska cevka v obliki črke U, ki je imela na vходу v nosni del žrela odprtino. S transeptalnim šivom so cevko pritrdili na sprednji del nosne pregrade. Poseg je potekal brez težav. Deklica je bila še istega dne ekstubirana. Po ekstubaciji je dihala spontano, ni potrebovala dodatka kisika, le občasno smo opažali nekoliko hitrejše dihanje. Kontrolna rentgenska slika pljuč je pokazala razpeta in enakomerno predihana pljuča. Odstranitev opornice iz nosnic je kirurg predvidel čez približno 4 tedne. Dan po operaciji je bila deklica premeščena na oddelek. Ob tem je bila budna, dihala je spontano brez dodatka kisika (ob  $\text{SpO}_2$  100 %), frekvenca dihanja je bila 37/min. Primerno je reagirala na dražljaje. Pljuča so bila simetrično predihana, slišno je bilo čisto dihanje. Akcija srca je bila ritmična, tona primerno naglašena. Periferni pulzi so bili simetrično tipni. Ob premestitvi so od normalne vrednosti odstopali naslednji laboratorijski izvidi: hemoglobin 116 g/l, hematokrit 0,34 in natrij 134 mmol/l. Deklico smo hranili po steklenički. Proti bolečinam je dobivala analgetik. Obe nosnici in lumen opornice smo redno spirali s 5 ml fiziološke raztopine in aspirirali. Kontrolni UZ sečil je pokazal normalni ledvici in mehur. Šestindvajseti dan po rojstvu smo deklico odpustili v domačo oskrbo. Ob odpustu je bila deklica živahna, evpnoična, afebrilna, kardiorespiratorno stabilna. Telesna teža ob odpustu je bila 3110 g. Staršem smo dali navodila za spiranje obeh nosnic s fiziološko raztopino 4-krat na dan ter datum za kontrolo pri otorinolaringologu. Mesec dni kasneje se zaradi obojestranske pljučnice s *Streptococcus pneumoniae* nismo odločili za odstranitev opornice. Ob tem je bila deklica bleđa in je imela dolge pavze v dihanju. Po vstavitvi ustno-žrelnega tubusa je deklica dihala dobro, barva kože je bila nor-

malna. Odstranitev opornice se je izvedla 2 meseca po rojstvu v splošni anesteziji. Deklica je pred posegom dobila antibiotično zaščito (ceftazidim in ampicilin). Po posegu je bila rožnata, dihala je mirno, brez napora, pila je pri prsih. Pooperativno je 2 dni prejemale kapljice Maxitrol (kombinacija deksametazona, neomicina in polimiksina) v obe nosnici. Tudi v nadaljnjem poteku je bila deklica brez težav. Ob rednih kontrolah se je večkrat izvedla razširitev z aspiracijskim katetrom na mestu perforacije atrezij v lokalni anesteziji. Na zadnjem kontrolnem pregledu 11 mesecev po rojstvu je bila deklica brez težav, dihala je skozi nos, izcedka iz nosu ni bilo videti. Pri hranjenju ni imela težav. Naročena je bila na kontrolni pregled čez eno leto.

## RAZPRAVA

### Razvoj nosu

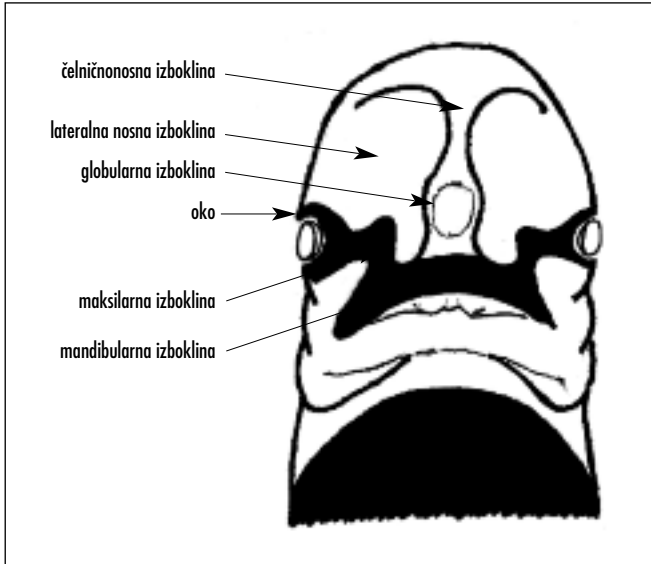
Na koncu 4. tedna embrionalnega razvoja predstavlja center obraza ustna jamica, ki jo obdaja 1. par škržnih lokov. V sredini 5. tedna je vidnih 5 mezenhimskih izboklin na zarodku (2 mandibularni, 2 maksilarni in čelnično-nosna) (slika 1). Na obeh straneh čelnično-nosne izbokline se pojavijo zadebelitve površinskega ektoderma, vohalni (nosni) plakodi, ki se poglobita v vohalni jamici (6). V sredini 6. tedna sta vohalni jamici ločeni od ustne votline z ustno-nosno membrano oz. mezenhimsko ploščo. Ustno-nosna membrana je tanek, prehodni dvoepitelijski sloj, ki ga sestavljata epitelij ustne in nosne sluznice. Le-ta v 7. tednu razvoja ločuje zadajšnji del primordialne nosne votline od ustne jamice. Z razpokom te membrane nastaneta primitivni hoani oz. odprtini med vohalno in ustno jamico. Epitelija ustne in nosne votline prideta v stik eden z drugim.

Hoanalna atrezija je posledica napake pri razgrajevanju, odstranjevanju in posledične perzistence ustno-nosne membrane v 6. tednu embrionalnega razvoja (slika 2) (7).

### Etiologija in patogeneza

Obstajajo številne teorije, ki skušajo obrazložiti nastanek hoanalne atrezije kot (8):

- motnjo perforacije ustno-nosne membrane,
- medialno preraščanje vertikalnih in horizontalnih izrastkov,



Slika 1. Zarodek, star 5 tednov.

- nenormalne mezodermalne zarastline, ki tvorijo hoanalno področje ali
- motnjo vraščanja mezoderma zaradi lokalnih vzrokov.

Verjetno gre za multifaktorsko etiologijo bolezni (5).



Slika 2. Hoanalna atrezija (puščica).

### Hipertiroidizem in zdravljenje le-tega med nosečnostjo

Zanimiva je povezava med pogostejšim pojavljanjem hoanalne atrezije pri materah, ki so se med nosečnostjo zaradi hipertiroidizma zdravile s karbimazolom (KM) in/ali njegovim aktivnim derivatom metimazolom (MZ). Morebitne teratogene učinke KM/MZ so proučevale številne študije (tabela 1). Ščitnične endokrinopatije so zelo pogoste med ženskami v rodni dobi. TirotoksiKOza naj bi se pojavljala pri 0,2 % nosečnicah. Najpogostejši vzrok (85 %) hipertiroidizma je Gravesova bolezen (9). Kontrola ščitničnega statusa med nosečnostjo je zelo pomembna, ker tirotoksično stanje lahko teratogeno vpliva na plod. Tako so pogostejši mrtvorojenost, nizka porodna teža, prezgodnji porod, hidrops in kraniosinostoza (8). Tri najpogostejša zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje Gravesove bolezni so: propiltiouracil, KM in njegov aktivni metabolit MZ. Omenjena zdravila prehajajo posteljico in delujejo na fetalno ščitnico tako, da vplivajo na sintezo ščitničnih hormonov (10). Otroci mater z Gravesovo boleznijo so lahko izpostavljeni hipotiroidizmu (zaradi delovanja zdravil), hipertiroidizmu (zaradi delovanja materinih protiteles) ali so evtiroidni (11). Pomembna je kontrola ščit-

Tabela 1. Embriopatija zaradi teratogenosti karbimazola/metimazola – primerjava študij različnih avtorjev. EA – ezofagealna atrezija, GIT – gastrointestinalni trakt, KM – karbimazol, MZ – metimazol, TEF – traheoezofagealna fistula, + – prisotno, – – odsotno, ? – ni podatka.

	Odmerek MZ, KM	Hoanalna atrezija	Hipoplastične prsne bradavice	Anomalije GIT	Motnje v razvoju (motorični razvoj, govor)	Ponavljajoča se vnetja srednjega ušesa, senzorinevralna naglušnost	Dismorfologija obraza	Materni ščitnični status med nosečnostjo
Greenberg, 1987 (13)	MZ	bilateralna	+	–	–	+	+	?
Wilson et al., 1998 (10)	40 mg KM	bilateralna	+	–	+	–	+	?
Clementi et al., 1999 (14)	20 mg MZ	bilateralna	–	EA/TEF	+	–	+	evtirotičen
Barwell et al., 2002 (15)	60 mg KM	bilateralna	–	–	–	–	–	hipertirotičen
Barbero et al., 2004 (primer 1) (5)	15 mg MZ	bilateralna	–	–	–	–	+	evtirotičen
Barbero et al., 2004 (primer 2) (5)	15 mg MZ	bilateralna	–	–	–	–	+	evtirotičen
Barbero et al., 2004 (primer 3) (5)	20 mg MZ	bilateralna	–	–	–	–	+	evtirotičen
Foulds et al., 2004 (primer 1) (11)	20 mg KM	desno – popolna, levo – delna	+	patentni vitelo-intestinalni duktus	+	+	+	evtirotičen
Foulds et al., 2004 (primer 2) (11)	20 mg KM	–	+	–	–	–	+	evtirotičen
Wolf et al., 2006 (8)	20 mg KM		+		–		+	evtirotičen

nične funkcije novorojenca. Leta 1972 je bila izvedena prva študija, ki je opozorila na teratogenost KM in MZ (12). Sledile so številne študije, ki so poročale o drugih anomalijah (tabela 1). Pomembno je predvsem dejstvo, da se zaradi uporabe KM/MZ precej zviša pojavnost sicer zelo redkih malformacij – hoanalne atrezije in atelije (odsotnost prsnih bradavic). Embriopatija zaradi uporabe KM ali MZ je sindrom, ki ga številne študije opisujejo kot redko posledico uporabe KM v 1. trimesečju nosečnosti (tabela 1). V sklopu embriopatije se pogosto pojavljajo anomalije skalpa in obraza z značilnim fenotipom, gastrointestinalne anomalije (predvsem atrezija požiralnika), atelija/hipotelija, motnje psihomotorič-

nega razvoja (predvsem grobe motorike), vnetja srednjega ušesa in senzorinevralna naglušnost. Posebno pomembno je dejstvo, da je od 20 objavljenih primerov otrok s prirojennimi anomalijami zaradi antenatalnega jemanja KM/MZ 11 otrok imelo hoanalno atrezijo (8).

Avtorji predvidevajo, da embriopatija nastane zaradi teratogenosti MZ v času razvoja hoan (izpostavitve nosečnice teratogenemu učinku zdravila v 1. trimesečju nosečnosti) (5, 8, 10, 11, 13–15). Teratogenost MZ in/ali KM ni absolutno potrjena. Zanikajo jo nekatere druge študije, ki niso pokazale povečanega tveganja za razvoj malformacij pri plodu pri nosečnicah, ki so v 1. trimesečju prejemale KM/MZ

(9, 16–19). Tudi epidemiološka študija Momotani s sod. leta 1984, ki je sledila 643 novorojenčkom, rojenih materam z Gravesovo boleznijo, ni pokazala teratogenosti KM/MZ: 6 novorojenčkov je imelo kongenitalne defekte, nobeden od otrok ni imel hoanalne atrezije (20). Terapija matere s KM torej predstavlja zelo nizko tveganje za razvoj malformacij pri plodu, zato pozitivni rezultati terapije odtehtajo negativne. Rezultati študij so celo pokazali, da se pri zdravljenju z MZ tveganje za razvojne malformacije zmanjša v primerjavi z nezdravljenimi bolnicami z Gravesovo boleznijo (20).

Študija Barwella in sod. leta 2002 je bila prva študija, ki je pojavljanje hoanalne atrezije pri otroku etiološko povezala s tirotoksikozi pri materi (nezdravljena Gravesova bolezen). Prejšnje študije niso spremljale materinega ščitničnega statusa, zato ni mogoče sklepati o vplivu nekontrolirane tirotoksikoze na razvoj hoanalne atrezije (10, 13). Barwell omenja, da je zvišana telesna temperatura znan teratogeni dejavnik in bi tako lahko imela pomemben vpliv na razvoj malformacij pri plodu. Avtorji zaključijo, da njihova raziskava potrjuje, da je predvsem zdravljenje s KM zgodaj v nosečnosti pomemben dejavnik tveganja za nastanek hoanalne atrezije, po drugi strani pa nekontrolirana tirotoksikoza (torej nezdravljenje tirotoksične matere) vpliva na malformacije ploda, tudi na razvoj hoanalne atrezije (15). Barbero s sod. leta 2008 hoanalno atrezijo prav tako povezuje z materinim hipertiroidizmom in ne z njegovim zdravljenjem. Barbero poudarja pomen ščitničnih hormonov (le-ti lahko prečkajo posteljico) pri zgodnji embriogenezi. Pri hipertireotičnih bolnikih na periferiji poteka pretvorba tiroksina ( $T_4$ ) v trijodtirozin ( $T_3$ ), le-to pa preprečuje propiltiouracil. Če je torej hoanalna atrezija povezana s pretirano koncentracijo ščitničnih hormonov pri zarodku, potem lahko različni mehanizmi v delovanju med propiltiouracilom in MZ na periferiji razložijo manjšo teratogenost propiltiouracila zaradi manjše pretvorbe  $T_4$  v  $T_3$  na periferiji pri plodu (5). Tirotoksično stanje matere sicer ostaja možni teratogeni dejavnik, ki povzroči razvoj hoanalne atrezije, vendar pa druge študije, ki so prikazane v tabeli 1, prikazujejo evtiroksično stanje

mater med nosečnostjo in torej kažejo na to, da je tirotoksikoza kot etiološki dejavnik za razvoj hoanalne atrezije manj verjetna.

