

medicinski razgledi

Med Razgl | Letnik 52 | Supplement 1

16. Schrottovi dnevi

Strani 1–177

1 ▸ Zakonske in etične norme pri zamenjavi osebnega zdravnika pri nasilnem bolniku – Jože Balažic

5 ▸ Zdravljenje kronične bolezni ven in vpliv na kakovost življenja – Igor Bartenjev

9 ▸ Pomen cepljenja pri preprečevanju invazivnih pnevmokoknih okužb in odpornosti na antibiotike – Bojana Beović

15 ▸ Posredovanje zdravstvenih osebnih podatkov specialistom medicine dela, prometa in športa, imenovanim zdravnikom in delodajalcem – Urban Brulc

23 ▸ Sladkorna bolezen in trigliceridi – Matija Cevc

27 ▸ Vpliv farmacevtske oblike zdravila na farmakokinetiko učinkovin – Andreja Čufar

33 ▸ Obnovljivi recepti – vloga lekarniškega farmacevta pri obravnavi bolnikov z zdravili, predpisanimi na obnovljive recepte – Mojca Galeša, Tomislav Laptoš, Andreja Čufar

39 ▸ Epidemiologija klopnega meningoencefalitisa v Sloveniji – Marta Grgič Vitek

47 ▸ Celostna obravnava bolnika z malignim limfomom – Barbara Jezeršek Novaković

55 ▸ Nove smernice za zdravljenje srčnega popuščanja – Borut Jug

61 ▸ Kako prepoznati nujno stanje v množici vsakdanjih zdravstvenih težav bolnikov? – Janko Kersnik

67 ▸ Družinska anamneza kot osnovni napovedni genetski test v ambulanti družinske medicine – Zalika Klemenc - Ketiš

73 ▸ Nove smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze – Tomaž Kocjan

79 ▸ Cepljenje in vloga družinskega zdravnika – Nena Kopčavar Guček

87 ▸ Magistralna zdravila kot možnost za individualizacijo terapije – Simona Mitrovič

93 ▸ Zdravljenje kronične bolezni ven v ambulanti družinske medicine – Blaž Mlačak, Mateja Bulc

99 ▸ Ali lahko upočasnimo napredovanje osteoartroze in zmanjšamo bolečino? – Katja Perdan - Pirkmajer, Matija Tomšič

105 ▸ Nasilni bolnik v ambulanti zdravnika družinske medicine – Tonka Poplas Susič, Katerina Bubnič Sotošek

109 ▸ Vloga policije pri obravnavi nasilnega bolnika v ambulanti – Robert Praček

115 ▸ Sodelovanje kliničnega farmacevta z družinskimi zdravniki – predstavitev modela v razvojni nalogi Skupine kakovostnega predpisovanja zdravil in Farmacevt-svetovalec – Alenka Premuš Marušič, Jana Mrak, Jurij Fürst

121 ▸ Preprečevanje klopnega meningoencefalitisa v ambulanti zdravnika družinske medicine – Simona Repar Bornšek, Barbara Mazej Poredoš

129 ▸ Je izbira antihipertenziva postala rutinsko opravilo? – Barbara Salobir

135 ▸ Nesramni in žaljivi bolniki v ambulantah družinske medicine: Ali gre za nasilneže in kako z njimi ravnati – Polona Selič

143 ▸ Klopni meningoencefalitis – Franc Strle

151 ▸ Neenakosti in krivice v dostopu do osnovne zdravstvene dejavnosti v Sloveniji – Igor Švab, Igor Muževič

157 ▸ Epidemiologija pnevmokoknih okužb v Sloveniji – Alenka Trop Skaza

161 ▸ Možnosti zdravljenja s preparati rastlinskega izvora na področju urologije – Bojan Tršinar

167 ▸ Patofiziologija kronične bolezni ven in novosti v razumevanju venske bolečine – Martina Turk, Mišo Šabovič

171 ▸ Eksokrina insuficienca trebušne slinavke pri rizičnih skupinah bolnikov – Miroslav Vujasinović

175 ▸ Nova fiksna kombinacija zdravil za preprečevanje srčno-žilnih bolezni – Marko Gričar

Ljubljana, marec 2013

Medicinski razgledi 2013
Letnik 52
Supplement 1
Marec 2013

16. Schrottovi dnevi
Zbornik predavanj

Organizator
Katedra za družinsko medicino,
Združenje zdravnikov družinske medicine,
Zavod za razvoj družinske medicine

Glavna urednika
Tonka Poplas Susič, Rajko Vajd

Uredniški odbor
Janko Kersnik, Tonka Poplas Susič, Rajko Vajd, Mateja Kokalj Kokot, Vlasta Vodopivec Jamšek

Uredništvo
Saša Ilovar, Grega Kragelj, Ožbej Kunšič, Saša Štupar

Izdajo zbornika so omogočili

Pokrovitelji
Servier
Pfizer
GlaxoSmithKline
Abbott
Merck
Takeda
Farmedica

Glavni urednik
Črt Zavrnik

Odgovorna urednica
Saša Ilovar

Tehnični uredniki
Jan Jamšek, Anja Kovač, Sara Mugerli

Uredniški odbor
Alenka Biteznik, Ana Dovč, Jernej Drobež, Grega Kragelj, Sandra Mlakar, Miha Oražem, Tomaž Rus, Saša Štupar, Špela Tevžič, Bogdan Vidmar, Dinko Zavrl, Sonja Žarković, Jan Žmuc, Danaja Žolger

Lektorji
Matej Klemen, Mateja Hočevar Gregorič

Lektor za angleški jezik
Lara Vidmar

Naslov uredništva
Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana
Tel., faks: (01) 52 42 356
http://www.medrazgl.si
E-pošta: info@medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

To revijo indeksirajo in/ali abstrahirajo
Biological Abstracts
Biomedicina Slovenica
Bowker International
Chemical Abstract
Nutritional Abstracts

Prelom
SYNCOMP d. o. o.

Tisk
Tiskarna Pleško d. o. o., Rožna dolina
cesta IV / 32–34, 1000 Ljubljana

Fotografija na naslovnici
Grega Kragelj

Copyright © Medicinski razgledi 2013
Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celote te publikacije s katerim koli sredstvom brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.

medicinski razgledi

Med Razgl | Letnik 52 | Supplement 1

medicinski razgledi društvo
Korytkova 2 . 1000 Ljubljana
ARHIV 1

16. Schrottovi dnevi

Strani 1–177

1 ▸ Zakonske in etične norme pri zamenjavi osebnega zdravnika pri nasilnem bolniku – Jože Balažic
5 ▸ Zdravljenje kronične bolezni ven in vpliv na kakovost življenja – Igor Bartenjev
9 ▸ Pomen cepljenja pri preprečevanju invazivnih pnevmokoknih okužb in odpornosti na antibiotike – Bojana Beović
15 ▸ Posredovanje zdravstvenih osebnih podatkov specialistom medicine dela, prometa in športa, imenovanim zdravnikom in delodajalcem – Urban Brulc
23 ▸ Sladkorna bolezen in trigliceridi – Matija Cevc
27 ▸ Vpliv farmacevtske oblike zdravila na farmakokinetiko učinkovin – Andreja Čufar
33 ▸ Obnovljivi recepti – vloga lekarniškega farmacevta pri obravnavi bolnikov z zdravili, predpisanimi na obnovljive recepte – Mojca Galeša, Tomislav Laptoš, Andreja Čufar
39 ▸ Epidemiologija klopnega meningoencefalitisa v Sloveniji – Marta Grgič Vitek
47 ▸ Celostna obravnava bolnika z malignim limfomom – Barbara Jezeršek Novaković
55 ▸ Nove smernice za zdravljenje srčnega popuščanja – Borut Jug
61 ▸ Kako prepoznati nujno stanje v množici vsakdanjih zdravstvenih težav bolnikov? – Janko Kersnik
67 ▸ Družinska anamneza kot osnovni napovedni genetski test v ambulanti družinske medicine – Zalika Klemenc - Ketiš
73 ▸ Nove smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze – Tomaž Kocjan
79 ▸ Cepljenje in vloga družinskega zdravnika – Nena Kopčavar Guček
87 ▸ Magistralna zdravila kot možnost za individualizacijo terapije – Simona Mitrovič
93 ▸ Zdravljenje kronične bolezni ven v ambulanti družinske medicine – Blaž Mlačak, Mateja Bulc
99 ▸ Ali lahko upočasnimo napredovanje osteoartroze in zmanjšamo bolečino? – Katja Perdan - Pirkmajer, Matija Tomšič
105 ▸ Nasilni bolnik v ambulanti zdravnika družinske medicine – Tonka Poplas Susič, Katerina Bubnič Sotošek
109 ▸ Vloga policije pri obravnavi nasilnega bolnika v ambulanti – Robert Praček
115 ▸ Sodelovanje kliničnega farmacevta z družinskimi zdravniki – predstavitev modela v razvojni nalogi Skupine kakovostnega predpisovanja zdravil in Farmacevt-svetovalec – Alenka Premuš Marušič, Jana Mrak, Jurij Fürst
121 ▸ Preprečevanje klopnega meningoencefalitisa v ambulanti zdravnika družinske medicine – Simona Repar Bornšek, Barbara Mazej Poredoš
129 ▸ Je izbira antihipertenziva postala rutinsko opravilo? – Barbara Salobir
135 ▸ Nesramni in žaljivi bolniki v ambulantah družinske medicine: Ali gre za nasilneže in kako z njimi ravnati – Polona Selič
143 ▸ Klopni meningoencefalitis – Franc Strle
151 ▸ Neenakosti in krivice v dostopu do osnovne zdravstvene dejavnosti v Sloveniji – Igor Švab, Igor Muževič
157 ▸ Epidemiologija pnevmokoknih okužb v Sloveniji – Alenka Trop Skaza
161 ▸ Možnosti zdravljenja s preparati rastlinskega izvora na področju urologije – Bojan Tršinar
167 ▸ Patofiziologija kronične bolezni ven in novosti v razumevanju venske bolečine – Martina Turk, Mišo Šabovič
171 ▸ Eksokrina insuficienca trebušne slinavke pri rizičnih skupinah bolnikov – Miroslav Vujasinović
175 ▸ Nova fiksna kombinacija zdravil za preprečevanje srčno-žilnih bolezni – Marko Gričar