Glede na študije, ki so bile objavljene do sedaj, lahko zaključimo, da se večina nosečnosti, pri katerih matere prejemajo terapijo s KM in MZ (uporaba terapevtskih vrednosti zdravil) v 1. trimesečju, konča brez posledic in da je embriopatija, ki jo opisujejo v povezavi z jemanjem omenjenih zdravil, redka. Mogoče je, da se fenotip, ki ga študije opisujejo, razvije pri genetsko dovzetnih posameznikih, ki so izpostavljeni MZ/KM med kritičnim embrionalnim obdobjem (11). Izid poteka nosečnosti pri bolnicah s hipertiroidizmom je prognostično slab, zato je pomembno, da se vsaka tirotoksikoza zdravi. Dosedanje študije propiltiouracilu pripisujejo manjši teratogeni učinek kot drugim antitiroksičnim zdravilom, zato je zdravlilo prvega izbora za zdravljenje hipertiroidizma v nosečnosti (8). Ugotovitve povezanosti med jemanjem KM v 1. trimesečju nosečnosti so pomembne pri genetskem svetovanju in zdravljenju ter spremljanju bolnic s hipertiroidizmom (10). Blage oblike KM embriopatije se lahko manifestirajo šele kasneje v otroštvu (npr. nerazvitanost prsnih bradavic, enostranska hoanalna atrezija), zato je takrat v sklopu diferencialne diagnoze pomembno upoštevati tudi anamnestične podatke o antenatalnem jemanju zdravil (8).

## Vrste hoanalne atrezije

Anatomska klasifikacija ločuje med redkejšo kostno (30 %) in pogostejšo mešano kostno-membranozno (70 %) atrezijo hoan, kakršno je imela novorojenka v zgoraj opisanem primeru. Samo membranozne atrezije brez kostnih nenormalnosti so redke, če sploh obstajajo (21). Ločujemo tudi med enostransko atrezijo hoan (50–60 % primerov), pri kateri simptomi in znaki ob rojstvu niso vidni in se pogosto diagnosticira šele ob prvem močnejšem prehladu, ki onemogoči pravilno prehajanje zraka na neprizadeti strani, ter obojestransko atrezijo, ki se takoj po rojstvu manifestira z dihalno stisko (8).

## Klinična slika

Enostranska atrezija redko povzroči hudo dihalno stisko, zato je diagnoza praviloma poz-

na. Najpogosteje se kaže z enostranskim kroničnim nosnim izcedkom in enostransko nosno zaporo. Pogosto se napačno diagnosticira kot alergični rinitis, nosna polipoza ali okužba zgornjih dihalnih poti. Nekateri bolniki pa lahko ostanejo asimptomatski celo življenje (22).

Takoj po rojstvu se pri otroku z obojestransko hoanalno atrezijo pojavijo motnje dihanja in hranjenja, kot smo opisali pri novorojenki zgoraj. Obojestranska hoanalna atrezija se kaže z zaporo dihanja skozi nos, stridorjem in ciklično cianozo. Zaradi dihalnega napora ob nezadostnem vdihu, zaradi česar se pojavi cianoza, začne otrok jokati, s tem pa zaduha skozi usta, kar cianozo ublaži. Ko je oksigenacija zadostna, otrok preneha jokati in zapre usta, zato se cianoza povrne (23). Med hranjenjem novorojenec ne more dihati skozi usta, kar cianozo še poslabša (22). Dojenčki naj bi v prvih 3 mesecih življenja obligatorno dihali skozi nos (izjema je dihanje skozi usta med jokom), zato je obojestranska atrezija hoan, ki povzroči obojestransko zaporo nosu, urgentno stanje, ki zahteva nujno vzpostavitev dihalne poti vse do kirurškega popravila zapore nosu (23–27).

Ob diagnozi obojestranske hoanalne atrezije je treba izključiti sicer redko embriopatijo zaradi jemanja KM/MZ med nosečnostjo. Pomemben je natančen klinični pregled, ki izključi hipoplastične prsne bradavice, značilne strukturne anomalije obraza, motnje psihomotoričnega razvoja, gastrointestinalne malformacije ter druge simptome in znake, značilne za omenjeno embriopatijo (tabela 1). Pomembna je tudi kontrola funkcije ščitnice pri otroku, ki se rodi materi s hipertiroidizmom. Lahko so prisotni simptomi in znaki, ki so značilni za druge klinične sindrome v okviru katerih se pojavlja hoanalna atrezija. Najpogostejši je sindrom CHARGE (akronim CHARGE: C – koloboma (angl. *coloboma of the eye*), H – bolezn srca (angl. *heart defects*), A – atrezija hoan (angl. *atresia of the choanae*), R – motnje v razvoju in rasti (angl. *retardation of growth and/or development*), G – genitalna hipoplazija (angl. *genital and/or urinary abnormalities*), E – anomalije ušes/gluhost (angl. *ear abnormalities and deafness*)), ki ga lahko izključimo z dodatnimi preiskavami (UZ srca, UZ ledvic, oftalmološki pregled in pregled pri

otorinolaringologu). Pri novorojenki se je izključila prisotnost povezave z drugimi sindromi, zato je bila končna diagnoza izolirana obojestranska atrezija hoan.

## Diagnostika

Diagnozo obojestranske atrezije hoan lahko postavimo na podlagi značilne klinične slike, nezmožnosti kateterizacije preko nosu in z endoskopskim pregledom nosu. Klinična slika pri obojestranski atreziji hoan je značilna: dihalna stiska s ciklično cianozo (22, 23, 28, 29). Pri novorojenki v zgoraj opisanem kliničnem primeru so takoj po rojstvu opazili pospešeno dihanje s povečanim dihalnim naporom in izrazitim ugrezanjem medrebrnih prostorov, koža je bila občasno periferno cianotična z vmesnimi obdobji centralne cianoze. Saturacija s kisikom je pričela padati. Če pri poskusu vstavitve katetra skozi nosnico tega ni mogoče potisniti v nosni del žrela dlje kot 3 ali 4 cm, moramo vedno izključiti atrezijo hoan, z endoskopijo nosu pa si neposredno ogledamo atretično ploščico. Anatomijo področja, ki je pomembna za nadaljnjo oskrbo, si najbolje prikažemo z računalniško tomografijo (28–30). Diferencialno diagnostično je treba pomisliti na druge kongenitalne malformacije, ki zahtevajo urgentno intubacijo in ventilacijo (31). Pomembno je, da pri bolniku z obojestransko atrezijo hoan izključimo prizadetost drugih organskih sistemov (srčni in živčni sistem, vid in sluh), saj dodatna prizadetost predvsem srca in živčevja pomembno prispevata k smrtnosti teh bolnikov (28).

## Zdravljenje

Zdravljenje lahko razdelimo na urgentno, neodložljivo in na odloženo, dokončno.

### Primarna oskrba

Obojestranska hoanalna atrezija je pri novorojenčkih urgentno stanje, ki zahteva čimprejšnjo vzpostavitev dihalne poti z ustno-žrelnim tubusom, intubacijo ali, redkeje, traheotomijo. Traheotomijo običajno naredimo pri novorojenčku z obojestransko atrezijo, ki ima pridružene druge resne medicinske probleme in pri katerih zgodnja kirurška oskrba ni mogoča (28–30). Novorojenko v kliničnem primeru



so zaradi poslabševanja dihalne stiske in padanja kožno izmerjene saturacije kisika 2 uri po rojstvu intubirali in predihavali z balonom ob dodatku kisika. Nato je bila ob primerni podpori (infuzija glukoze, sedacija, itd.) prepeljana na intenzivni oddelek v Univerzitetni klinični center Ljubljana, kjer so dihalno pot do operativnega posega vzdrževali z intubacijo, nato pa z ustno-žrelnim tubusom.

### Kirurško zdravljenje

Če ni pridruženih dodatnih resnih medicinskih zadržkov, se novorojenčka operira. Pristopov je več, vendar se je v zadnjih letih za najučinkovitejšo izkazala endoskopska tehnika s transnazalnim ali transpalatinalnim pristopom (30, 32). V primerjavi s transnazalnim si s transpalatinalnim pristopom atrezijo sicer bolje prikažemo, zahteva pa daljši operativni čas, povzroči večjo izgubo krvi in lahko tudi disfunkcijo neba (28). V Sloveniji se tega pristopa praktično ne uporablja.

Pri operaciji skušamo vzpostaviti dihalno pot preko nosu in popraviti oz. odpraviti druge anatomske nenormalnosti. V ta namen se previdno predre in razširi atretično ploščico ter odstrani zadebeljeni zadajšnji del vomerja. Mogoča je tudi transseptalna tehnika, ki se uporablja pri revizijah, bolnikih, starejših od 2 let, ter pri bolnikih s sindromom CHARGE in nenormalnostmi na bazi lobanje. Na koncu posega se postavi opornico (angl. *stent*) do epitelizacije, ki običajno traja 4–6 tednov. Opornica omogoča dihanje skozi lumen ter prepreči nastanek zarastlin in ponovne zapore hoan (28–30). Kot opornico se lahko uporabi aspiracijski kateter, ki ga v obliki črke U speljemo iz ene nosne votline preko hoan v drugo in ga s šivom pritrdimo na septum. V tem obdobju je potreben nadzor bolnika in aspiracija, pomembna pa je redna kontrola operiranega predela tudi po odstranitvi opornice. Če pride do stenozе, se v lokalni anesteziiji in z dekongestivom stenozirani del s pomočjo katetra razširi, kar se lahko izvaja tedensko, dokler se prehod preko hoan ne stabilizira (28). Tako pri enostranskih kot tudi obojestranskih hoanalnih atrezijah je reste-

noziranje najpogostejši zaplet (9,8%), ki zahteva razširjenje ali ponovno operativno oskrbo (33). Ponekod se za preprečevanje razvoja granulacijskega tkiva in stenozе uporablja mitomicin C (30). Uporaba mukoperiostalnih žepkov, s katerimi se pokrijejo izpostavljeni kostni deli v predelu perforiranih hoan, naj bi zmanjšala brazgotinjenje in stenoziranje, vendar zaradi praktično težke izvedljivosti prepariranja mukoperiostalnih žepkov metoda ni široko uporabljena (28).

Drugi možni zapleti kirurškega zdravljenja so (32):

- izguba krvi,
- nebne fistule,
- disfunkcija neba,
- nepravilen razvoj maksilofacialne regije in
- aspiracija orbitalne ali cerebralne vsebine.

### Prognoza

Pri pacientih, pri katerih je obojestranska atrezija hoan edini vzrok za težave pri novorojenčku in ni pridruženih drugih prirojenih nepravilnosti, je okrevanje običajno popolno.

### Zaključek

Hoanalna atrezija je redka prirojena malformacija, ki lahko ogrozi življenje novorojenčka zaradi dihalne stiske. Postavitev suma na atrezijo hoan (klinična slika s ciklično cianozo), potrditev (klinična slika, nezmožnost kateterizacije preko nosu in endoskopsko potrjena zapora hoan) ter pravočasno podporno (vzdrževanje dihalne poti) in dokončno zdravljenje (kirurška odstranitev atretične ploščice, vstavev stenta, razreševanje restenoz) rešijo življenje novorojenčka, in če seveda ni pridruženih drugih anomalij, omogočajo normalno življenje. Teratogeni učinki KM/MZ v 1. trimesečju nosečnosti niso dokazani, po drugi strani pa je nezdravljeni hipertiroidizem dokazano teratogeno klinično stanje. Dosedanje študije propiltiouracilu pripisujejo manjši teratogeni učinek kot drugim anti-tirotoksičnim zdravilom, zato je primernejše zdravilo za zdravljenje hipertiroidizma v nosečnosti.

## LITERATURA

1. Todd DW. Choanal atresia paper. Endoscopic repair of three recent cases and a review of the literature. Midwest Ear Nose & Throat Associates, Sioux Falls, S.D. 57108 Midwest Ear, Nose & Throat [internet]. [citirano 2010 Jan 5]. Dostopno na: [http://www.midwestent.com/pediatric\\_center/choanal\\_atresia/choanal\\_atresia\\_paper/](http://www.midwestent.com/pediatric_center/choanal_atresia/choanal_atresia_paper/)
2. Searle LC, Graham JM Jr, Prasad C, et al. CHARGE syndrome from birth to adulthood: an individual reported on from 0 to 33 years. *Am J Med Genet A*. 2005; 133A (3): 344–9.
3. Blake KD, Prasad C. CHARGE syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2006; 1: 34.
4. Keller JL, Kacker A. Choanal atresia, CHARGE association, and congenital nasal stenosis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2000; 33 (6): 1343–51.
5. Barbero P, Valdez R, Rodríguez H, et al. Choanal atresia associated with maternal hyperthyroidism treated with methimazole: a case-control study. *Am J Med Genet A*. 2008; 146A (18): 2390–5.
6. Bartleby.com: Gray's anatomy of the human body [internet]. New York: Bartleby.com; 2000 [citirano 2010 Jan 6]. Dostopno na: <http://www.bartleby.com/107/13.html>
7. Petrovič D. Razvoj škržnih organov. *Med Razgl*. 2002; 41: 63–74.
8. Wolf D, Foulds N, Daya H. Antenatal carbimazole and choanal atresia: a new embryopathy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 132 (9): 1009–11.
9. Kriplani A, Buckshee K, Bhargava VL, et al. Maternal and perinatal outcome in thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1994; 54 (3): 159–63.
10. Wilson LC, Kerr BA, Wilkinson R, et al. Choanal atresia and hypothelia following methimazole exposure in utero: a second report. *Am J Med Genet*. 1998; 75 (2): 220–2.
11. Foulds N, Walpole I, Elmslie F, et al. Carbimazole embryopathy: an emerging phenotype. *Am J Med Genet A*. 2005; 132A (2): 130–5.
12. Milham S Jr, Elledge W. Maternal methimazole and congenital defects in children. *Teratology*. 1972; 5: 125–6.
13. Greenberg F. Choanal atresia and athelia: methimazole teratogenicity or a new syndrome? *Am J Med Genet*. 1987; 28 (4): 931–4.
14. Clementi M, Di Gianantonio E, Pelo E, et al. Methimazole embryopathy: delineation of the phenotype. *Am J Med Genet*. 1999; 83 (1): 43–6.
15. Barwell J, Fox GF, Round J, et al. Choanal atresia: the result of maternal thyrotoxicosis or fetal carbimazole? *Am J Med Genet*. 2002; 111 (1): 55–6.
16. Sugrue D, Drury MI. Hyperthyroidism complicating pregnancy: results of treatment by antithyroid drugs in 77 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*. 1980; 87 (11): 970–5.
17. Messer PM, Hauffa BP, Olbricht T, et al. Antithyroid drug treatment of Graves' disease in pregnancy: long-term effects on somatic growth, intellectual development and thyroid function of the offspring. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1990; 123 (3): 311–6.
18. Sherif IH, Oyan WT, Bosairi S, et al. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1991; 70 (6): 461–3.
19. Eisenstein Z, Weiss M, Katz Y, et al. Intellectual capacity of subject exposed to methimazole or propylthiouracil in utero. *Eur J Pediatr*. 1992; 151 (8): 558–9.
20. Momotani N, Ito K, Hamada N, et al. Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in the offspring. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1984; 20 (6): 695–700.
21. Brown OE, Pownell P, Manning SC. Choanal atresia: a new anatomic classification and clinical management applications. *Laryngoscope*. 1996; 106 (1 Pt 1): 97–101.
22. da Fontoura Rey Bergonse G, Carneiro AF, Vassoler TM. Choanal atresia: analysis of 16 cases – the experience of HRAC-USP from 2000 to 2004. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2005; 71 (6): 730–3.
23. Bergeson PS, Shaw JC. Are infants really obligatory nasal breathers? *Clin Pediatr (Phila)*. 2001; 40 (10): 567–9.
24. Rodenstein DO, Perlmutter N, Stănescu DC. Infants are not obligatory nose breathers. *Am Rev Respir Dis*. 1985; 131 (3): 343–7.
25. Rodenstein DO, Kahn A, Blum D, et al. Nasal occlusion in normal and near-miss for sudden death infants. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1987; 23 (3): 223–6.
26. Stănescu DC, Rodenstein DO. The soft palate and breathing. *Am Rev Respir Dis*. 1986; 134 (2): 311–25.
27. deAlmeida VL, Alvaro RA, Haider Z, et al. The effect of nasal occlusion on the initiation of oral breathing in preterm infants. *Pediatr Pulmonol*. 1994; 18 (6): 374–8.
28. Brown OE. Choanal atresia. In: Schaefer SD, ed. *Rhinology and sinus disease: a problem-oriented approach*. Missouri: Mosby; 1998. p. 78–83.
29. Cotton RT. The ear, nose, oropharynx, and larynx. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, et al, eds. *Rudolf pediatrics*. McGraw Hill; 2003. p. 1260.
30. Haddad J. Congenital disorders of the nose. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, et al, eds. *Nelson textbook of pediatrics*. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 1386–7.
31. Daniel SJ. The upper airway: congenital malformations. *Paediatr Respir Rev*. 2006; 7 Suppl 1: S260–3.

32. Tewfik TL. Choanal atresia [internet]. Chicago: American Medical Association; 2007 [citirano 2010 Jan 12]. Dosegljivo na: <http://emedicine.medscape.com/article/872409-overview>
33. Elloy MD, Cochrane LA, Albert DM. Refractory choanal atresia: what makes a child susceptible? The great Ormond Street Hospital experience. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008; 37 (6): 813–20.

Prispelo 17.3.2010

Jurij Bon<sup>1</sup>, Breda Barbič - Žagar<sup>2</sup>, Matevž Bevec<sup>3</sup>

# Neintervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti olanzapina (Zolrix®) v zdravljenju shizofrenije in bipolarne manije

*Post-authorization Safety and Efficacy Study of Olanzapine (Zolrix®) in the Treatment of Schizophrenia and Bipolar Mania*

---

## IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** shizofrenija, bipolarna manija, učinkovitost, varnost, orodisperzibilne tablete, olanzapin

Shizofrenija in bipolarna motnja sta duševni motnji, ki v svetu predstavljata pomemben javnozdravstveni problem, ki ga je z dovolj zgodnjim odkrivanjem in zdravljenjem mogoče razmeroma dobro obvladovati in nadzorovati. V želji izboljšati učinkovitost in varnost zdravljenja z antipsihotiki se z razvojem antipsihotikov druge generacije povečuje možnost za izbiro ustreznega oz. optimalnega zdravila ter tako omogoča učinkovito zdravljenje ob zmanjšani jakosti in pogostnosti neželenih učinkov. Izvedli smo neintervencijsko preizkušanje, v katerem je 163 bolnikov s shizofrenijo in bipolarno manijo jemalo olanzapin v obliki navadnih in orodisperzibilnih tablet (Zolrix® / Zolrix® orodisperzibilne tablete, Krka, d. d., Novo mesto). Zdravljenje s povprečnim odmerkom olanzapina 12,7 mg je zmanjšalo izraženost simptomov pri 79 % bolnikov. 41 % bolnikov je bilo zaradi izboljšanja simptomov le še mejno bolnih ali celo brez znakov bolezni. Bolniki so olanzapin zelo dobro prenašali. Le 25,2 % bolnikov je imelo med spremljanjem neželene učinke, ki so jih povezovali z zdravilom, ob koncu spremljanja pa le še 17,8 %. Neintervencijsko preizkušanje je pokazalo, da je najpogostejši neželeni učinek povečanje telesne teže, prisoten le pri 11 % bolnikov, zdravljenih z olanzapinom.

---

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** schizophrenia, bipolar mania, efficacy, safety, orodispersible tablets, olanzapine

Schizophrenia and bipolar disorder are mental disorders that pose a real problem to the public health care system. Early diagnosis and treatment is instrumental in a relatively good management and control of these two diseases. Second-generation antipsychotics increase the likelihood of selecting the right, optimal medicine, which enables effective treatment at reduced strength and frequency of adverse reactions. We conducted a post-authorisation study in which 163 patients with schizophrenia and bipolar mania received olanzapine in the form of regular and orodispersible tablets (Zolrix® / Zolrix® orodispersible tablets, Krka, d. d., Novo mesto). Treatment with an average dose of 12.7 mg of olanzapine reduced symptom expression in 79% of patients. Due to improvement in symptoms 41% of patients became only marginally ill or even symptom-free. Olanzapine was very well tolerated by patients. Only in 25.2% of patients medicine-related adverse reactions were noted during monitoring, while at the end of monitoring the number fell to 17.8%. The post-authorisation study showed that the most frequent adverse reaction was weight gain, which was present in only 11% of patients treated with olanzapine.

---

<sup>1</sup> Mag. Jurij Bon, dr. med., Psihiatrična bolnišnica Begunje, Begunje 55, 4272 Begunje na Gorenjskem; Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Breda Barbič - Žagar, dr. med., Krka, d. d., Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto

<sup>3</sup> Matevž Bevec, dipl. inž. fiz., Krka, d. d., Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto; matevz.bevec@krka.biz

## UVOD

Shizofrenija je eden vodilnih javnozdravstvenih problemov. Prizadene skoraj 1 % svetovne populacije in poleg stiske, disfunkcije ter povečane umrljivosti tistih, ki za to duševno motnjo obolevajo, predstavlja veliko gospodarsko in družbeno breme. Za shizofrenijo, ki je pogosto sprejeta kot vzorčni primer težke duševne motnje, so značilni številni psihopatološki simptomi z različnih področij, ki jih v osnovi razvrščamo na pozitivne, negativne, afektivne in kognitivne (1).

Po smernicah NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) se za zdravljenje shizofrenije številni antipsihotiki druge generacije (atipični antipsihotiki) uporabljajo kot zdravila prvega izbora (2).

Tudi bipolarna motnja se v skupini razpoloženskih motenj uvršča med najbolj neprizanesljive bolezni. Klinična slika bolezni se razlikuje od bolnika do bolnika, skupno vsem pa je nihanje razpoloženja med dvema poloma simptomov – manijo in depresijo (3). Pri zdravljenju bipolarnе motnje primarno uporabljamo psihotropna zdravila, s katerimi želimo zmanjšati izraženost simptomov, stabilizirati razpoloženje in preprečiti ponovitve bolezni. Zaradi različnega odziva bolnikov na zdravila, je potrebno pri vsakem posamezniku določiti najustreznejšo vrsto zdravila za maksimalno učinkovitost in prenosljivost. Pri zdravljenju akutne oblike maničnih ali hipomaničnih epizod bipolarnе motnje se po priporočilih NICE uporabljajo stabilizatorji razpoloženja in nekateri atipični antipsihotiki, med katere je uvrščen tudi olanzapin (4).

## METODE

Leta 2010 smo zaključili neintervencijsko preizkušanje, v katerem smo spremljali učinkovitost in varnost navadnih in orodisperzibilnih tablet olanzapina (Zolrix® in Zolrix® orodisperzibilne tablete) v zdravljenju shizofrenije in bipolarnе manije. V ne-intervencijsko preizkušanje so bili vključeni bolniki obeh spolov, stari nad 18 let, s shizofrenijo in bipolarno manijo, v skladu s temeljnim povzetkom o lastnostih zdravila. V preizkušanje nismo vključili bolnikov preobčutljivih na olanzapin, bolnikov s tveganjem za razvoj glavkoma z zaprtim zakotjem ter nosečnic ali doje-

čih mater. Spremljanje bolnikov je trajalo 2 meseca (začetni obisk, kontrolni obisk in zaključni obisk po 8 tednih) (5).

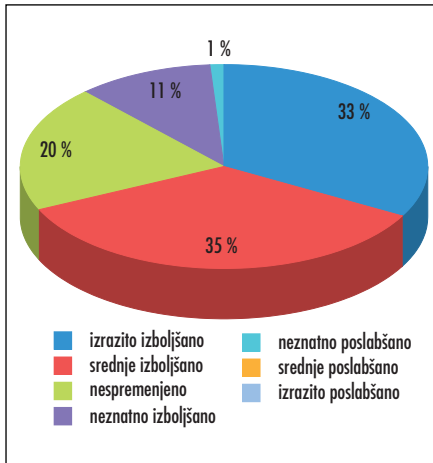
## IZSLEDKI

V skupini, ki se je zdravila z Zolrix® navadnimi tabletami ali orodisperzibilnimi tabletami Zolrix®, je bilo 163 bolnikov in bolnic. Njihova povprečna starost je bila 47,9 ± 13,7 let. Najstarejši bolnik je imel 85 let, najmlajši 18 let. Med njimi je bilo 47 % moških in 53 % žensk. Večji del bolnikov in bolnic (72%) je imelo diagnosticirano shizofrenijo, preostanek (28 %) pa bipolarno manijo.

Povprečni začetni odmerek olanzapina je znašal 11 mg (ob 1. obisku), po 4 tednih (ob 2. obisku) je bil povečan na 12,8 mg. Povprečni odmerek se je tako med prvim in drugim obiskom povečal za 1,8 mg. Ob zadnjem (3. obisku) se povprečni odmerek ni znatno spremenil in je znašal 12,7 mg, maksimalni odmerek pa 25 mg. Pred sprejemom v preizkušanje je 85 % bolnikov že prejemale predhodno terapijo z antipsihotiki, 15 % bolnikov pa predhodno ni bilo zdravljenih (5, 6).

Za oceno jakosti bolezni je bila uporabljena lestvica CGI-S (*Clinical Global Impressions Scale – Severity*), ki z oceno od 1 (ni bolan) do 7 (zelo hudo bolan) ovrednoti izraženost bolezenskih znakov bolnika. Ob 1. obisku je bilo za oceno na voljo 163 bolnikov, ob drugem 162 in ob 3. obisku 160 bolnikov. Izraženost simptomov je bila ob 1. obisku ocenjena s povprečno oceno 4,21, ob 2. obisku s 3,54, po 3. obisku pa je bila povprečna ocena izraženosti bolezni še izboljšana in je znašala le še 2,89. Absolutna vrednost izboljšanja je bila za 1,33 točke. Relativno se je CGI-S med 1. in 2. obiskom izboljšala za 14,4 %, med 2. in 3. za 17,1 % ter 1. in 3. obiskom za 29 %. Ob 3. obisku je bilo 41 % bolnikov zaradi izboljšanja simptomov le še mejno bolnih ali celo brez znakov bolezni, manj kot 1 % bolnikov (1 bolnik) pa je bilo hudo bolnih ali zelo hudo bolnih (5, 6).