Ljubljana, marec 2013

Jože Balažic[1]

Zakonske in etične norme pri zamenjavi osebnega zdravnika pri nasilnem bolniku

Legal and Ethical Norms for the Replacement of a Personal Physician When Dealing with Violent Patients

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nasilni bolnik, osebni zdravnik, zamenjava zdravnika

Zakonska in kodeksna določila dajejo podlago za prosto izbiro zdravnika in izvajalca zdravstvenih storitev. Kaj pomeni prosta izbira zdravnika? Pomeni, da si je bolnik izbral zdravnika in tudi zavod, v katerem se bo zdravil, torej izbral si je tistega, ki mu bo zaupal svoje zdravljenje. Pravni predpis določa tudi izjemo od proste izbire, čemur se bomo v prispevku podrobneje posvetili.

ABSTRACT

KEY WORDS: violent patient, personal physician, replacement physician

Statutory and code provisions provide a basis for freely choosing a physician and the provider of medical services. What does free choice of physician mean? It means that patients choose not only their personal doctor but also the institution where they receive treatment – the patients basically choose who to entrust with their treatment. However, the legal regulation also stipulates an exception to free choice, which we will address in more detail in this article.

[1] Prof. dr. Jože Balažic, dr. med., Inštitut za sodno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana; joze.balazic@mf.uni-lj.si

UVOD

Kodeksna določila

Kodeks medicinske deontologije Slovenije (KMDS) v posebnih določbah, in sicer v drugi točki posebej, določa odnos med bolnikom in zdravnikom. V 19. in 21. členu posebej določa bolnikovo željo in hkrati pravico o svobodni izbiri zdravnika ter zdravstvene ustanove, in sicer: *»Zdravnik upošteva in spoštuje načelo o svobodni izbiri zdravnika in zdravstvene ustanove. Zato si prizadeva za uresničenje te bolnikove pravice – 19. člen« (1).* Kodeks se opredeljuje tudi do prekinitve zdravljenja, kar je razvidno iz 21. člena KMDS: *»Če zdravnik ugotovi neprimerno obnašanje pacienta, ga obzirno, toda odločno opozori. V skrajnih primerih lahko zdravnik prekine zdravljenje, razen, če bi zdravstveno stanje bolnika ne zahtevalo nujne medicinske pomoči« (1).*

Pravna določila

Zakon o pacientovih pravicah (ZPacP) opredeljuje pravico do proste izbire zdravnika in izvajalca zdravstvene storitve kot eno osnovnih bolnikovih pravic. Ta pravica je opredeljena v 9. in 10. členu citiranega zakona. *»Pacient ima pravico, da prosto izbere zdravnika in izvajalca zdravstvenih storitev, ki mu bo zaupal svoje zdravljenje – 9. člen ZPacP« (2).*

Pravica do proste izbire zdravnika in zdravstvenega zavoda je razvidna tudi v 80. členu Zakona o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju (ZZVZZ): *»Pri uveljavljanju pravice iz zdravstvenega zavarovanja po tem zakonu ima zavarovana oseba pravico do proste izbire zdravnika in zdravstvenega zavoda« (3).* Zakon opredeljuje, da je zdravnik, ki ga zavarovana oseba izbere, njen izbrani osebni zdravnik. Opredeljen je tudi pojem izbranega osebnega ginekologa in osebnega zobozdravnika ter izbranega specialista pediatra ali specialista šolske medicine za osebe, mlajše od 19. leta starosti, ki je lahko tudi specialist družinske medicine. Zakon določa naloge izbranega zdravnika, in sicer: *»Osebni zdravnik skrbi za zdravljenje zavarovane osebe in je pooblaščen, da jo napoti na zdravniško komisijo, k specialistu in v bolnišnico, predpiše na račun Zavoda za zdravstveno zavarovanje zdravila na recept in vodi ter izbira zdravstveno dokumentacijo o zavarovani osebi. Izbrani osebni zdravnik (razen osebnega ginekologa in osebnega zobozdravnika) je pooblaščen tudi za ugotavljanje nezmožnosti za delo in drugih razlogov za začasno zadržanost od dela do 30 dni. Zavarovana oseba si izbere osebnega zdravnika najmanj za dobo enega leta. To obdobje se lahko skrajša, če pride med zdravnikom in zavarovano osebo do nesoglasij in nezaupanja« (3).*

RAZPRAVA

Zavrnitev proste izbire

Do uveljavitve ZPacP je bilo nedorečeno, v kakšnih okoliščinah ter primerih bi lahko izbrani zdravnik zavrnil bolnikovo izbiro in da ob tem ne bi ena ali druga stran utrpela škode. V ZZVZZ ni bilo pojasnjeno, kakšno je lahko nesoglasje in nezaupanje, ki bi lahko skrajšalo obdobje izbire na manj kot eno leto. ZpacP v 10. členu opredeljuje izjemo do proste izbire, ko navaja: *»Zdravnik in izvajalec zdravstvene storitve, ki ga je pacient izbral, lahko pod pogojem, da ne gre za nujno medicinsko pomoč, pacientovo izbiro zavrne le v posebej utemeljenih primerih, ko bi bilo zdravljenje predvidoma manj uspešno oziroma nemogoče, ali kadar tako določa zakon. Pacientu mora predlagati izbiro drugega zdravnika in izvajalca zdravstvenih storitev ter razloge za zavrnitev pojasniti v pisni obliki v osmih dneh od izražene pacientove izbire« (2).*

Prosta izbira zdravnika ni absolutna pravica. Vezana je na zmogljivosti in normative v sami zdravstveni mreži. Zdravnik, ki ga bolnik izbere kot osebnega izbranega zdravnika, je na to bolnikovo izbiro praviloma tudi vezan. V obrazložitvi avtorji v komentarju k ZPacP navajajo: *»Zdravnik pacientovo izbiro lahko zavrne le v izjemnih primerih, kar pa mora pacientu ustrezno obrazložiti in ga usmeriti k drugemu zdravniku. Razlog zavrnitve je lahko predvidevanje, da bo zdravljenje manj uspešno ali nemogoče; taki primeri nastanejo zlasti pri uveljavljanju zdravnikovega ugovora vesti ali ko je iz različnih razlogov porušeno ali omajano zaupanje med zdravnikom in pacientom« (4).* Zakon prinaša med drugim tudi bistveno novost, in sicer, da mora biti odklonitev oziroma zavrnitev pravice izbire zdravnika ali zdravstvenega zavoda obvezno pisno dokumentirana v bolnikovi zdravstveni dokumentaciji.

Nasilni bolnik

Ali je nasilni bolnik lahko utemeljen primer oziroma razlog za zavrnitev bolnikove izbire? Priporočila, ki opredeljujejo oblike nasilnega vedenja, delijo nasilje v tri oblike, in sicer v pasivno nasilje, verbalno nasilje in fizično nasilje *(5)*. Pasivno nasilje je opredeljeno kot nasilje, ko bolnik svoje nasilnosti sicer ne kaže navzven, temveč se potegne vase in noče sodelovati z zdravnikom. Omenjena priporočila kot verbalno nasilje opredelijo to nasilje, ko se bolnik odzove z napadalnim govorjenjem, žaljivkami in grožnjami, mimiko in kretnjami. Fizično nasilje je običajno kombinirano z verbalnim nasiljem, pri čemer bolnik namerava fizično poškodovati ali pa dejansko fizično poškoduje zdravnika ali drugega zdravstvenega delavca, lahko pa poškoduje tudi predmete v svoji neposredni okolici (diagnostične pripomočke, aparature, drugi inventar). Vsaka oblika nasilja s strani bolnika lahko predstavlja utemeljen primer in razlog za zavrnitev njegove izbire zdravnika.