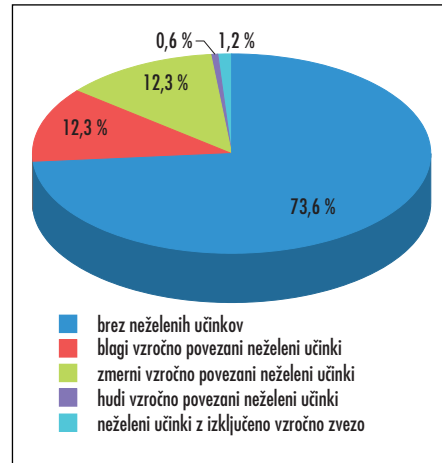
Ocena klinične učinkovitosti CGI-I (*Clinical Global Impressions Scale – Improvement*) Zolrixa® pri bolnikih, ki so bili vključeni v raziskavo do 3. obiska kaže, da se je stanje ob koncu raziskave pri kar 79 % bolnikov izboljšalo (izrazito, srednje, neznatno). Predvideni zaključek je opravilo kar 96,9 % bolnikov,



Slika 1. Klinična učinkovitost CGI (Clinical Global Impressions Scale Improvement).

ki so bili vključeni v neintervencijsko preizkušanje (5, 6). Podatki o klinični učinkovitosti Zolrixa® so grafično prikazani na sliki 1.

Zolrix® tablete (navadne in orodisperzibilne) so bolniki zelo dobro prenašali. 13 različnih neželenih učinkov pri obeh kontrolnih obiskih se je pojavilo pri 41 bolnikih, kar predstavlja 25,2% bolnikov. Odstotek bolnikov, pri katerem so se pojavili vzročno povezani neželeni učinki, je ob 3. obisku znašal le 17,8%, brez neželenih učinkov pa je bilo ob 3. obisku kar 81% bolnikov. Trije najpogostejši neželeni učinki so bili povišanje telesne teže (11%), sedacija (5,5%) in zaspanost (3,1%). Le 3 bolniki so prekinili zdravljenje zaradi neželenih učinkov. Na sliki 2 so prikazani podatki o pogostosti neželenih učinkov, ki so se pojavili



Slika 2. Neželeni učinki.

v času preizkušanja, glede na jakost in vzročno povezavo (5, 6).

## SKLEP

Rezultati neintervencijskega preizkušanja potrjujejo klinično učinkovitost Zolrixa®, ki se kaže v povprečni oceni izboljšanja bolezni (CGI-I) ter zmanjšanju povprečne ocene izraženosti bolezni (CGI-S). Varnost Zolrixa® je bila ocenjena na podlagi vzročno povezanih neželenih učinkov, kjer se je izkazalo, da skoraj tri četrtine zdravljenih bolnikov ni imelo neželenih učinkov. Lahko zaključimo, da je Zolrix® učinkovit in varen atipični antipsihotik, primeren za zdravljenje bolnikov s shizofrenijo in bipolarno manijo.

## LITERATURA

1. The Medical News: Schizophrenia: a major public health problem [internet]. Sydney: The Medical News [citirano 2010 Dec 16]. Dosegljivo na: <http://www.news-medical.net/news/20090914/Schizophrenia-A-major-public-health-problem.aspx>
2. NHS: 2002/030 NICE recommends newer antipsychotic drugs as one of the first line options for schizophrenia [internet]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence [citirano 2010 Dec 16]. Dosegljivo na: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=article&o=32383>
3. NHS: NICE clinical guideline 38 – bipolar disorder [internet]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence [citirano 2010 Dec 16]. Dosegljivo na: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10990/30193/30193.pdf>
4. Yatham LN. Clinical overview – introducing bipolar disorder – Module 1. BEAM.
5. Final Report. Post-authorization Safety and Efficacy Study of Olanzapine (Zolrix®) in the Treatment of Schizophrenia and Bipolar Mania. Data on File, Krka, d. d., Novo mesto, Ljubljana, 2010.
6. Smrekar J. Poročilo o statistični analizi: ne-intervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti olanzapina (Zolrix®) v zdravljenju shizofrenije in bipolarni manije. Data on File, Krka, d. d., Novo mesto, Ljubljana, 2010.

# zolrix®

orodisperzibilne tablete

olanzapin 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg

tablete

5 mg, 10 mg

Življenje je  
v vaših rokah!

## Krkin olanzapin vrhunske kakovosti!

**Indikacije** Shizofrenija. Vzdrževanje kliničnega izboljšanja shizofrenije med nadaljnjim zdravljenjem pri bolnikih, pri katerih je prišlo do začetnega odziva na zdravljenje. Zdravljenje zmerne do hude manične epizode ter preprečevanje ponovnega pojava bolezn. **Odmerjanje Shizofrenija** Priporočeni začetni odmerek olanzapina je 10 mg na dan. **Manična epizoda** Začetni odmerek je 15 mg v enkratnem dnevnem odmerku pri monoterapiji ali 10 mg na dan pri kombiniranem zdravljenju. **Preprečevanje ponovnega pojava bolezn pri bipolarni motnji** Priporočeni začetni odmerek je 10 mg na dan. Pri bolnikih, ki so jemali olanzapin za zdravljenje manične epizode, nadaljujemo zdravljenje z enakim odmerkom olanzapina za preprečevanje ponovnega pojava bolezn. Glede na individualno klinično stanje lahko dnevni odmerek povečujemo po 5 do 20 mg na dan. Pred ponovnim povečanjem odmerka mora miniti najmanj 24 ur. **Starejši bolniki** Priporočeni začetni odmerek za starejše od 65 let je 5 mg na dan, kadar to opravičujejo klinični dejavniki. **Bolniki z ledvično in/ali jetrno okvaro** Zdravljenje začnemo z manjšimi odmerki (5 mg). Bolnike z zmerno okvarjenim jetrnim delovanjem začnemo z zdraviti z odmerkom po 5 mg in ga previdno povečujemo. **Kontraindikacije** Preobčutljivost za olanzapin ali katerokoli pomožno snov. Bolniki s tveganjem za razvoj glavkoma z zaprtim zakotjem. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Olanzapin previdno uporabljamo pri bolnikih s sladkorno boleznijo in s hiperglikemijo ter pri bolnikih s povečano telesno maso. Njegova uporaba ni priporočena pri zdravljenju psihoze, povezane z dopaminskimi agonisti, pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo. Ni odobren za zdravljenje bolnikov s psihozo, povezano z demenco in/ali z vedenjskimi motnjami. Bolnike, pri

katerih je ugotovljen hepatitis, je treba prenehati zdraviti z olanzapinom. Previdno ga dajemo bolnikom, ki so imeli v preteklosti epileptične napade. Pri starejših, pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega intervala QT, s kongestivnim srčnim popuščanjem, hipertrofijo srca, hipokalemijo ali hipomagnezemiijo je potrebna previdnost, kadar predpisujemo olanzapin skupaj z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT. Zolrix vsebuje aspartam, ki je vir fenilalanina, zato lahko škoduje ljudem s fenilketonurijo. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki lahko povzročijo depresijo osrednjega živčevja. Kajenje in karbamazepin lahko povzročita zmanjšanje koncentracije olanzapina, medtem ko zaviralci CYP 1A2 povzročijo povečanje koncentracije. Olanzapin lahko zmanjša učinek neposrednih in posrednih dopaminskih agonistov. V pogojih in vitro ne zavira delovanja glavnih izoencimov citokroma P<sub>450</sub>. Ob sočasnem jemanju olanzapina z litijem ali biperidenom ni interakcij. **Uporaba med nosečnostjo in dojenjem** Predpisovanje olanzapina med nosečnostjo je upravičeno samo, če je predvidena korist večja od morebitnega tveganja. **Neželeni učinki** Zelo pogosta neželena učinka sta zaspanost in povečanje telesne mase. Pogosto se pojavijo tudi povečan apetit, zvišane vrednosti glukoze in trigliceridov, omotica, ortostatska hipotenzija, suha usta in zaprtje, zvišane vrednosti ALT in/ali AST, astenija, oteklina. Ostali neželeni učinki se pojavljajo občasno, redko ali zelo redko. **Način izdajanja zdravila** Samo na zdravniški recept. **Oprema Zolrix**, 28 tablet po 5 mg in 10 mg. **Zolrix orodisperzibilne tablete**, 28 orodisperzibilnih tablet po 5 mg, 10 mg, 15 mg in 20 mg. **Datum priprave besedila** Januar 2011.

1/2011, Slovenija, 2010-1-37-33, RB/MZ.

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

 KRKA

Naša inovativnost in znanje  
za učinkovite in varne  
izdelke vrhunske kakovosti.

Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, [www.krka.si](http://www.krka.si)

Marija Gačić<sup>1</sup>

## Ginekološka fistula

Med potovanjem po Etiopiji, veliki vzhodnoafriški državi z 81 milijoni prebivalcev, sem obiskala bolnišnico Fistula v Addis Ababi, v kateri s pomočjo donacij s celega sveta že 30 let operirajo ginekološke fistule. Le-te so velik problem v državah tretjega sveta, kjer je perinatalna skrb za nosečnice in novorojenčke slaba in kjer velika večina prebivalstva živi na podeželju. V državi imajo visoko nataliteto in perinatalno mortaliteto, le 165 registriranih ginekologov, šele v zadnjem času pa se pojavljajo kampanje za izobraževanje ter ponovno uvedbo babištva.

Natančnih podatkov o razsežnosti problema obporodne fistule pravzaprav ni mogoče dobiti. Svetovna zdravstvena organizacija ocenjuje, da je pojavnost ginekoloških fistul v Etiopiji 9.000 na leto, oziroma 1–10 fistul na 1000 rojstev. Od tega jih je zdravljenih le 13%. Medtem ko je mrtvorojenost v urbanih področjih (8%) malo manjša kot na podeželju (10%), je zgodnje neonatalne smrtnosti v urbanih območjih več, in sicer 37/1000 rojstev, v ruralnih pa 26/1000 rojstev. Nizko porodno težo (pod 2,5 kg) ima 0,4% rojenih otrok. Sicer pa ima ginekološko fistulo kar dva milijona žensk po vsem svetu.

Vzrokov nastanka urogenitalne fistule, te najbolj uničujoče obporodne poškodbe, je veliko. Večina žensk živi daleč od najbližje bolnišnice in so preveč revne, da bi si lahko plačale prevoz do nje. Tako kar 94% tamkajšnjih žensk rodi doma brez strokovne pomoči. Etiopijke so večinoma nižje in drobne postave. Ob prvi nosečnosti jih je veliko še v puberteti, ko oblikovanje medenice in zorenje tkiv še nista zaključena. V splošnem pride do zastoja poroda v 5%. Fistula se navadno razvije pri prvem porodu, ki traja tudi od pet do deset dni, pri čemer jim otrok umre. Ženske postanejo inkontinentne za vodo in včasih blato (vezikovaginalna in rektovaginalna fistula), osramočene, ožaloščene in izobčene iz družine in družbe.

*Addis Ababa Hamlin Fistula Hospital* je bila registrirana kot prostovoljna organizacija že leta 1960, ustanovila sta jo avstralska ginekologinja dr. Catherine Hamlin in njen mož. Bolnišnic *Fistula* je sedaj več tudi drugod po Etiopiji in svetu. Sama sem imela priložnost spoznati profesorja Williamsa, specialista urologa, ter etiopijske ginekologe, dr. Muleta, dr. Habtamu in dr. Tafesse, mlade in izkušene specialiste na področju ginekoloških fistul, ki so mi omogočili vpogled v omenjeno bolnišnico.

Bolnišnica ima naslednja poslopja: laboratorij, rentgen, fizioterapijo, psihološko obravnavo, urološko diagnostiko, administracijo, hospitalni del s šestdesetimi posteljami, na katerih v največji sezoni spita tudi po dve bolnici (in pod njo še ena), intenzivno terapijo z dvanajstimi posteljami ter veliko operacij-



Slika 1. Ta nosečnica iz majhne etiopske vasice je vedela, da mora otroku in sebi zagotoviti porod v bolnišnici.

<sup>1</sup> Marija Gačić, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; marija.gacic@yahoo.co.uk





Slika 2. Vhod v bolnišnico Fistula.

sko sobo, ki je s pregradami ločena v štiri operacijske prostore. Operacijska soba razpolaga tudi z avtoklavom in filtrom za osebje. Operacije potekajo 3-krat tedensko, dva dneva pa sta namenjena viziti, velikim raportom, predavanjem, izobraževanju in urejanju dokumentacije, ki je prav tako natančno vodena. V kartoteki vsake od bolnic se najdejo še kako pomembni podatki o etnični in verski pripadnosti, jeziku, ki ga govori, pariteti, graviditeti, teži, višini, podatke o tem, kako je prišla do bolnišnice, kdo jo je spremljal, kdaj je dobila fistulo, ali je bil otrok mrtvoroden ali živorojen in kako dolgo je trajal porod. V splošnem in ginekološkem statusu pa je najti zanimivo skico same fistule, ki je enostavna in nazorna. Ob sprejemu vsaka dobi svoje barvno pokrivalo, ki ga naredijo druge bolnice, hrano, posteljo ter ustrezno zdravniško (ne le ginekološko) obravnavo, na primer zdravljenje parazitov in padajočega stopala.

Vse stroške operacij, diagnostike, bolnišnice, zaposlenih in drugega krijejo z donacijami s celega sveta. Operacijske tehnike so čim bolj poenostavljene, vendar načela asepse in antiseptične še vedno veljajo. Anestezija je pri operaciji fistule večinoma spinalna, večje operacije pa opravijo pod splošno anestezijo. Sama operacija fistule poteka po naslednjih principih. Fistule se ne sme operirati takoj, ko nastane, temveč šele po 3 mesecih, ko se (vedno prisotno) vnetje umiri. V teh 3 mesecih se redno dela nekrektomija (debride-

ment). Pristop je vaginalen. Fistulo je treba vzdolžno odpreti, izrezati in zašiti po slojih. Pri tem je mogoče narediti tudi plastiko prolapsa maternice, mehurja in še kaj. Po operaciji fistule antibiotikov ne dajejo preventivno, temveč samo po potrebi. Uspešnost operacije v bolnišnici Fistula pa tudi drugod po svetu je 85–90 %, preostale bolnice pa potrebujejo ponovne posege, ki s seboj prinašajo svoje težave in slabšo možnost ozdravitve. Tiste, ki potrebujejo urostomo zaradi hude dilatacije sečevodov in nevarnosti nefropatije, dobijo za leto dni pripomočkov za stomo in nato obnovijo zalogo v najbližji bolnišnici z receptom, ki ga dobijo v Fistuli.

Vsaka ženska s fistulo pa potrebuje tudi psihološko in socialno pomoč, zato v bolnišnicah Fistula dajejo velik poudarek iskanju zaposlitve, šolanju bolnic (strežnice so na primer priučene bolnice, ki jim ponudijo delo v bolnišnici), vrnitvi v domače okolje, pogovoru, skupinskih dejavnostih in izdelovanju izdelkov, ki se prodajajo po svetu. S tem dobijo ženske ponovno občutek pripadnosti, vrednosti, samozadostnosti in pravzaprav upanje ter voljo, kar je vsaj tako pomembno kot ozdravitev.

Novica o *Fistula hospital* se širi tudi na podeželje in presenetljivo veliko žensk ve, da se lahko obrnejo nanjo ter da je najbolje roditi v porodnišnici. Sicer je po vseh večjih (naglo razvijajočih se) etiopskih mestih najti velike panoje, ki promovirajo »moderno« družino z dvema otrokoma. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije iz leta 2007 kontracepcijo uporablja 42 % žensk, živečih v urbanih mestih Etiopije, in prvič zanosi v najstniških letih le 3 % žensk, kar dokazuje velik napredek. Še vedno pa je veliko fistul, ki jih je treba popraviti ali pa preprečiti njihov nastanek. Kirurgija urogenitalne fistule pravzaprav ne zahteva posebne in napredne tehnologije, temveč le izkušenega uroginekologa z izurjeno ekipo in tako postoperativno oskrbo, ki ženski povrne zdravje, upanje in ponos.

## Young Neuroscientists Forum Ljubljana 2011 (YNFL11)

22. septembra 2011 bo Medicinska fakulteta v Ljubljani središče Evropske nevroznanstvene skupnosti. Odvijal se bo Forum mladih nevroznanstvenikov (YNFL11), ki bo gostil današnje in jutrišnje vodilne nevroznanstvenike.

To je izjemna priložnost za dodiplomske in podiplomske študente, ki želijo predstaviti svoje delo, dobiti dragocene povratne informacije, prisluhniti uglednim predavateljem,

proučiti priložnosti za nadaljnjo zaposlitev na področju nevroznanosti ter spoznati številne domače in tuje raziskovalce. YNFL11 bo potekal kot spremni dogodek Sinapsine nevroznanstvene konference 2011, edinega letošnjega nevroznanstvenega srečanja, ki ga podpira Zveza evropskih nevroznanstvenih društev (FENS).



Slika 1. Avtor D. Wedam.

Več informacij je na voljo na: <http://www.sinapsa.org/SiNC11/YNFL11>

Rok za oddajo povzetkov je 28. 3. 2011.

Imate vprašanje? Pišite nam na [ynfl@sinapsa.org](mailto:ynfl@sinapsa.org)



## Opustitev predihavanja kot temeljnega postopka oživljanja po zastoju srca zunaj bolnišnice ne poslabša izida oziroma ga celo izboljša

*Lancet, november 2010*

Priporočila za temeljne postopke oživljanja še vedno vključujejo tako izvajanje zunanje masaže srca kot predihavanja. V zadnjem desetletju pa so rezultati številnih temeljnih in kliničnih raziskav izpostavili vprašanje koristi predihavanja kot temeljnega ukrepa med oživljanjem odraslih bolnikov z zastojem srca. Avstrijski raziskovalci z Medicinske univerze na Dunaju so spoznanja iz teh raziskav povzeli s sistematičnim pregledom literature za obdobje od leta 1985 do avgusta 2010 in metaanalizama rezultatov izbranih randomiziranih in izbranih opazovalnih kohortnih raziskav. Ugotovitve so predstavili v novemberski številki revije *Lancet* (*Lancet*. 2010; 376: 1552–7).

Poizvedbe po elektronskih bibliografskih zbirkah so razkrile 3 randomizirane raziskave, v katerih so priče dogodka bolnika oživljale po navodilih iz klicnega centra bodisi samo z zunanjo masažo srca bodisi z zunanjo masažo srca in predihavanjem usta na usta,

ter 4 prospektivne in 3 retrospektivne kohortne raziskave, v katerih so primerjali izide pri bolnikih, ki so jih priče dogodka oživljale z ali brez predihavanja. Metaanaliza rezultatov randomiziranih raziskav je pokazala, da je bilo preživetje (v večini raziskav do odpusta iz bolnišnice) bolnikov, ki so jih oživljali samo z masažo srca, boljše kot preživetje bolnikov, ki so jih oživljali z masažo srca in predihavanjem (14 % proti 12 %) in da je bila razlika ob oceni razmerja tveganja za smrt 1,22 in njenemu 95 % razponu zaupanja 1,01–1,46 statistično pomenljiva. Absolutna razlika v preživetju je bila 2,4 odstotne točke, raziskovalci so izračunali, da bi 1 dodatno življenje rešili z opustitvijo predihavanja pri 41 bolnikih. Metaanaliza rezultatov opazovalnih raziskav pa je pokazala, da sta bila pristopa k oživljanju glede preživetja enakovredna, saj je bilo preživetje v obeh skupinah 8 %.

---

 105

## Četrtnina bolnikov z alergijo na cefalosporine preobčutljiva tudi na penicilinske in druge beta-laktamske antibiotike

*Journal of Allergy and Clinical Immunology, november 2010*

Približno četrtnina bolnikov z alergijo na cefalosporine ima prav tako pozitiven rezultat kožnega testa na druge peniciline in nekatere druge antibiotike, so v novemberski številki revije *Annals of Allergy and Clinical Immunology* (J Allergy Clin Immunol. 2010; 126: 994–9)

zapisali italijanski raziskovalci iz bolnišnice *Complesso Integrato Columbus* v Rimu. Ob nezogibni potrebi po zdravljenju z beta-laktamskim antibiotikom je zato po njihovem mnenju

pri bolnikih z alergijo na cefalosporine umestno kožno testiranje z izbranim antibiotikom.

Raziskovalci so opravili kožne teste in merjenje ravni specifičnih IgE protiteles za penicilinske antibiotike ter kožne teste za aztreonam, imipenem/cilastatin in meropenem pri 98 zaporedoma obravnavanih bolnikih, ki so utrpeli 106 takojšnjih reakcij (večinoma kot anafilaktični šok) na odmerek cefalosporina. Bolnike z negativnim kožnim testom so obremenili z odmerkom meropenema, imipenema/cilastatina, aztreonama in amoksicilina.

Pozitiven rezultat kožnega testa za peniciline so ugotovili pri 25 bolnikih (25,5%),

med katerimi je bil tudi 1 bolnik z reakcijo na vse preučevane antibiotike, in 1 bolnik z reakcijo na aztreonam, pri 1 dodatnem bolniku pa so ugotovili pozitiven rezultat kožnega testa na ceftazidim in aztreonam. Alergija na cefalosporin s stransko verigo, podobno tistim pri penicilinih, je za 3-krat povečala verjetnost navzkrižne reaktivnosti s penicilini. Obremenitev z nadomestnimi beta-laktamskimi antibiotiki so zlahka prenesli vsi bolniki, razen 1, pri katerem je prišlo do reakcije na imipenem/cilastatin.

## Celostna škoda zaradi zlorabe alkohola večja kot zaradi zlorabe heroina

*Lancet, november 2010*

Snovalci usmeritev na področju zdravja in drugih javnih služb potrebujejo zanesljivo oceno škode, ki jo družbi povzroča zloraba drog. Britanski Center za raziskave zločina in prava je zato finančno podprl raziskavo, v kateri je neodvisna skupina raziskovalcev z različnih področij ovrednotila družbeno škodo zaradi dovoljenih in prepovedanih drog s tehnologijo, ki so jo prej že uporabljali za vrednotenje zadev, v katerih se prepletajo številni, tudi nasprotujoči si dejavniki (npr. stališče do odlaganja jedrskih odpadkov). Medijsko zelo odmevni rezultati raziskave so bili objavljeni v novemberski številki revije *Lancet* (Lancet. 2010; 376: 1558–65).

Raziskovalci so med 1-dnevno interaktivno delavnico ovrednotili 20 drog: alkohol, heroin, krek kokain, metamfetamin, kokain, tobak, amfetamin, kanabis, gama-hidroksibutirat, benzodiazepine, ketamin, metadon, mefedron, butan, khat, anabolične steroide,

ekstazi, LSD, buprenorfin in psihoaktivne gobe. Škodo, ki jo povzročajo, so celostno ocenili glede na točkovanje po 16 merilih od katerih jih je bilo 9 povezanih s škodo za uživalca (z drogo povzročena ali povezana smrt ali okvara telesnega in duševnega zdravja, odvisnost, izguba družbene vloge in stikov, poškodba), 6 pa s škodo, povzročeno drugim (kriminal, škoda za okolje, ekonomska škoda, družbena škoda). Merila so utežili glede na njihov pomen, največji možen seštevek je bil 100 točk.

Rezultati so pokazali, da so za uživalca najbolj škodljivi krek kokain, heroin in metamfetamin z delnimi ocenami 37, 34 in 32 točk, največjo škodo drugim pa povzročajo alkohol, heroin in krek kokain z delno oceno 46, 21 in 17 točk. Celostna ocena škodljivosti pa je bila z 72 točkami največja pri alkoholu, sledila pa sta mu heroin s 55 točkami in krek kokain s 54 točkami.

# Transkateterska vsaditev aortne zaklopke pri ogroženih bolnikih izboljša delovanje levega prekata bolj kot kirurška zamenjava zaklopke

*Circulation, november 2010*

Bolniki z zožitvijo aortne zaklopke in zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata imajo ob konzervativnem zdravljenju slabo napoved, obenem pa je tudi kirurško zdravljenje povezano s pomembno večjo umrljivostjo in pogostnostjo zapletov. Mednarodna skupina raziskovalcev je zato pri teh bolnikih v prospektivni raziskavi preučila korist transkateterske vsaditve aortne zaklopke (angl. *transcatheter aortic valve implantation*, TAVI), ki se je v zadnjih letih uveljavila kot alternativa za bolnike, pri katerih bi bila kirurška zamenjava aortne zaklopke povezana z velikim ali nesprejemljivim tveganjem. Poročilo o rezultatih je bilo objavljeno v novembski številki revije *Circulation* (*Circulation* 2010; 122: 1928–36).

Raziskovalci so zbrali klinične podatke, vključno z izvidi ultrazvočne preiskave srca, pri 200 bolnikih, ki so jim opravili kirurško zamenjavo aortne zaklopke, in 83 bolnikih, ki so jim opravili TAVI. Vsi bolniki so imeli iztisni delež levega prekata manj kot 50 % (povprečno 34%) in površino ustja aortne zaklopke manj kot 1 cm<sup>2</sup>, ki je bila v skupini s TAVI v povprečju manjša kot v skupini s kirurško

zamenjavo zaklopke (0,64 cm<sup>2</sup> proti 0,72 cm<sup>2</sup>). Bolniki, ki so jim opravili TAVI, so bili tudi v povprečju starejši (81 let proti 70 let) in so imeli več pridruženih bolezni.

V 30 dneh po posegu je umrlo 19 % bolnikov, ki so jim opravili TAVI, in 12 % bolnikov, ki so jim opravili kirurško zamenjavo zaklopke. Razlika ni bila statistično pomenljiva. Delovanje levega prekata se je, kljub enakeму izhodišču, pri bolnikih, ki so jim opravili TAVI, popravilo bolj kot pri bolnikih, ki so jim opravili kirurško zamenjavo zaklopke. Po 1 letu sledenja se je iztisni delež levega prekata v skupini s TAVI povečal za povprečno 14 ± 15 odstotnih točk, v skupini s kirurško zamenjavo zaklopke pa za povprečno 7 ± 11 odstotnih točk glede na izhodiščno vrednost. Ob tem časovnem mejniku je imelo 58 % bolnikov, ki so jim opravili TAVI, in 20 % bolnikov, ki so jim opravili kirurško zamenjavo zaklopke, iztisni delež levega prekata več kot 50 %. Neodvisni napovedniki boljšega okrevanja levega prekata so bili manjša izhodiščna vrednost iztisnega deleža, ženski spol, odsotnost fibrilacije predvorov in večje povečanje površine ustja aortne zaklopke po posegu.