Prva oblika – pasivno nasilje, ko bolnik noče sodelovati z zdravnikom, predstavlja pomemben kratek stik zaupnega odnosa med zdravnikom in bolnikom. V takem primeru bi bilo zdravljenje zagotovo manj uspešno.

Druga oblika – verbalno nasilje, predstavlja običajno lahko premostljivo ali pa nepremostljivo oviro v zaupnem odnosu. Premostljiva ovira se lahko ob ustreznem zdravnikovem odzivu, ki bolnika pomiri in ohrabri, hitro spremeni predvsem zaradi bolnikovega hudega čustvenega nihanja. Tak bolnik je lahko kasneje odličen partner v zaupljivem odnosu kot subjekt v procesu zdravljenja. V primeru, da tega ni mogoče doseči, pa verbalno nasilen bolnik predstavlja utemeljen razlog za zavrnitev izbire.

Po mnenju številnih strokovnjakov s področja bolnikovih pravic je vsako bolnikovo fizično nasilje, bodisi nad zdravnikom ali drugim zdravstvenim delavcem, utemeljen razlog za zavrnitev izbire.

ZAKLJUČEK

Pomen zapisa utemeljenih razlogov zavrnitve v bolnikovo zdravstveno dokumentacijo

Zakonodajalec je z obveznostjo takega zapisa zanesel dvom vsakemu naslednjemu ali drugemu zdravniku, ki ga je predlagal prvi zdravnik, ki je zavrnil izbiro, da se bo odločil oziroma sprejel izbiro nasilnega bolnika. Sprejemljivejša oblika bi bila, da bi se tak zapis vodil na posebnem obrazcu, ki ne bi bil del bolnikove zdravstvene dokumentacije in bi bil arhiviran na nekem drugem mestu, ki bi ga določil Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije ali minister za zdravje.

LITERATURA

1. Kodeks medicinske deontologije Slovenije 1992. Ljubljana: Skupščina Zdravniške zbornice Slovenije; 1992. p. 3–4.
2. Zakon o pacientovih pravicah 2008. Uradni list RS št. 15/2008.
3. Zakon o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju – Uradno prečiščeno besedilo (ZZVZZ-UPB1). Uradni list RS št. 20/2004.
4. Balažic J, Korošec D, Novak B, et al. Zakon o pacientovih pravicah (ZPacP) s komentarjem. Ljubljana: GV založba; 2009. p. 77–8.
5. Zdravstvena nega nasilnega pacienta [internet]. Ljubljana: Portal za izobraževanje iz zdravstvene nege; c2007–2013 [citirano 2013 Jan 15]. Dosegljivo na: http://www.zdravstvena.info/vsznj/zdravstvena-nega-nasilnega-pacienta-mentalno-zdravje/

Igor Bartenjev[1]

Zdravljenje kronične bolezni ven in vpliv na kakovost življenja

Chronic Vein Disease Treatment and Its Influence on Quality of Life

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kronična bolezen ven, zdravljenje, flavonoidi, kvaliteta življenja

Kronična bolezen ven zajema celoten spekter morfoloških in funkcionalnih motenj venskega sistema od blagih razširitev kapilar do venske razjede. Gre za zelo pogosto bolezen, ki je pogosto podcenjena, prezrta in neadekvatno obravnavana, kar privede do napredovalih stanj, ki bi jih bilo mogoče preprečiti. Poznamo vrsto metod zdravljenja od najpreprostejših, kot sta kompresijska terapija in zdravljenje s flavonoidi, kar lahko izvaja vsak specialist družinske medicine, do zahtevnejših, kot so sklerozantna, laserska in operativna terapija. Bolezen lahko zelo prizadene kvaliteto življenja. S pravilno prevencijo in ustreznim zdravljenjem lahko veliko simptomov bolezni omilimo ali odpravimo, s tem pa močno popravimo kakovost življenja.

ABSTRACT

KEY WORDS: chronic vein disease, therapy, flavonoids, quality of life

Chronic vein disease is a spectrum of morphological and functional disturbances of the venous system from mild expansion of capillaries to venous ulcers. It is a very common disease that is often underestimated, ignored and not adequately treated, resulting in more advanced conditions that could be prevented. There are a number of treatment methods. Some are simple, such as compression therapy and treatment with flavonoids, and may be performed by every family medicine specialist. Others are more complex, such as sclerosation, laser and operative therapy. The disease can affect the quality of life. With proper preventive and appropriate treatment, many symptoms can be reduced, thus contributing to a much better quality of life.

[1] Prof. dr. Igor Bartenjev, dr. med., Katedra za dermatovenerologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; igor.bartenjev@siol.net

UVOD

Kadar govorimo o kronični bolezni ven, moramo razmejiti dva pojma. Pojem kronična bolezen ven zajema celoten spekter morfoloških in funkcionalnih motenj venskega sistema: od blagih razširitev kapilar do venske razjede. Kadar pa govorimo o kroničnem venskem popuščanju, pa mislimo na napredovale motnje v delovanju venskega sistema, ki se kažejo z značilnimi kožno-žilnimi spremembami in pridruženimi simptomi.

Za kronično vensko bolezen velja nekaj dejstev:

- je napredujoča bolezen in lahko vodi do resnih zapletov in invalidnosti,
- že v zgodnjih oblikah lahko zmanjša kakovost življenja bolnikov,
- bolezen nikakor ni samo kozmetični problem,
- je ena najpogostejših kroničnih bolezni in
- pogosto ostaja neprepoznana in še pogosteje nezdravljena.

Bolezen glede na težo izraženosti opredelimo s CEAP-klasifikacijo (angl. *Clinical Severity, Etiology or Cause, Anatomy, Pathophysiology)*, kjer gre za skalo C0–C6.

EPIDEMIOLOŠKI PODATKI

Znake kronične bolezni ven opažamo pri 20 % dvajsetletnikov in kar pri 80 % ljudi, starejših od 60 let. Bolezen vidimo pri 20–50 % odraslih moških in pri 50–60 % odraslih žensk. Krčne žile oziroma varice ima ena tretjina odraslih žensk in ena petina odraslih moških *(1)*. Aktivno vensko razjedo, kot skrajno stopnjo bolezni, ima 0,3 % odraslih prebivalcev v razvitih državah. V Sloveniji je bila ugotovljena kronična bolezen ven pri 71,2 % žensk in pri 38 % moških. Ugotavljajo, da pozno prepoznavanje bolezni, nezadostno izvajanje preventivnih ukrepov in zdravljenje kažejo na neustrezno obravnavo bolnikov s kronično boleznijo ven *(2)*.

MEHANIZEM RAZVOJA KRONIČNE BOLEZNI VEN

Eden prvih patoloških dogodkov je zvišan tlak v venah. Najpogosteje nastane zaradi nepravilnega delovanja venskih zaklopk, ki niso več sposobne preprečevati obratnega toka (refluksa) krvi v venah, redkeje zaradi zožitve ali zapore proksimalne vene. Nezadostno delovanje (insuficienca) venskih zaklopk onemogoča, da bi med hojo golenska mišična črpalka znižala venski tlak v spodnjih udih na normalno raven. Okvara venskih zaklopk je navadno primarna in vzroka ne poznamo, redkeje pa sekundarna kot npr. ob akutni venski trombozi spodnje okončine. Navadno se najprej pojavijo motnje v venski mikrocirkulaciji, kar prizadene povrhnje ali globoke vene. Poviša se intravenski tlak, kar vodi do motene regulacije toka krvi, aktivacije vnetja, kasneje iztekanja plazemskih sestavin v medcelični prostor. Pojavijo se medcelični edem, hipoksija, poškodba okolišnjih tkiv, kožno vnetje, in vse to lahko končno vodi v razvoj golenske razjede *(3)*.

ZDRAVLJENJE KRONIČNE BOLEZNI VEN

Kronično bolezen ven zdravimo s kompresijsko terapijo. Kompresijsko terapijo izvajamo z aplikacijo elastičnih ali neelastičnih materialov na del telesa z določeno tenzijo. Predvsem ločimo dolgoelastične in kratkoelastične povoje. Druga, sodobna možnost kompresijske terapije je uporaba kompresijske nogavice. Kompresijska terapija prekine začarani krog napredovanja kronične bolezni ven, saj prekine venski refluks in s tem vensko stazo. Kompresijske nogavice so sodobna in uspešna možnost, vendarle pa imajo ob dokaj težavni namestitvi še nekatere omejitve. Ne uporabljamo jih namreč, kadar gre za edem, ki ga pred tem nismo odpravili, kadar gre za hipodermitis v akutni fazi, če gre za osebo z zelo ozkimi gležnji (obseg pod 18 cm), pa tudi pri motnjah arterijskega obtoka s perfuzijskim tlakom pod 80 mmHg (po hoji) in ob kožnih obolenjih, ki zahtevajo nanašanje mazil (ekcemi, mikoze, aktivne golenske razjede) *(4)*.

Naslednja možnost zdravljenja kronične bolezni ven je sklerozantna terapija, pri kateri v obolelo žilo vbrizgamo sklerozantno sredstvo in z njim namerno povzročimo vnetje prizadete vene s tvorbo tromba in kasnejšo sklerozo *(4)*. Varice popolnoma izginejo po resorbciji tromba. Uporabljamo lahko več sredstev, zadnja leta je moderno in učinkovito

sklerozantno zdravljenje s peno, pri katerem je sklerozantno sredstvo spenjeno z zrakom ali kakim drugim plinom. Sklerozantna terapija se zdi metoda izbora, kadar gre za varikozne veje ali retikularne vene. Metoda je varna in poceni, redko so mogoči stranski in neželeni pojavi. Tako je treba omeniti možnost nekroze kože, hiperpigmentacij (navadno prehodnih), pojava novih teleangiektazij, bolečine, zelo redko alergije, opisana pa je tudi prehodna motnja vida *(4)*.

Kronično bolezen ven lahko zdravimo tudi operativno. Gre za uspešno metodo zdravljenja kronične bolezni ven, kadar je le-ta že precej napredovala (C2–C6). Cilj operativne terapije je odpraviti ali olajšati težave, doseči zaceljenje golenske razjede, kadar gre za hudo napredovalo bolezen, preprečiti ponovitev golenske razjede. Želimo tudi odstraniti čim več vidnih krčnih žil in doseči poleg terapevtskega še čim boljši estetski učinek. Metodo izvajajo žilni kirurgi in nekateri dermatologi. Od klasičnih kirurških tehnik je operativno zdravljenje z razvojem endoluminalne obliteracije z laserji in radiofrekvenco postalo manj travmatično za bolnika. Kljub navedenemu lahko pride ob posegih do poškodbe živcev in parestezij, ki so včasih dolgotrajne (27 % po šestih tednih in 8 % po enem letu) *(4)*.

Poznamo tudi zdravljenje s transkutano lasersko terapijo, ki je primerno za teleangiektazije, za metličaste vene in za povrhnje varice, katerih premer je manjši od 3–4 mm *(4)*. Uporabimo lahko različne laserje (Nd-YAG, KTP, pulzni *dye* laser, diodni laser in IPL (angl. *intense pulsed light*)). Prednost te vrste zdravljenja je, da povijanje ni potrebno, je pa za dosego dobrih rezultatov navadno priporočenih več posegov, ki so razmeroma dragi. Stranski pojav je v glavnem opeklina, ki pa mine in ni pravilo.

Kronično bolezen ven lahko zdravimo z zdravili. Na voljo je več povsem različnih preparatov in učinkovin. Tako se uporabljajo za blažitev kronične bolezni ven venotoniki (flavonoidi), hemoreologiki, analgetiki, antibiotiki, antikoagulanti, statini, prostaglandini, cink in preparati železa. Posebno mesto v zdravljenju kronične bolezni ven pripisujemo venoaktivnim zdravilom, flavonoidom, ki jih predpisujemo pri vseh stopnjah izraženosti bolezni. Delujejo na številne mehanizme in stanja bolezni *(5–7)*:

- zmanjšujejo aktiviranja in adhezije levkocitov,
- vplivajo na metabolizem mediatorjev vnetja,
- zmanjšujejo prepustnost kapilar,
- zmanjšujejo fragilnost kapilar,
- zmanjšujejo viskoznost krvi in
- zvišajo venski tonus.

V vsakodnevni praksi uporabljamo največ mikronizirani flavonoid (Detralex®), ki zavira in umirja vnetje venskih zaklopk, ščiti venske zaklopke in ohranja njihovo funkcijo, preprečuje venski refluks in zavira napredovanje kronične bolezni ven.

VPLIV KRONIČNE VENSKE BOLEZNI IN ZDRAVLJENJA NA KAKOVOST ŽIVLJENJA

Kronična venska bolezen močno vpliva na kakovost življenja. Gre za bolezen, ki jo poleg estetsko motečih elementov spremljajo simptomi, ki lahko zelo poslabšajo kvaliteto življenja. Omenjamo predvsem sklop simptomov in znakov, ki nastanejo zaradi povečanega tlaka v povrhnjih in/ali globokih venah spodnjih udov. Mednje spadajo bolečine, srbenje, pekoče bolečine, občutek toplote na koži, občutek težkih in napetih (oteklih) nog, utrujenost nog, krči in nemirne noge. V obsežni študiji so ugotovili, da mikronizirani flavonoidi sami ali v kombinaciji z drugimi oblikami zdravljenja močno vplivajo na znake bolezni in s tem na izboljšanje kakovosti življenja bolnikov. Občutek težkih nog, otekanja in bolečin se je po šestmesečni terapiji zmanjšal na 30–40 %, močno se je izboljšal tudi fenomen nemirnih nog. Srbež je postal blažji, odločilen je bil tudi vpliv na parestezije. Otekanje je bilo bistveno manjše že po nekaj tednih. Terapija je odločno skrajšala celjenje golenske razjede *(8)*.

ZAKLJUČEK

Ambulanto družinskega zdravnika dnevno obišče na desetine bolnikov. Prihajajo z zelo različnimi boleznimi. Kadar gre za odraslo populacijo, se zavedajmo, da ima ena tretjina bolnikov tudi bolj ali manj razvito kronično

bolezen ven. Poglejmo spodnje okončine in vprašajmo bolnika, ali ima kakšne težave, značilne za kronično vensko bolezen. S preprostimi nasveti in morda kombinacijo kompresijske terapije ter priporočitve flavonoidov lahko vplivamo na blaženje in zaviranje bolezni, ki bo napredovala. Strokovnjaki v Sloveniji, kot smo že zapisali, ugotavljajo, da bolezen pri nas prepoznavamo pozno ter da je izvajanje preventivnih ukrepov nezadostno, zdravljenje bolnikov s kronično boleznijo ven pa velikokrat ni pravilno izvajano *(2)*.

LITERATURA

1. Fowkes FG, Evans CJ, Lee AJ. Prevalence and risk factors of chronic venous insufficiency. Angiology. 2001; 52 Suppl 1: S5–15.
2. Poredoš P. Prevalenca kronične bolezni ven v Sloveniji. Predstavljeno na 34. srečanju delovnih skupin, Kakovostna obravnava bolnika v družinski medicini, maj 2008.
3. Kecelj Leskovec N, Planinšek Ručigaj T. Priporočila za sodobno zdravljenje in preventivo venske golenje razjede. Ljubljana: Društvo za oskrbo ran Slovenije; 2008.
4. Ramelet AA, Perin M, Kern P, et al. Signs. In: Ramelet AA, Perrin M, Kern P, eds. Phlebology. 5th ed. Paris: Elsevier Masson SAS; 2008. p. 117–65.
5. Gloviczki P, Yao JST. Handbook of Venous Disorders: Guidelines of the American Venous Forum. 2nd ed. London: Arnold; 2001. p. 309–21.
6. Agus GB, Allegra C, Arpaia G, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic venous insufficiency. Int Angiol. 2001; 20: 1–73.
7. Lyseng-Williamson K, Perry C. Micronised purified flavonoid fraction: a review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and haemorrhoids. Drugs. 2003; 63: 71–100.
8. Rabe E, Guex JJ, Puskas A, et al. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. Int Angiol. 2012; 31: 105–15.

MED RAZGL 2013; 52: S 1: 9–14

Bojana Beović[1]

Pomen cepljenja pri preprečevanju invazivnih pnevmokoknih okužb in odpornosti na antibiotike

The Role of Vaccination in Prevention of Invasive Pneumococcal Infections and Antibiotic Resistance

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pnevmokoki, protimikrobna odpornost, cepljenje

Pnevmokokna cepiva uporabljamo že desetletja. Najprej so bila v uporabi polisaharidna večvalentna cepiva, ki so bila namenjena zaščiti odraslih oseb s posebnim tveganjem za pnevmokokne bolezni. V zadnjem desetletju so se uveljavila konjugirana cepiva, ki so imunogena tudi pri otrocih. Z rednim cepljenjem otrok s 7-valentnim konjugiranim cepivom se je zmanjšala pogostnost invazivnih okužb s pnevmokoki pri cepljenih otrocih in preko mehanizma kolektivne imunosti tudi pri drugih otrocih in odraslih. Cepivo je povzročilo spremembe deležev serotipov, ki povzročajo kolonizacijo in okužbe. Cepilne seve so skoraj povsod po svetu nadomestili necepilni, zlasti serotip 19A, ki je pogosto zelo odporen proti antibiotikom. Sočasna prekomerna raba antibiotikov vzdržuje odpornost pri preostalih cepilnih in tudi drugih serotipih pnevmokokov. Pričakujemo lahko, da bodo širše spektralna cepiva, ki vključujejo tudi 19A, skupaj z omejitvijo predpisovanja antibiotikov v prihodnje zmanjšala problem okužb z odpornimi pnevmokoki pri otrocih in odraslih.