# Kontracepcija z injekcijami dolgodelujočega pripravka medroksiprogesteron acetata povezana z nekoliko večjo pojavnostjo zlomov

*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, november 2010*

Kontracepcija z mišičnimi injekcijami dolgodelujočega (depo) pripravka medroksiprogesteron acetata (MPA) vsake 3 mesece je raz-

meroma razširjena metoda kontracepcije pri najstnicah v Veliki Britaniji in ZDA, nekatere poročila pa nakazujejo, da ta hormonski

pripravek zavre pridobivanje kostne mase med odraščanjem in pospeši izgubo kosti v odrasli dobi. Izsledki, ki so jih v novemberški številki revije *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 4909–16) predstavili raziskovalci iz Univerzitetne bolnišnice v Baslu (Švica), potrjujejo, da je uporaba dolgodelujočega pripravka MPA povezana z nekoliko večjo pojavnostjo zlomov.

Raziskovalci so do teh ugotovitev prišli z raziskavo primerov s kontrolami, za katero so uporabili podatke iz podatkovne zbirke *United Kingdom General Practice Research Database*. V njej so prepoznali skupaj 17.527 žensk, ki so v starosti 20–44 let prvič utrpele zlom, in za vsako naključno izbrali 4 po starosti in času obravnave ustrezne kontrolne preiskovanke. Kontracepcijo z dolgodelujočim pripravkom MPA je uporabljalo 11 % oz. 8 % preiskovank.

Statistična primerjava je pokazala, da je bila verjetnost za zlom pri preiskovankah, ki so

jim tovrstno kontracepcijo predpisali 1–2-krat, 3–9-krat oz. 10 ali večkrat 1,18-krat, 1,36-krat oz. 1,54-krat večja kot pri preiskovankah, ki niso nikoli prejele dolgodelujočega pripravka MPA. Tveganje za zlom je bilo večje po dolgotrajnejši uporabi (več kot 2–3 leta), starost ob uporabi (manj kot 30 let oz. 30 let ali več) pa nanj ni imela vpliva. Med uporabo oralne kontracepcije s kombiniranim hormonskim pripravkom in tveganjem za zlome ni bilo statistične povezave. Raziskovalci so ob tem poudarili, da v analizi niso mogli izločiti zavajajočega vpliva nekaterih demografskih dejavnikov in značilnosti življenjskega sloga (uporabnice tovrstne kontracepcije po nekaterih poročilih dosežejo v povprečju nižjo stopnjo izobrazbe, vnašajo manj kalcija in prvič zanosijo mlajše, kar lahko vpliva na zdravje kosti), vendarle pa menijo, da rezultati utrpjujejo dosedanja spoznanja, da dolgotrajnejša uporaba dolgodelujočega pripravka MPA nekoliko poveča tveganje za zlom

## AHA 2010: depresija pri ženskah povezana z večjo pojavnostjo možganske kapi

*American Heart Association, november 2010*

Klinično očitna depresija je povezana z večjo pojavnostjo možganske kapi pri ženskah, je v predavanju v okviru enega od izborov za najboljši prispevek mladega raziskovalca na 83. znanstvenem zasedanju *American Heart Association* (AHA 2010), ki poteka od 13. do 17. novembra v Chicagu, povedal dr. An Pan s *Harvard School of Public Health* v Bostonu (ZDA). Dr. Pan in sodelavci so do te ugotovitve prišli z analizo podatkov za 62.035 zdravstvenih delavk, ki so jih v raziskavi *Nurses' Health Study* sledili v letih 1996–2006 in ob začetku sledenja, ko so bile stare 50–75 let, niso imele klinično očitnih bolezni srca, možganskega žilja ali raka. V 10 letih so zabeležili 1.096 primerov možganske kapi, od katerih

jih je bilo 617 ishemičnih, 122 hemoragičnih, 357 pa neopredeljenih.

Statistični izračun je pokazal, da so bile ženske z depresijo, opredeljeno kot zdravniškova diagnoza depresije ali prisotnost klinično pomembnih simptomov depresije (ocena po *Mental Health Index* MHI-5 – največ 52 točk), glede možganske kapi bolj ogrožene od ostalih, saj je bila le-ta pri njih za skoraj 50 % pogostejša (relativno tveganje 1,47; 95 % razpon zaupanja 1,26–1,70). Ogrožene so bile posebej tiste preiskovanke, pri katerih je depresijo ugotovil zdravnik, ne glede na zdravljenje s protidepresijskimi zdravili. Depresija je bila tesno povezana s pojavnostjo ishemične kapi, majhno število primerov hemoragične kapi

pa ni omogočalo zanesljivega statističnega vrednotenja povezave te vrste kapi z depresijo. Zdravljenje s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina je bilo povezano z večjo ogroženostjo (1,43; 1,08–1,89) ne glede na oceno po MHI-5, ogroženost je močno povečal tudi pojav depresije med sledenjem (1,57; 1,29–1,93). Ti dve povezavi po mnenju

dr. Pana vzbujata skrb in bi ju bilo umestno dodatno raziskati. Statistična analiza je tudi razkrila obratno sorazmerje med oceno po MHI-5 in pojavnostjo možganske kapi, ki je imelo statističen pomen že pri vrednostih, ki še ne pomenijo klinično pomembne teže depresije.

## **AHA 2010: nadzor na daljavo pri bolnikih s srčnim popuščanjem ni zmanjšal umrljivosti in pogostnosti ponovnega sprejema v bolnišnico**

*American Heart Association, november 2010*

Zmanjšanje pogostnosti ponovnega sprejema v bolnišnico je v vseh zdravstvenih sistemih eden ključnih ukrepov za omejevanje porabe zdravstvenih virov, prav bolniki s srčnim popuščanjem pa so eni tistih, ki so po odpustu najpogosteje ponovno sprejeti v bolnišnico. V zadnjih letih se je kot obetaven pristop k vodenju teh bolnikov uveljavil nadzor na daljavo, ki naj bi zdravnikom omogočal uvažanje ukrepov še pred pojavom klinično očitnega poslabšanja. Izsledki raziskave *Telemonitoring to Improve Heart Failure Outcomes* (Tele-HF), ki jih je s predavanjem na 83. znanstvenem zasedanju *American Heart Association* (AHA 2010), ki je potekalo od 13. do 17. novembra v Chicagu, predstavila dr. Sarwat I. Chaudhry z Univerze Yale (New Haven, ZDA), teh obetov niso potrdili. Kot je na kongresu povedala dr. Chaudhryjeva, zapisano pa je tudi v poročilu, hkrati objavljenem v spletni izdaji revije *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med 2010; 363: 2301–9), nadzor na daljavo pri bolnikih, ki so bili nedavno sprejeti v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja, ni izboljšal izidov.

Največja tovrstna raziskava doslej je v 33 središčih v ZDA zajela 1.653 bolnikov, ki so bili do 30 dni poprej sprejeti v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja. Dr. Chaudhryjeva je poudarila, da je bila raziskava vpeta v vsak-

danjo prakso obravnave teh bolnikov in da so bile odločitve glede izbire bolnikov ter ukrepanja glede na podatke iz nadzora na daljavo prepuščene zdravnikom v posameznem središču. Bolnike, od katerih jih je bila polovica starejša od 61 let, skoraj 60% pa jih je imelo iztisni delež levega prekata manj kot 40%, so po naključnostnem izboru razporedili bodisi za obravnavo s sistemom nadzora na daljavo bodisi za običajno obravnavo (kontrolna skupina). Bolnikom iz skupine z nadzorom na daljavo je bil 6 mesecev na voljo brezplačen telefonski odzivnik, preko katerega so lahko vsak dan odgovorili na vprašanja o splošnem zdravstvenem stanju, simptomih srčnega popuščanja in telesni teži, vsakih 30 dni pa opravili tudi presejanje za depresijo. Zdravniki so pregledali zbrane podatke vsak delovni dan in so se glede na v protokolu raziskave opredeljena merila odločali za posamezne ukrepe. Bolnike so aktivno spodbujali k sodelovanju.

Med skupinama ni bilo statistično pomenljivih razlik v izhodiščnih demografskih in kliničnih značilnostih, pa tudi ne razlik v kliničnih izidih. Skupna pogostnost smrti in ponovnega sprejema v bolnišnico, kar sta bila glavna opazovana dogodka, je bila v 6 mesecih sledenja 52,3% v skupini z nadzorom na daljavo in 51,5% v kontrolni skupini; razlika 0,8 odstotne točke ob 95% razponu zaupanja



od -4,0 do 5,6 odstotnih točk ni bila statistično pomenljiva. Med skupinama tudi ni bilo razlike v umrljivosti (11,1 % proti 11,4%), pogostosti ponovnega sprejema v bolnišnico zaradi katerega koli vzroka (49,3 % proti 47,4 %) in pogostosti sprejema v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja (27,5 % proti 27,0 %). Krivulji pojavnosti opazovanih dogodkov v času sta se skoraj povsem prekrivali, analize po posameznih v protokolu raziskave opredeljenih podskupinah niso razkrile odstopanj od opisanih ugotovitev.

Vsaj 1 klic na odzivnik je opravilo 86 % bolnikov, vsaj 3 klice tedensko je v 1. tednu sledenja opravilo 90 % bolnikov, v 26. tednu sledenja pa 55 % bolnikov. Taka stopnja zavzetosti bi po mnenju dr. Chaudhryjeve lahko vplivala na rezultat, vendar je treba tovrstne pristope k zdravljenju po njenem prepričanju neodvisno presojati v okoliščinah, v katerih so uporabljeni. Pristop, kot so ga uporabili v tej raziskavi, ni imel učinka na izide.

## Pripravek ameriškega slamnika ni ublažil ali skrajšal prehlada

*Annals of Internal Medicine, december 2010*

110

Pripravek ameriškega slamnika (lat. *Echinacea purpurea*) mnogi uporabljajo za zdravljenje prehlada. V 90. letih prejšnjega stoletja so proizvajalci teh pripravkov podprli številne klinične raziskave, nekatere tudi z naključnostno razporeditvijo bolnikov, ki so večinoma pokazale vsaj nagnjenje k večji koristi pripravka ameriškega slamnika v primerjavi s placebom, vendar je dokončna presoja učinkovitosti zaradi razmeroma slabe metodološke kakovosti raziskav in morebitne pristranskosti še vedno težavna. Ameriški in avstralski raziskovalci so morebitno korist tega pripravka pri bolnikih s prehladom zato ovrednotili v randomizirani in s placebom kontrolirani raziskavi, v kateri je 719 bolnikov s prehladom 4 dni tako zaslepljeno kot nezaslepljeno prejemale pripravke ameriškega slamnika.

Bolnike, stare 12–80 let (povprečno 33,7 let), so po naključnostnem izboru razporedili v 4 skupine: skupino, ki ni prejela nobenih zdravil, skupini, ki sta zaslepljeno prejemale pripravek ameriškega slamnika oz. placebo, in skupino, ki je prejela pripravek ameriškega slamnika nezaslepljeno. Bolniki so pripravek ameriškega slamnika jemali v tabletah in so prejeli prvi dan odmerek, ki

je ustrezal 10,2 g, v naslednjih dneh pa odmerek, ki je ustrezal 5,1 g posušene korenine. Raziskavo je po protokolu zaključilo 713 od 719 bolnikov.

Površina pod krivuljo celostne samoocene teže simptomov po vprašalniku *Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey* je bila 236 oz. 258 v skupinah, ki sta prejemale pripravek ameriškega slamnika zaslepljeno oz. nezaslepljeno, 264 v skupini, ki je prejela placebo in 286 v skupini, ki ni prejela nobenega zdravila. Razlika med skupinami ni bila statistično pomenljiva, pripravek ameriškega slamnika tudi ni statistično pomenljivo skrajšal trajanja bolezni (povprečno 6,34–7,03 dni) ali vplival na število nevtrofilcev in koncentracijo interlevkina-8 v nosnem izpirku.

Raziskovalci so poudarili, da je velika spremenljivost v poteku bolezni pri posameznih bolnikih omejila statistično moč za prikaz majhnih razlik med skupinami. Rezultati raziskave – poročilo je bilo objavljeno v decemberski številki revije *Annals of Internal Medicine* (Ann Intern Med 2010; 153: 769–77) – zato najbrž ne bodo spremenili smeri razprav o učinkovitosti pripravka ameriškega slamnika pri prehladu.

## Koncentracija vitamina D v popkovnični krvi obratno sorazmerna s pojavnostjo okužb dihal pri novorojenčkih

*Pediatrics, januar 2011*

Dosedanje raziskave so pokazale, da je večji vnos 25-hidroksi vitamina D (25[OH]D) med nosečnostjo povezan z manjšo razširjenostjo piskanja pri otroku. Novozelandska raziskovalna skupina *New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study Group* je zato v kohortni raziskavi preučila hipotezo, da je raven 25[OH]D v popkovnični krvi obratno sorazmerna s tveganjem za pojav okužb dihal, piskanja in astme v zgodnjem otroštvu. Poročilo o rezultatih je objavila v elektronski izdaji januarске številke revije *Pediatrics* (*Pediatrics* 2011; 127: e180–187).