ABSTRACT

KEY WORDS: pneumococci, antimicrobial resistance, vaccination

Pneumococcal vaccines have been used for several decades. The first vaccines were polyvalent polysaccharide vaccines which were developed for adult patients at risk of a pneumococcal disease. More than ten years ago, a conjugate vaccine providing immunity in children was introduced. After the introduction of a conjugate vaccine in immunization programmes for children, a decrease of pneumococcal diseases and colonization was observed in vaccinated children and to some extent, by herd immunity, in other children and adults. Following the decrease in the disease incidence, serotype replacement was observed worldwide. The highly resistant serotype 19A became predominant in several countries. The excessive use of antibiotics is an additional factor for maintaining the resistance of vaccinal and non-vaccinal serotypes. The decrease in infections with antibiotic resistant pneumococci is expected after the introduction of a new vaccine including 19A serotype coupled with the decrease in antibiotic consumption.

[1] Izr. prof. dr. Bojana Beović, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; bojana.beovic@kclj.si

UVOD

Pnevmokokne okužbe so pogoste in kljub antibiotičnemu in podpornemu zdravljenju nevarne, celo smrtne. Pnevmokoki so najpogostejši povzročitelji zunajbolnišnične pljučnice, bakterijskega meningitisa in akutnega vnetja obnosnih votlin *(1)*. Po podatkih Evropskega centra za preprečevanje in obvladovanje bolezni je bilo v letih 2009 in 2010 v Sloveniji 364 bolnikov, starejših od 19 let, pri katerih je šlo za t. i. invazivno pnevmokokno okužbo *(2)*. Smrtnost pnevmokokne bakteriemije je bila v Sloveniji konec devetdesetih let 21,8 % *(3)*.

Prva pnevmokokna cepiva so začeli uporabljati že pred več kot 50 leti. Polisaharidna cepiva, ki so vključevala vedno več kapsularnih antigenov, so bila slabo imunogena za otroke, stare do dveh let. V zadnjem času imamo na razpolago konjugirana cepiva. V tabeli 1 so predstavljena cepiva proti pnevmokoknim okužbam s serotipi, ki jih vključujejo.

Široka uporaba novih konjugiranih cepiv pri otrocih je povzročila bistveno zmanjšanje invazivnih pnevmokoknih okužb, ki jih povzročajo sevi pnevmokokov, vključenih v cepiva. Posledično se je zmanjšala tudi pogostnost invazivnih okužb pri odraslih. Ob zmanjševanju pogostnosti okužb s serotipi pnevmo-

Tabela 1. *Cepiva proti pnevmokoknim okužbam in vključeni serotipi (5, 6). 23-PPC – 23-valentno polisaharidno pnevmokokno cepivo, 7-PKC – 7-valentno pnevmokokno konjugirano cepivo, 13-PKC – 13-valentno pnevmokokno konjugirano cepivo, 10-PKC – 10-valentno pnevmokokno konjugirano cepivo.*

Cepivo/serotip	23-PPC	7-PKC	10-PKC	13-PKC
1	+		+	+
2	+			
3	+			+
4	+	+	+	+
5	+		+	+
6A				+
6B	+	+	+	+
7F	+		+	+
8	+			
9N	+			
9V	+	+	+	+
10A	+			
11A	+			
12F	+			
14	+	+	+	+
15B	+			
17F	+			
18C	+	+	+	+
19F	+	+	+	+
19A	+			+
20	+			
22F	+			
23F	+	+	+	+
33F	+			

kokov, ki so vključeni v cepivo, se je pričela povečevati pogostnost okužb z drugimi serotipi pnevmokokov. Učinek nadomeščanja je ponekod povsem izničil predvsem posredni učinek cepljenja otrok na pnevmokokne okužbe pri odraslih.

Odpornost pnevmokokov proti antibiotikom je pogostejša pri določenih serotipih *(4)*. Uvedba cepiv je spremenila pogostnost okužb z nekaterimi najodpornejšimi sevi, povečala pa se je pogostnost nekaterih drugih serotipov, ki v cepivo niso vključeni.

V preglednem prispevku je na kratko opisan učinek pnevmokoknih cepiv pri preprečevanju pnevmokoknih okužb in vpliv cepiva na odpornost pnevmokokov proti antibiotikom.

PREGLED UČINKOVITOSTI CEPLJENJA S PNEVMOKOKNIMI CEPIVI

Pregled učinkovitosti je bil v slovenski strokovni literaturi podrobneje opisan nedavno *(7)*. Učinkovitost polisaharidnega pnevmokoknega cepiva (PPC) ni povsem prepričljivo dokazana. Retrospektivne raziskave kažejo, da PPC zmanjša pogostnost pnevmokoknih pljučnic, sprejemov v bolnišnico in invazivnih pnevmokoknih okužb *(8)*. Cochranova metaanaliza iz leta 2008, v katero je bilo vključenih skupno več kot 100.000 preiskovancev, je pokazala, da v randomiziranih raziskavah PPC uspešno zmanjšuje pogostnost invazivne pnevmokokne bolezni, vpliv na pljučnice ne glede na etiologijo in vse vzroke smrtnosti pa ni bil prepričljiv. Pri ljudeh s kroničnimi boleznimi je bil učinek slabši, a razlika ni bila značilna *(9)*. Kasnejši kanadski sistematični pregled in metaanaliza objavljenih raziskav učinkovitosti PPC sta pokazala, da cepivo zmanjša pogostnost vseh pljučnic in domnevno pnevmokoknih pljučnic. Smrtnost pri cepljenih ni bila manjša *(8)*.

Uvedba 7-valentnega konjugiranega polisaharidnega pnevmokoknega cepiva v redno cepljenje pri otrocih je povzročila značilno zmanjšanje pogostnosti invazivne pnevmokokne bolezni pri ljudeh, starih 65 let in več. Močno se je zmanjšala pogostnost invazivnih okužb s sevi, ki so slabše občutljivi za penicilin. Posledični porast pogostnosti okužb s serotipi, ki niso vključeni v 7-valentno cepivo, je v različnih delih sveta različno vplival na učinek cepljenja. Pri otrocih je ostala pogostnost pnevmokoknih okužb po uvedbi cepljenja s 7-valentnim cepivom tudi po naraščanju pogostnosti okužb s serotipi, ki niso vključeni v cepivo, še vedno nižja kot pred uvedbo cepljenja. Pri odraslih, ki niso bili cepljeni, pa je nadomeščanje serotipov po uvedbi cepljenja skoraj povsem izničilo ugodni učinek kolektivne imunosti *(4)*.

Pri odraslih je bilo opravljenih nekaj raziskav imunogenosti 7-valentnega konjugiranega cepiva. Imunogenost je bila večja kot po polisaharidnem cepivu, a rezultati raziskav niso bili enoumni, predvsem pa so bili slabši kot pri otrocih *(10–15)*. Edina večja klinična raziskava učinkovitosti v preprečevanju invazivne pnevmokokne bolezni je bila opravljena pri bolnikih, okuženih z virusom humane imunske pomanjkljivosti. Učinkovitost cepiva je bila 74 % *(16)*.

Nedavno je Evropska agencija za zdravila (angl. *European Medicines Agency*, EMA) odobrila 13-valentno konjugirano pnevmokokno cepivo za preprečevanje invazivne pnevmokokne bolezni pri odraslih, starih 50 let in več *(17)*. Odobritev temelji na raziskavah imunogenosti, porast titra opsonofagocitičnih protiteles je bil namreč za 9 serotipov statistično večji kot po polisaharidnem cepivu. Učinek je bil boljši pri nekoliko mlajših odraslih (50 do 59 v primerjavi z 60 do 64 let). Opazovali so tudi pogosto uporabljano merilo za imunogenost cepiva GMT (angl. *geometric mean titer*) pri ljudeh, starih vsaj 70 let, ki so bili pred več kot petimi leti cepljeni s polisaharidnim cepivom. Porast GMT je bil po cepljenju s konjugiranim cepivom enak, pri 10 od 12 skupnih serotipov pa značilno večji kot po cepljenju s polisaharidnim cepivom.

ODPORNOST PNEVMOKOKOV PROTI ANTIBIOTIKOM

Zmanjšana občutljivost pnevmokokov za parenteralni penicilin je klinično pomembna pri zdravljenju pljučnic oz. okužb, ki niso meningitis, če se minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) penicilina poveča na več kot 4 mg/l; za zdravljenje meningitisa pa je pomembno že povečanje MIK ≥ 0,12 mg/l. Kljub mejnim

vrednostim MIK za občutljivost, ki so bile sprejete v zadnjem času in upoštevajo omenjen klinični pomen odpornosti, pa večina epidemioloških analiz občutljivosti po svetu upošteva mejne vrednosti ≥ 2 mg/l za odpornost ter med 0,12 in 1 mg/l za intermediarno občutljivost. Omenjene mejne vrednosti so klinično pomembne za peroralno zdravljenje s penicilinom V *(18)*.

V Evropi odpornost že več kot desetletje spremlja projekt EARSS, ki je v zadnjih letih prišel kot program pod okrilje Evropskega centra za preprečevanje in obvladovanje bolezni (angl. *European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC). V letu 2011 je bilo med sevi, osamljenimi iz sterilnih kužnin, povsem občutljivih za penicilin pnevmokokov med 69,8 % v Španiji in 99,2 % v Belgiji. Zmanjšana občutljivost po zgoraj omenjenih kriterijih je značilna za južno- in vzhodnoevropske države. Slovenija je s 87,7 % občutljivostjo v sredini. Občutljivost za makrolidne antibiotike se v Evropi v letu 2011 giblje med 55,6 % in 100 %, Slovenija pa je s 75,7 % občutljivostjo prav tako kot pri penicilinu v sredini. Posebej zaskrbljujoč je trend, ki kaže na strmo naraščanje odpornosti kljub zmanjšanju porabe makrolidnih antibiotikov: v zadnjih 10 letih se je delež odpornih sevov podvojil *(19)*. V Sloveniji najpogosteje proti makrolidom odporni pnevmokoki ogrožajo otroke. Leta 2011 je bil pri otrocih pri sevih pnevmokokov, osamljenih iz sterilnih kužnin, delež odpornosti proti makrolidnim antibiotikom kar 43 % *(20)*. Ker pri otrocih, preobčutljivih za betalaktamske antibiotike, ne moremo uporabljati kinolonskih antibiotikov ali tetraciklinov, velik delež odpornosti proti makrolidom pri otrocih resno ogroža uspešno zdravljenje okužb dihal.

SEROTIPI, PROTIMIKROBNA ODPORNOST PNEVMOKOKOV IN VPLIV CEPLJENJA OTROK S KONJUGIRANIM CEPIVOM

Slabša občutljivost pnevmokokov za antibiotike je značilna za določene serotipe, ki so obenem najpogostejši serotipi, ki kolonizirajo nosnožrelni prostor pri necepljenih otrocih. Gre za serotipe 6A, 6B, 9V, 19A, 19F in 23F *(18)*. Pri otrocih in odraslih skupaj je bilo v Sloveniji od leta 1998 do leta 2007 med sevi, ki so manj občutljivi za makrolidne antibiotike, največ serotipov 14, 6B, 19F, 9V in 19A *(21)*.

Že kmalu po uvedbi cepljenja s 7-valentnim pnevmokoknim cepivom, ki vsebuje antigene štirih pogosto odpornih serotipov (6B, 9V, 19F, 23F), so opazili zmanjšanje deleža za penicilin slabše občutljivih pnevmokokov med povzročitelji invazivne pnevmokokne bolezni pri otrocih v Združenih državah Amerike (ZDA). Skoraj vzporedno se je zmanjšal delež okužb s pnevmokoki, odpornimi proti cefalosporinom in makrolidom, ter večkratno odpornimi sevi. Kasnejše raziskave so prikazale tudi manjšo incidenco invazivnih okužb z odpornimi pnevmokoki pri otrocih. Manjša pogostnost okužb z odpornimi pnevmokoki je bila posledica zmanjšanja pogostnosti okužb z odpornimi serotipi, vključenimi v cepivo. Učinek je bil opazen pri cepljenih otrocih, le nekoliko manjši je bil zaradi vpliva na kolektivno imunost učinek pri nekoliko starejših necepljenih otrocih. Vzporedno so, prav tako v ZDA, opazili porast incidence okužb s serotipi, ki niso vključeni v 7-valentno cepivo. Ker so serotipi, vključeni v cepivo, proti penicilinu pogosto povsem odporni, serotipi, ki niso v cepivu, pa z izjemo serotipa 19A predvsem intermediarno odporni, se je zmanjšala pogostnost okužb z odpornimi, povečala pa pogostnost okužb z intermediarno odpornimi serotipi. Sprva so pričakovali, da se bo zaradi vključenosti antigenov serotipov 6B in 19F zmanjšala pogostnost invazivnih okužb s sorodnima serotipoma 6A in 19A. Pričakovanja se niso uresničila: serotip 19A je po uvedbi cepljenja postal najpogostejši povzročitelj invazivne pnevmokokne okužbe pri otrocih. Čeprav nekatera poročila kažejo, da se je pogostnost serotipa 6A nekoliko zmanjšala, kasnejše analize ugotavljajo, da je tudi ta serotip pogost povzročitelj invazivne pnevmokokne okužbe po cepljenju *(18, 22)*. Sočasno s pogostnostjo serotipa 19A se je v več državah povečala njegova odpornost proti antibiotikom, pogosto gre za večkratno odporne seve, ki pripadajo maloštevilnim klonalnim kompleksom. Drugi pogosto rezistentni serotipi, ki predstavljajo po uvedbi cepljenja otrok s 7-valentnim pnevmokoknim cepivom najpogostejše povzročitelje invazivne pnevmokokne bolezni, so še 6A, 11A, 15B/C in 35B.

Poleg naraščanja pogostnosti serotipov, odpornih proti penicilinu, in večkratne odpornosti so po uvedbi cepljenja opazili tudi spremembo odpornosti proti makrolidom. Zmanjšala se je pogostnost pnevmokokov z odpornostjo *mef(A)* nizke stopnje. Predvsem pri serotipih 19A in 19F jo je zamenjala odpornost visoke stopnje, za katero je odgovoren *erm(B)* *(22)*. 7-valentno cepivo je v ZDA vplivalo na zmanjšanje okužb s cepilnimi serotipi, odpornimi proti fluorokinolonom, pri drugih serotipih se odpornost ni spremenila *(22)*.

Cepljenje s 7-valentnim konjugiranim cepivom je vplivalo tudi na kolonizacijo. Nadomeščanje serotipov, katerih antigeni so vključeni v cepivo, z drugimi, pogosto zelo odpornimi serotipi, zlasti 19A, je imelo za posledico ne le nespremenjeno pogostnost kolonizacije, ampak tudi nespremenjeno odpornost pnevmokokov proti makrolidom in penicilinu. Le ena raziskava je opazila zamenjavo povsem proti penicilinu odpornih sevov z intermediarno odpornimi. Odpornost proti trimetoprimu s sulfametoksazolom se je pri pnevmokokih, ki kolonizirajo nosnožrelni prostor, z nadomeščanjem zmanjšala *(18)*.

Poleg nadomeščanja serotipov, vključenih v cepivo, z odpornejšimi serotipi so opazili naraščanje odpornosti tudi pri ne povsem eradiciranih serotipih, ki so vključeni v cepivo. Pojav opozarja na to, da na odpornost poleg sprememb serotipov, ki jih je povzročilo cepljenje, vpliva selekcijski pritisk antibiotikov *(22)*. O pomenu selekcijskega pritiska antibiotikov, posebej azitromicina, govori tudi naraščanje pogostnosti odpornih sevov serotipa 19A v okoljih, ki cepljenja otrok niso uvedla *(23)*.

Nedavna ameriška analiza je primerjala učinek cepiva na incidenco invazivne pnevmokokne bolezni glede na stare in nove mejne vrednosti za MIK parenteralnega penicilina pri nemeningitisnih okužbah. Incidenca se je skoraj v vseh starostnih skupinah zmanjšala ne glede na mejne vrednosti. Največ okužb z odpornimi sevi tudi ob upoštevanju novih mejnih vrednosti po uvedbi cepljenja s 7-valentnim cepivom povzročajo sevi, ki predstavljajo razliko med 7- in 13-valentnim cepivom, z izjemo serotipa 6A, ki je z novimi mejnimi vrednostmi postal občutljivejši. Serotipi, ki v 13-valentno cepivo niso vključeni, povzročajo ob novih mejnih vrednostih manj okužb z odpornimi pnevmokoki. Ugotovitev kaže na visoko stopnjo odpornosti serotipov, ki predstavljajo razliko med 7- in 13-valentnim cepivom, razen serotipa 6A *(23)*.