Raziskovalci so opravili preiskave popkovnične krvi 922 novorojenčkov, rojenih v več središčih na Novi Zelandiji, in v pogovorih s starši zbrali podatke o okužbah dihal v prvih 3 mesecih ter o piskanju v prvih 15 mesecih življenja. Pojav astme je bil opredeljen kot zdravnikova diagnoza do 5. leta starosti oz. uporaba zdravila v inhalaciji ali pojav piskanja po 4. letu starosti. Vseh 5 let so sledili 89% otrok.

Srednja vrednost koncentracije 25[OH]D v popkovnični krvi je bila 44 nmol/l (razpon

med skrajnima četrtinama 29–78 nmol/l). Statistična analiza, v kateri so upoštevali letni čas rojstva in druge zavajajoče dejavnike, je pokazala, da je bila koncentracija 25[OH]D obratno sorazmerna s pojavnostjo okužb dihal. Le-te so bile v prvih 3 mesecih življenja pri otrocih s koncentracijo 25[OH]D manj kot 25 nmol/l 2,16-krat pogostejše (95% razpon zaupanja 1,35–3,46) kot pri otrocih s koncentracijo 25[OH]D več kot 75 nmol/l. Koncentracija 25[OH]D v popkovnični krvi je bila ob vseh časovnih mejnikih obratno sorazmerna s pojavnostjo piskanja, s pojavnostjo astme do 5. leta starosti pa ni bila statistično povezana.

Raziskovalci so mnenja, da bi utegnile protimikrobne lastnosti vitamina D prispevati k zmanjšanju pojavnost poslabšanja astme in izboljšati nadzor astme pri majhnih otrocih. Predstavljeni rezultati zato po njihovem prepričanju postavljajo temelj za randomizirano kontrolirano raziskavo nadomeščanja vitamina D med nosečnostjo in v zgodnjem otroštvu, ki bi natančneje opredelila povezoavo med vitaminom D in zdravjem dihal pri otrocih.

## Redno jemanje večvitaminskih pripravkov ne ščiti pred pojavom sladkorne bolezni

*Diabetes Care, januar 2011*

Večvitaminski pripravki so, zaradi svoje cenečnosti, široke dostopnosti in trženja proizvajalcev, ki jih predstavljajo kot možnost preprečevanja kroničnih nenalezljivih bolezni, eni najpogostejše uporabljanih prehranskih dodatkov. Skupina raziskovalcev iz več središč

v ZDA je povezoavo med uporabo tovrstnih pripravkov ter pripravkov posameznih mikrohranil in pojavom sladkorne bolezni pri starejših odraslih ovrednotila z analizo podatkov, zbranih v veliki prospektivni kohortni raziskavi *Diet and Health Study*. Raziskava je v letih

1995–1996 zajela več kot 500.000 preiskovancev iz 6 ameriških zveznih držav, njen cilj pa je bil dolgoročno spremljati povezavo med prehrano in rakom. Vsi preiskovanci so ob vstopu v raziskavo odgovorili na izčrpen vprašalnik s 124 vprašanji o prehrani, kasneje pa so jih sledili z dodatnimi vprašalniki in poizvedbami po ustreznih podatkovnih zbirkah.

V analizo, je zapisano v poročilu v januarški številki revije *Diabetes Care* (Diabetes Care 2011; 34: 108–14), so raziskovalci vključili podatke za 232.007 preiskovancev (135.423 moških in 96.584 žensk), za katere so bili na voljo popolni podatki. Uporabo večvitaminskih pripravkov je potrdilo 53,6 % moških in 64,5 % žensk, od katerih jih je nekaj več kot tri četrtine te pripravke jemalo vsak dan.

Sladkorno bolezen so po letu 2000 po lastni navedbi ugotovili pri 14.130 preiskovancih.

Uporaba večvitaminskih pripravkov ni bila povezana s tveganjem za pojav sladkorne bolezni, saj je bilo le-to pri preiskovancih, ki so jemali tovrstni pripravek 1–3-krat tedensko (razmerje obetov 0,97; 95 % razpon zaupanja 0,88–1,06), 4–6-krat tedensko (0,92; 0,84–1,00) oz. 7-krat ali več tedensko (1,02; 0,98–1,06) statistično enako kot pri preiskovancih, ki niso nikoli jemali tovrstnih pripravkov. Statistična analiza pa je razkrila, da je bilo tveganje za pojav sladkorne bolezni pri preiskovancih, ki so dnevno jemali samo pripravek vitamina C (0,91; 0,86–0,97) oz. samo pripravek kalcija (0,85; 0,80–0,90), pomenljivo manjše kot pri preiskovancih, ki niso nikoli jemali teh pripravkov. To ugotovitev bi bilo po mnenju raziskovalcev umestno ovrednotiti v dodatnih raziskavah. Jemanje pripravkov vitamina E, cinka ali selena pa ni vplivalo na tveganje za sladkorno bolezen.

## Zdravljenje z acetilsalicilno kislino dolgoročno zmanjša umrljivost zaradi najpogostejših vrsta raka

*Lancet, januar 2011*

Nekatere raziskave so pokazale, da dolgotrajno jemanje acetilsalicilne kisline zmanjša pojavnost raka debelega črevesa in danke, dokazi o zaščitnem učinku tega zdravila na pojavnost drugih vrst raka pa so bili doslej pomanjkljivi. Raziskovalci iz več središč v Veliki Britaniji so zato povezavo med zdravljenjem z acetilsalicilno kislino in umrljivostjo zaradi raka ovrednotili z analizo podatkov za posamezne bolnike v randomiziranih raziskavah, ki so primerjale učinkovitost vsaj 4-letnega zdravljenja s tem zdravilom in kontrolnim zdravljenjem v primarnem ali sekundarnem preprečevanju srčnožilnih dogodkov. Rezultati, ki so že ob objavi v spletni izdaji vzbudili veliko pozornosti, so bili objavljeni v prvi

januarski tiskani izdaji revije *Lancet* (*Lancet*. 2011; 377: 31–41).

V raziskave je bilo skupaj zajetih 25.570 preiskovancev, od katerih jih je med sledenjem zaradi raka umrlo 674. Analiza združenih rezultatov vseh 8 raziskav je pokazala, da je bilo zdravljenje z acetilsalicilno kislino povezano s pomenljivo manjšim tveganjem za smrt zaradi raka (razmerje obetov 0,79; 95 % razpon zaupanja 0,68–0,92). Analiza podatkov za posamezne bolnike, ki so bili na voljo za 7 raziskav, je to ugotovitev potrdila za zdravljenje, ki je trajalo vsaj 5 let (razmerje tveganj za smrt 0,66; 95 % razpon zaupanja 0,50–0,87). Tveganje za smrt zaradi raka v 20 letih sledenja, ki so ga ocenili z analizo

podatkov za 12.569 preiskovancev iz 3 raziskav, je bilo pri preiskovancih, ki so prejemale acetilsalicilno kislino, manjše tako za vse vrste raka čvrstih organov (0,80; 0,72–0,88) kot za raka prebavil (0,65; 0,54–0,78). Koristen učinek je bil večji ob dolgotrajnejšem zdravljenju (vsaj 7,5 let), zmanjšanje umrljivosti zaradi raka požiralnika, trebušne slinavke, možganov in pljuč je postalo očitno po 5 letih zdravlje-

nja, zaradi raka želodca, debelega črevesa ali danke in prostate pa kasneje. Korist acetilsalicilne kisline je bila pri raku pljuč in požiralnika omejena na adenokarcinom. Odmerek acetilsalicilne kisline (75 mg ali več), spol in kajenje na zaščitni učinek niso imeli vpliva, s tovrstnim preprečevalnim zdravljenjem pa so najbolj pridobili starejši od 65 let.

## Novi dokazi o pomenu kolonoskopije za zmanjšanje pojavnosti raka debelega črevesa ali danke

*Annals of Internal Medicine, januar 2011*

Kolonoskopija z odstranitvijo morebitnih polipov lahko močno zmanjša pojavnost raka debelega črevesa in danke, so v januarški številki revije *Annals of Internal Medicine* (Ann Intern Med 2011; 154: 22–30) poročali raziskovalci iz univerzitetnih bolnišnic v Heidelbergu in Mannheimu (Nemčija). Raziskovalci so v populacijski raziskavi primerov s kontrolami, v katero so zajeli preiskovance iz pokrajine v jugozahodni Nemčiji, ovrednotili povezavo med poprejšnjo kolonoskopijo in tveganjem za pojav te vrste raka.

Raziskovalci so zbrali podatke o 1.688 bolnikih z rakom debelega črevesa ali danke, obravnavanih v 22 bolnišnicah v pokrajini Rhein-Neckar v obdobju od januarja 2003 do decembra 2007, in zanje iz registra prebivalstva izbrali 1.932 preiskovancev, ki so se z nji ujeli po starosti, spolu in kraju bivanja. Za vse preiskovance so zbrali izčrpne demografske in klinične podatke, vključno z izvidom morebitne kolonoskopije, ter v statistični analizi izločili vpliv demografskih značilno-

sti, kajenja, indeksa telesne mase ter uporabe nesteroidnih protivnetnih zdravil in hormonskih nadomestnih pripravkov.

Izračun je pokazal, da je bila kolonoskopija v obdobju do 10 let pred presečnim časovnim mejnikom povezana s 77 % manjšo verjetnostjo za pojav raka debelega črevesa in danke (razmerje obetov 0,23; 95 % razpon zaupanja 0,19–0,27). Kolonoskopija je zmanjšala verjetnost za pojav raka tako desnega odseka (0,44; 0,35–0,55) kot levega odseka debelega črevesa (0,16; 0,12–0,20) v vseh starostnih skupinah in za vse stadije raka z edino izjemo raka desnega odseka črevesa v starostni skupini 50–59 let. Rezultati so po pričanju raziskovalcev skladni z dosedanjimi ugotovitvami, da kolonoskopija z odstranitvijo morebitnih polipov zmanjša pojavnost raka debelega črevesa in danke, opozorili pa so, da je šlo v tem primeru za opazovalno raziskavo, v kateri niso mogli povsem izločiti vpliva zavajajočih dejavnikov in pristranskosti pri izbiri bolnikov.



## Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti od 1. oktobra do 31. decembra 2010

### Diplomanti medicine

Valentina Černetič	04. 10. 2010	Jernej Hren	22. 11. 2010
Barbara Rožej	04. 10. 2010	Nina Fokter	24. 11. 2010
Lea Regoršek	06. 10. 2010	Nina Albreht	25. 11. 2010
Jasna Rodman	08. 10. 2010	Jana Debeljak	29. 11. 2010
Rok Berlot	08. 10. 2010	Metka Luznar	29. 11. 2010
Vida Vrečar	08. 10. 2010	Darjan Kos	30. 11. 2010
Nuša Kojič	08. 10. 2010	Špela Albreht	30. 11. 2010
Polona Savič	11. 10. 2010	Ana Stenko	01. 12. 2010
Petra Adamič	13. 10. 2010	Jasmina Škrobar	02. 12. 2010
Sara Habjan	13. 10. 2010	Nadja Khalil	06. 12. 2010
Nina Hojs	13. 10. 2010	Jernej Novak	06. 12. 2010
Nina Vujasinović	14. 10. 2010	Sara Onuk	07. 12. 2010
Matic Kranjc	20. 10. 2010	Ida Brždan	07. 12. 2010
Matija Švagan	21. 10. 2010	Brigita Jazbar	07. 12. 2010
Tina Lozej	22. 10. 2010	Rudolf Zupan	09. 12. 2010
Barbara Robnik	25. 10. 2010	Borut Žgavc	10. 12. 2010
Maja Arzenšek	26. 10. 2010	Vesna Amon	13. 12. 2010
Urška Ferik	26. 10. 2010	Tamara Tovornik	13. 12. 2010
Jezerka Ajdič	28. 10. 2010	Tanja Armič	15. 12. 2010
Sašo Pjevič	29. 10. 2010	Anja Žonta	16. 12. 2010
Marko Rebernik	29. 10. 2010	Aljoša Škapin	17. 12. 2010
Andrej Cokan	05. 11. 2010	Grega Vlačič	17. 12. 2010
Mihela Petovar	08. 11. 2010	Marjeta Doles	17. 12. 2010
Ana Bravc	09. 11. 2010	Andreja Vendramin	20. 12. 2010
Mirjana Krepek	12. 11. 2010	Tina Krokerter Kogoj	21. 12. 2010
Mija Ivanič	16. 11. 2010	Jure Klanjšček	23. 12. 2010
Vane Savinek	16. 11. 2010	Gaja Leban	24. 12. 2010
Primož Horvat	22. 11. 2010		

### Diplomanti dentalne medicine

Monika Vodopivec	01. 10. 2010	Živa Tatalovič	30. 11. 2010
Tone Blažič	05. 10. 2010	Jernej Juvan	02. 12. 2010
Mojca Koselj	11. 10. 2010	Damjan Bider	03. 12. 2010
Teja Marinko	12. 10. 2010	Maša Farkas	07. 12. 2010
Andrej Sabo	22. 10. 2010	Anja Siegl	08. 12. 2010
Denis Džanković	27. 10. 2010	Jera Hribernik	10. 12. 2010
Mojca Kolenc	05. 11. 2010	Manca Kavalar	14. 12. 2010
Klemen Košir	09. 11. 2010	Ines Štokelj	22. 12. 2010
Polonca Legan	16. 11. 2010	Blaž Tesovnik	23. 12. 2010
Eva Roženičnik	23. 11. 2010	Vesna Vukobrat	28. 12. 2010

# Navodila sodelavcem Medicinskih razgledov

Uredništvo sprejema v obdelavo samo članke, ki še niso bili in ne bodo objavljeni drugje. Dele članka, ki so povzeti po drugi literaturi (predvsem slike in tabele) mora spremljati dovoljenje avtorja in založnika prispevka za reprodukcijo.