Čeprav so nadomeščanje cepilnih serotipov z odpornimi serotipi, predvsem 19A, opazili po vsem svetu, opisujejo tudi nekatere izjeme. V Italiji ostaja odpornost proti pnevmokokom še vedno vezana na cepilne serotipe, ki niso povsem izkoreninjeni. Poročilo iz Ligurije pa navaja, da je prišlo do nadomeščanja s serotipom 19A, ki pa ne kaže zmanjšane občutljivosti za penicilin *(24, 25)*.

Cepljenje s 7-valentnim konjugiranim pnevmokoknim cepivom je vplivalo tudi na pogostnost invazivnih okužb in kolonizacije pri necepljenih otrocih in odraslih. Posredni premiki v odpornosti so manj raziskani. Na Aljaski so ugotovili, da se je zmanjšala koloniziranost z odpornimi sevi, povečala pa koloniziranost z intermediarno občutljivimi *(18)*.

SKLEP

Cepljenje otrok s 7-valentnim konjugiranim pnevmokoknim cepivom je pokazalo, da lahko s cepljenjem, usmerjenim proti odpornim serotipom, vplivamo na pogostnost okužbe in kolonizacijo z odpornimi sevi pnevmokokov. Učinek je zmanjšalo nadomeščanje s serotipi, ki niso vključeni v cepivo in so pogosto obenem zelo odporni. Širjenje odpornih serotipov, predvsem 19A, po uvedbi cepljenja lahko pripišemo širjenju posebej uspešnih odpornih klonalnih kompleksov pnevmokokov. Nekatere ugotovitve, zlasti o naraščanju odpornosti pri drugih serotipih celo tistih, ki so vključeni v cepivo, pa kažejo na prisotnost drugih dejavnikov, posebno selekcijskega pritiska antibiotikov *(22)*. Sočasno zmanjšanje porabe antibiotikov se zdi poleg cepljenja nujen ukrep za preprečitev okužb z odpornimi pnevmokoki.

Ker se je po cepljenju otrok s 7-valentnim konjugiranim cepivom problem odpornosti v večini okolij premaknil na serotipe, ki niso vključeni v cepivo, predvsem 19A, se zdi logično, da bo novo cepivo, ki vključuje serotip 19A, zelo ugodno vplivalo na občutljivost pnevmokokov za antibiotike. Dokler seveda ne bo prišlo do novega nadomeščanja s serotipi, ki smo jih, tudi s prekomerno rabo antibiotikov, vzgojili v superbakterije.

LITERATURA

1. Ihan A. Pnevmokok. In: Gubina M, Ihan A. Medicinska bakteriologija z imunologijo in mikologijo. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2002.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2010. Annual report of the European antimicrobial resistance surveillance network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2011.
3. Čižman, M, Paragi M, Gubina M, et al. Epidemiologija invazivnih pnevmokoknih okužb v Sloveniji, 1997–1998. Zdrav Vestn. 2000; 69: 587–92.
4. Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. Lancet. 2011; 378 (9807): 1962–73.
5. Musher DM, Sampath R, Rodriguez-Barradas MC. The potential role for protein-conjugate pneumococcal vaccine in adults: What is the supporting evidence? Clin Infect Dis. 2011; 52 (5): 633–40.
6. Summary of product characteristics – Syflorix [internet]. London: EMA; c1995–2012 [citirano 2013 Jan 28]. Dosegljivo na: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000973/WC500054346.pdf
7. Pokorn M, Čižman M, Beović B. Zaščita pred pnevmokokno okužbo. In: Beović B, Strle F, Tomažič J, eds. Novosti v infektologiji. Preprečevanje okužb: imunoprofilaksa in kemoprofilaksa. Infektološki simpozij; 2012 Mar; Ljubljana. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD; 2012. p. 107–19.
8. Huss A, Scott P, Stuck AE, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. CMAJ. 2009; 180 (1): 48–58.
9. Moberley S, Holden J, Tatham DP, et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. 2008 Oct 8 [citirano 2013 Jan 28]. In: The Cochrane Database of Systematic Reviews [internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Ltd. c1999–2013. 569K. Dosegljivo na: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000422.pub2/abstract;jsessionid=58F158691233FE383F5F39AE90270956.d01t03. Številka vpisa: CD000422.
10. de Roux A, Schmoele-Thoma B, Siber GR, et al. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. Clin Infect Dis. 2008; 46 (7): 1015–23.
11. Jackson LA, Meuzil KM, Nahm MH, et al. Immunogenicity of varying dosages of 7-valent pneumococcal polysaccharide–protein conjugate vaccine in seniors previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Vaccine. 2007; 25 (20): 4029–37.
12. Powers DC, Anderson EL, Lottenbach K, et al. Reactogenicity and immunogenicity of a protein-conjugated pneumococcal oligosaccharide vaccine in older adults. J Infect Dis. 1996; 173 (4): 1014–8.
13. Miernyk KM, Butler JC, Bulkow LR, et al. Immunogenicity and reactogenicity of pneumococcal polysaccharide and conjugate vaccines in Alaska native adults 55–70 years of age. Clin Infect Dis. 2009; 49 (2): 241–8.
14. Ridda I, MacIntyre CR, Lindley R, et al. Immunological responses to pneumococcal vaccine in frail older people. Vaccine. 2009; 27 (10): 1628–36.
15. Goldblatt D, Southern J, Andrews N, et al. The immunogenicity of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine versus 23-valent polysaccharide vaccine in adults aged 50–80 years. Clin Infect Dis. 2009; 49 (9): 1318–25.
16. French N, Gordon SB, Mwalukomo T, et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. N Engl J Med. 2010; 362 (9): 812–22.
17. Summary of opinion (post authorisation) [internet]. Prevenar 13; c1995–2012 [citirano 2013 Jan 21]. Dosegljivo na: www.ema.europa.eu
18. Dagan R, Klugman KP. Impact of conjugated pneumococcal vaccines on antibiotic resistance. Lancet Inf Dis. 2008; 8: 785–95.
19. ECDC: EARS-Net Database [internet]. European Centre for Disease Prevention and Control; c2005–2013 [citirano 2013 Jan 28]. Dosegljivo na: ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-net/database/Pages/database.aspx
20. Čižman M, Paragi M. Smiselna raba antibiotikov pri zdravljenju okužb v otorinolaringološkem področju. Med Razgl. 2012; 51 Suppl 4: 47–54.
21. Kastrin T, Gubina M, Paragi M, et al. Macrolide resistance among invasive Streptococcus pneumoniae in Slovenia. J Antimicrob Chemother. 2008; 62 (3): 328–9.
22. Song JH, Dagan R, Klugman KP, et al. The relationship between pneumococcal serotypes and antibiotic resistance. Vaccine. 2012; 30 (17): 2728–37.
23. Hampton LM, FarleyMM, Schaffner W, et al. Prevention of antibiotic non-susceptible Streptococcus pneumoniae with conjugate vaccine. J Infect Dis. 2012; 205: 401–11.
24. Ansaldi F, Canepa P, de Florentis D, et al. Increasing incidence of Streptococcus pneumoniae serotype 19A and emergence of two vaccine escape recombinant ST695 strains in Liguria, Italy, 7 years after implementation of the 7-valent conjugated vaccine. Clin Vaccine Immunol. 2011; 18 (2): 343–5.
25. Gherardi G, D'Ambrosio F, Visaggio D, et al. Serotype and clonal evolution of penicillin-nonsusceptible invasive Streptococcus pneumoniae in the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine era in Italy. Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56 (9): 4965–8.

Urban Brulc[1]

Posredovanje zdravstvenih osebnih podatkov specialistom medicine dela, prometa in športa, imenovanim zdravnikom in delodajalcem

Disclosure of Health Data to Occupational, Traffic and Sports Medicine Specialists, Appointed Physicians and Employers

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: zdravstveni osebni podatki, zdravstvena dokumentacija, preventivni zdravstveni pregledi, upravni postopek, pravice delodajalcev, medicina dela, prometa in športa, zdravnik družinske medicine

V prispevku so obravnavani pravni vidiki dopustnega in nedopustnega razkrivanja bolnikovih osebnih podatkov, ki izvirajo iz zdravstvene dokumentacije, kadar te podatke potrebujejo specifične kategorije zunanjih uporabnikov – izvajalci zdravstvenih storitev na področju medicine dela, prometa in športa, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, kadar odloča o nekaterih pravicah iz zdravstvenega zavarovanja, ter delodajalci, kadar odločajo o pravicah iz delovnega razmerja delavcev – bolnikov. V nekaterih primerih je za razkritje osebnih podatkov podana izrecna in neposredna zakonska podlaga, včasih je razkritje dopustno le na podlagi privolitve bolnika, v določenih okoliščinah pa celo privolitev bolnika ne ustvarja veljavne pravne podlage za zbiranje in nadaljnjo obdelavo osebnih podatkov, ki se nanašajo nanj.