Navodila so v skladu z *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*. Popolna navodila so objavljena na spletnem naslovu: <http://www.icmje.org/>.

## AVTORSTVO

Avtorji morajo izpolnjevati pogoje za avtorstvo. Prispevati morajo k zasnovi in oblikovanju oziroma analizi in interpretaciji podatkov, članek morajo intelektualno zasnovati oziroma ga kritično pregledati, strinjati se morajo s končno verzijo članka. Samo zbiranje podatkov ne zadostuje za avtorstvo.

Prispevku priložite izjavo o avtorstvu in avtorskih pravicah, ki je objavljena na spletni strani revije <http://www.medrazgl.si>. Izjavo morajo lastnoročno podpisati vsi avtorji. Dokler izjave ne prejmemo, prispevka ne bomo uvrstili v uredniški postopek. V sprememnem pismu naj bo naveden odgovorni avtor (s polnim naslovom, telefonsko številko in elektronskim naslovom), ki bo skrbel za komunikacijo z uredništvom in ostalimi avtorji. Kakršnekoli spremembe v avtorstvu članka (po oddaji članka v uredništvo) morajo s podpisom potrditi vsi avtorji prvotno oddanega članka.

## ETIČNA NAČELA

Pri prispevkih, ki obravnavajo raziskave na ljudeh, mora biti iz besedila razvidno, da so bile raziskave opravljene v skladu z načeli Helsinško-tokijske deklaracije. Pri prispevkih, ki obravnavajo poskuse na živalih, mora biti iz besedila razvidno, da so bili opravljeni v skladu z etičnimi načeli.

## TIPKOPIS

Prispevke pošljite na naslov uredništva: Medicinski razgledi, Korytkova 2, 1000 Ljubljana. Pošljite natisnjeno verzijo prispevka, datoteko prispevka na zgoščenki in originalne sli-

ke. Tipkopis naj bo natisnjen na belem pisarniškem papirju (pisava Times New Roman, velikost črk 12 pt, razmik med vrsticami 1,5, širina robov najmanj 25 mm), obsega naj največ 30 strani. Zgoščenka naj bo označena s priimkom prvega avtorja in imenom prispevka. Prispevke lahko pošljete tudi po elektronski pošti na naslov [info@medrazgl.si](mailto:info@medrazgl.si).

**Naslovna stran** naj obsega naslov članka v slovenskem in angleškem jeziku. Naslov naj bo kratek in natančen, opisen in ne trdilen (povedi v naslovih niso dopustne). Navedena naj bodo imena piscev z natančnimi akademskimi in strokovnimi naslovi ter popoln naslov ustanove, inštituta ali klinike, kjer je delo nastalo. Avtorji, ki so v objavo poslano raziskovalno delo opravili s pomočjo določenega podjetja, naj le-to tu navedejo.

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

**Struktura članka.** Raziskovalni članki naj bodo členjeni na naslednja poglavja: izhodišča, metode, rezultati, razpravljanje in zaključki. Pregledni članki in primeri iz klinične prakse so lahko zasnovani drugače, vendar naj bo razdelitev na poglavja in podpoglavja jasno razvidna.

**Tabele** naj bodo vstavljene v besedilo članka na mestu, kamor sodijo. Ločeno jih oštevilčite po vrstnem redu, vsaka tabela mora biti navedena v besedilu. Pod tabelo sodi besedilo, ki naj vsebuje kratek naslov, v njem naj bodo pojasnjene tudi vse kratice, okrajšave in nestandardne enote, ki se pojavljajo v tabeli.

**Slike** morajo biti profesionalno izdelane ali fotografirane. Če so slike priložene v digitalni obliki, naj bodo zadostne kakovosti za tisk. Fotografije iz radioloških posnetkov in diapozitivov naj priskrbi avtor sam. Oddajte originalne slik oziroma fotografije, slik ne skenirajte sami. Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomanjšani sliki. Fotografijam, na katerih se lahko prepozna identiteta bolnika, priložite pisno dovoljenje bolnika.

Na zadnji strani slike naj bo napisana zaporedna številka slike, ime prvega avtorja in naslov članka, v dvomljivih primerih naj bo označeno, kaj je na sliki zgoraj oziroma spodaj. Slike v digitalni obliki naj imajo zaporedno številko slike ter ime prvega avtorja.

Vsaka slika mora biti navedena v besedilu. Besedilo k sliki naj se nahaja v članku na mestu, kjer naj bi slika bila. Vsebuje naj zaporedno številko slike, naslov slike in potrebno razlago vsebine. Slika mora biti razumljiva, tudi brez branja ostalega besedila. Pojasniti morate vse okrajšave s slike.

**Merske enote** naj bodo v skladu z mednarodnim sistemom enot (SI).

**Kratic in okrajšav** naj v besedilu ne bo preveč, saj se lahko izgubi preglednost nad njimi. Izjema so mednarodno veljavne oznake merskih enot in splošno uveljavljene okrajšave (npr. DNA, EKG ipd.). V naslovih in izvlečku naj ne bo kratic. Na mestu, kjer se kratica prvič pojavi v besedilu, naj bo le-ta polno izpisana, kratica pa naj bo napisana v oklepaju.

**Literatura.** Vsako navajanje trditev ali dognanj drugih morate podpreti z referenco. Reference naj bodo v besedilu navedene po vrstnem redu, tako kot se pojavljajo. Referenca naj bo navedena na koncu citirane trditve. Reference v besedilu, slikah in tabelah navedite ležeče v oklepaju z arabskimi številkami. Reference, ki se pojavljajo samo v tabelah ali slikah, naj bodo oštevilčene tako, kot se bodo pojavile v besedilu. Osebni dogovori (lahko je navedeno v besedilu) naj ne bodo navedeni kot reference. Seznam citirane literature naj bo na koncu prispevka. Literaturo citirajte po navodilih, ki so v skladu s tistimi, ki jih uporablja ameriška *National Library of Medi-*

*cine* v *Index Medicus* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=citmed>). Imena revij krajšajte tako, kot določa *Index Medicus* (popoln seznam je objavljen na spletnem naslovu <http://www.nlm.nih.gov/>).

V citatu navedite vse avtorje. V primeru, da so avtorji več kot trije, navedite le prve tri in pripišite »et al«. Isto velja za navajanje urednikov knjig.

Primeri:

• **članek v reviji:**

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

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

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

• **članek v reviji, kjer je avtor organizacija:**

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

• **volumen s suplementom:**

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

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

• **številka s suplementom:**

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

• **posamezni deli članka (izvlečki, pisma uredništvu ipd.):**

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

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



- **knjiga:**

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

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

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

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

- **poglavje v knjigi:**

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

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

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

- **poročila s kongresov:**

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

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

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

- **doktorska in magistrska dela, raziskovalne naloge:**

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

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

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

- **pravne listine in zakoni:**

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

- **internetna stran:**

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

- **članek na internetu:**

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. Infect Control Hosp Epidemiol [internet]. 2006 [citirano 2007 Jan 5]; 27 (1): 34–7. Dosegljivo na: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

- **knjiga na internetu:**

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

- **podatkovna baza na internetu:**

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

- **članek na CD-ju, DVD-ju ipd.:**

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

- **knjiga na CD-ju, DVD-ju ipd.:**

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

- **računalniški program na CD-ju, DVD-ju ipd.:**

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

- **neobjavljeni prispevek:**

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

## **UREDNIŠKO DELO**

Uredništvo vsak prispeli članek pregleda. Nato vsebino prispevka oceni strokovni recenzent, ki avtorjem ni znan, prav tako strokovni recenzent ni seznanjen z identiteto avtorjev. Članek da uredništvo v pregled tudi lektorju za slovenski jezik, izvleček v angleškem jeziku pa lektorju za angleški jezik. Avtor na koncu dobi vpogled prve krtačne odtise, vendar na tej stopnji upoštevamo samo popravke tiskarskih napak. Krtačne odtise morate vrniti v treh dneh, sicer menimo, da se s popravki strinjate.

## Medicinski razgledi

Medicinski pregledni, strokovni in raziskovalni članki

### Glavni urednik

Klemen Žiberna

### Odgovorna urednica

Petra Bavčar

### Tehnični uredniki

Bogdan Vidmar, Nena Golob

### Uredniški odbor

Ana Dovč, Nina Hojs, Saša Ilovar, Kaja Jamšek, Grega Kragelj, Sara Mugerli, Maša Prelec, Nina Rink, Tomaž Rus, Katja Stopar, Ana Šubic, Orjana Velikonja, Manca Velkavrh

### Lektorji

Katarina Grabnar, Matej Klemen, Mateja Hočevar Gregorič

### Lektor za angleški jezik

Ksenija Davidovič

### Naslov uredništva

Medicinski razgledi  
Korytkova 2, 1000 Ljubljana  
Tel., faks: (01) 52 42 356  
<http://www.medrazgl.si>  
E-pošta: [info@medrazgl.si](mailto:info@medrazgl.si)

**POR: 02014-0050652588**

### To revijo indeksirajo in/ali abstrahirajo

Biological Abstracts  
Biomedicina Slovenica  
Bowker International  
Chemical Abstract  
Nutritional Abstracts

### Številko so sofinancirali

Javna agencija za knjigo  
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani  
Študentska organizacija Univerze v Ljubljani

### Prelom

SYNCOMP d. o. o.

### Tisk

Tiskarna Pleško d. o. o., Rožna dolina  
cesta IV/32-34, 1000 Ljubljana

### Fotografija na naslovnici

Robert Ahlin

---

Medicinski razgledi izhajajo štirikrat letno v 2100 izvodih. Cena izvoda je 6 €, za ustanove 10 €, za študente 4 €.

### Copyright © Medicinski razgledi 2011

Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celote te publikacije s katerim koli sredstvom brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.

## Medicinski razgledi

Medical Review, Professional and Research Articles

### Editor-in-Chief

Klemen Žiberna

### Editor

Petra Bavčar

### Production Editors

Bogdan Vidmar, Nena Golob

### Editorial Board

Ana Dovč, Nina Hojs, Saša Ilovar, Kaja Jamšek, Grega Kragelj, Sara Mugerli, Maša Prelec, Nina Rink, Tomaž Rus, Katja Stopar, Ana Šubic, Orjana Velikonja, Manca Velkavrh

### Readers for Slovenian

Katarina Grabnar, Matej Klemen, Mateja Hočevar Gregorič

### Reader for English

Ksenija Davidovič

### Address

Medicinski razgledi  
Korytkova 2, 1000 Ljubljana  
Tel., fax: (01) 52 42 356  
<http://www.medrazgl.si>  
E-pošta: [info@medrazgl.si](mailto:info@medrazgl.si)

**POR: 02014-0050652588**

### The Journal is Abstracted/Indexed by

Biological Abstracts  
Biomedicina Slovenica  
Bowker International  
Chemical Abstract  
Nutritional Abstracts

### The Issue is Subsidised by

Slovenian Book Agency  
Faculty of Medicine, University of Ljubljana  
Student Organization, University of Ljubljana

### D. T. P.

SYNCOMP d. o. o.

### Printed by

Tiskarna Pleško d. o. o., Rožna dolina  
cesta IV / 32-34, 1000 Ljubljana

### Front Cover

Robert Ahlin

---

Medicinski razgledi issues four times a year. Printed in 2100 copies. The students price is 4 €, regular price for non-students 6 €, institutions 10 €.

### Copyright © Medicinski razgledi 2011

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

	Editorial ◀	1
	Issues with Early Detection and Treatment of Impacted Canines – Jasna Cotič, Maja Ovsenik ◀	3
	American Trypanosomiasis – Chagas Disease – Tina Bizjak, Rajko Salefingler ◀	9
Amphetamine and Methamphetamine: Mechanism of Action, Effects, Poisoning and Diagnostics – Jaka Ostrovršnik, Anina Cvirn, Lucija Peterlin Mašič		17
	Liver Injuries – Anja Kokalj, Zdravko Štor ◀	33
	Cytology and Biopsy Techniques and Colposcopy in Gynecology – Špela Smrkolj ◀	45
	Treatment of Heart Failure with Cardiac Resynchronization Therapy – Marta Cvijić, David Žižek, Igor Zupan	55
	Elevated Resting Heart Rate: a Risk Factor for Cardiovascular Events – Andraž Cerar, Matjaž Bunc ◀	63
	Multiple Keratoacanthomas – Vesna Vidmar, Tijana Orešič Barac, Jovan Miljković ◀	71
	45-Year-Old Female with Bilateral Spontaneous Internal Carotid Artery Dissection – Jana Kenda, Marjan Zaletel ◀	79
Choanal Atresia – Case Report – Marta Žnidaršič, Nina Rink, Štefan Grosek, Ana Ilijaš, Irena Bohorč Gazvoda, Klemen Jenko ◀		87
	Post-authorization Safety and Efficacy Study of Olanzapine (Zolrix®) in the Treatment of Schizophrenia and Bipolar Mania – Jurij Bon, Breda Barbič - Žagar, Matevž Bevec	97
	Reports ◀	101
	News ◀	105
	List of graduated students ◀	115