ABSTRACT

KEY WORDS: personal health data, health records, preventive medical examination, administrative procedure, rights of employers, occupational, traffic and sports medicine, family medicine physician

The present article deals with the legal aspects of lawful and unlawful disclosure of patient's personal data, derived from health records, when these data are needed by various external users, such as the providers of health care services in the field of occupational, traffic and sports medicine; the Health Insurance Institute of Slovenia, when deciding on some rights arising from compulsory health insurance; and employers, when deciding on the rights and duties of the employees – patients. In some cases, the disclosure of personal data is based on an explicit statutory basis; sometimes, disclosure is allowed only on the basis of the patient's consent; in certain circumstances, however, even such consent does not constitute a valid legal basis for collecting and further processing personal data relating to the patient.

[1] Urban Brulc, univ. dipl. prav., Urad informacijskega pooblaščenca, Vošnjakova ulica 1, 1000 Ljubljana; urban.brulc@ip-rs.si

UVOD

Zdravnik družinske ali splošne medicine kot eden izmed štirih kategorij izbranih osebnih zdravnikov (v nadaljevanju osebni zdravnik) je v večini primerov nosilec zdravljenja, ki ga izvaja sam ali pa ga po njegovem pooblastilu (napotitvi) izvajajo drugi zdravniki raznih specialnosti (napotni zdravniki).

Osrednja vloga osebnega zdravnika se kaže tudi na področju upravljanja z zdravstveno dokumentacijo bolnikov. Iz Zakona o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju (ZZVZZ – 80. člen), Zakona o zdravstveni dejavnosti (ZZDej – 46. člen) in Pravil obveznega zdravstvenega zavarovanja (Pravila OZZ – 174. člen) izhaja, da osebni zdravnik »vodi in zbira« zdravstveno dokumentacijo o bolniku *(1–3)*. To pomeni, da ne vodi le dokumentacije, ki je ustvarjena pri neposredni obravnavi bolnika, ampak zbira tudi osnovno dokumentacijo, ki je nastala pri zdravnikih v okviru specialistične in bolnišnične obravnave bolnika. Če pustimo ob strani, da povratno obveščanje s strani napotnih zdravnikov v praksi ne poteka najbolje, je gotovo, da zdravstvena dokumentacija pri osebnem zdravniku ravno zaradi celovitosti igra zelo pomembno vlogo, ne samo za potrebe tekoče in bodoče zdravstvene oskrbe, ampak tudi za druge namene. Zato se neredko dogaja, da se, z željo po pridobitvi zdravstvenih osebnih podatkov o bolnikih, na osebnega zdravnika (oziroma na izvajalca zdravstvenih storitev, kjer ta opravlja delo) obrnejo druge osebe, organi in organizacije, ki jih skupno imenujemo kar zunanji uporabniki.

V tem prispevku nas zanima, kateri od izbranih zunanjih uporabnikov – izvajalci zdravstvenih storitev na področju medicine dela, prometa in športa (izvajalci MDPŠ), Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) in delodajalci – pod kakšnimi pogoji in v kakšnem obsegu so do podatkov upravičeni. Izhodiščno pravilo pri obdelavi (na primer pri razkrivanju ali posredovanju) osebnih podatkov bolnikov je, da teh ni dopustno razkrivati drugim osebam (uporabnikom), če za to ni na voljo ustrezne pravne podlage v zakonu ali privolitvi bolnika.

POSREDOVANJE ZDRAVSTVENIH OSEBNIH PODATKOV SPECIALISTOM MEDICINE DELA, PROMETA IN ŠPORTA

Izvajalci MDPŠ pri izvajanju storitev niso le ustvarjalci (lastne) zdravstvene dokumentacije, ampak tudi uporabniki že obstoječe zdravstvene dokumentacije, ki je nastala in ki se nahaja pri drugih izvajalcih zdravstvenih storitev, zlasti tistih na primarni ravni. Razumljivo je, da je za celovito, učinkovito in zanesljivo presojo zdravstvenega stanja pogosto potreben tudi vpogled v zdravstveno dokumentacijo pri drugih izvajalcih, saj opravljen pregled in preiskave, pojasnila bolnika in morebitne navedbe bolnikovega delodajalca ne zadoščajo, ali pa bi bila dodatna diagnostika prezamudna, predraga ali kako drugače prezahtevna. Poleg tega določenih bolezni ni mogoče ugotoviti niti pri poglobljenem pregledu *(4)*.

Preventivni zdravstveni pregledi delavcev

Obveznost delodajalca po Zakonu o varnosti in zdravju pri delu (ZVZD-1) je, da zagotavlja pogoje za varnost in zdravje pri delu *(5)*. Med preventivne ukrepe delodajalca spada zagotavljanje zdravstvenih pregledov delavcev (33. in 36. člen ZVZD-1), ki so po drugi strani ena izmed najbolj značilnih nalog izvajalcev MDPŠ oziroma pooblaščenega zdravnika, specialista MDPŠ. Vrste, obseg in vsebina preventivnih zdravstvenih pregledov ter načini in roki za njihovo izvajanje so določeni v Pravilniku o preventivnih zdravstvenih pregledih delavcev (PPZPD) *(6)*. Poleg zdravstvenih pregledov pred zaposlitvijo (predhodni pregledi) poznamo še občasne oziroma periodične preglede, s katerimi se ugotavlja, ali delavec še izpolnjuje posebne zdravstvene in psihofizične zahteve na določenem delovnem mestu, in ciljne ali usmerjene zdravstvene preglede (na primer, če obstaja sum na bolezni odvisnosti, ki lahko vplivajo na delovno zmožnost delavca, ali če obstaja dvom o delavčevi zmožnosti za dosedanje delo po bolezni ali poškodbi izven dela bolezni, ki zahteva daljše zdravljenje) *(7)*.

Oglejmo si primer, pri katerem nas zanima, ali je razkritje zdravstvene dokumentacije bolnika dopustno.

Primer 1

Izvajalec MDPŠ je zaprosil delavčevega osebnega zdravnika za pridobitev originalne zdravstvene dokumentacije na vpogled ali za pridobitev njene kopije. Pri tem je zgolj navedel identifikacijske podatke o bolniku ter pojasnil, da potrebuje dokumente za pripravo ocene o zmožnosti za opravljanje dela, drugih dokumentov ali zapisov pa ni priložil. Zdravstveni dom, ki je formalni upravljavec predmetne zdravstvene dokumentacije, je to res posredoval izvajalcu MDPŠ.

Na splošno velja, da je izmenjava osebnih podatkov med izvajalci zdravstvenih storitev dopustna, če so podatki potrebni za izvedbo zdravstvene oskrbe bolnika, na katerega se podatki nanašajo – tako določa Zakon o pacientovih pravicah (ZPacP) v 4. točki šestega odstavka 44. člena *(8)*. Če bi izolirano od ostalih predpisov upoštevali le to pravilo, bi bilo posredovanje zdravstvene dokumentacije v konkretnem primeru dopustno tudi, če bolnik – delavec v to ne bi privolil. Toda na področju izmenjave zdravstvene dokumentacije med osebnim zdravnikom in izvajalcem MDPŠ za potrebe preventivnih zdravstvenih pregledov velja posebnost, ki jo je v sistem varstva osebnih podatkov vpeljal PPZPD (13. člen) že leta 2002, s tem da je kot pogoj za posredovanje zdravstvene dokumentacije predvidel soglasje oziroma privolitev bolnika (zanimivo je, da stari Pravilnik o načinu in postopku za opravljanje preventivnih zdravstvenih pregledov delavcev iz leta 1971 tega pravila še ni določal). S tem je pravodajalec poskrbel za višjo raven varstva zasebnosti in avtonomije bolnika, kot jo ima bolnik na drugih področjih zdravstva. Po drugi strani je res, da ima to pravilo (pogoj privolitve) tudi slabo stran, ker lahko bolnik na primer v interesu ohranitve zaposlitve prepreči, da bi se zdravnik specialist MDPŠ seznanil s pomembnimi podatki o zdravstvenem stanju bolnika, na primer, da je bolnik, ki opravlja višinska gradbena dela, epileptik *(4)*. Dejstvo, da je bilo soglasje namesto v zakonu predpisano v podzakonskem aktu z vidika 38. člena Ustave Republike Slovenije (ta zahteva, da se osebni podatki in njihova obdelava določa le z zakonom), ni problematično, ker PPZPD s tem ni predpisal nove vrste obdelave osebnih podatkov, poleg tega pa je pogoj soglasja v interesu večjega varstva zasebnosti bolnika in ne obratno. Še več, po novem (od leta 2011) je pogoj soglasja oziroma privolitve določen celo z zakonom – v četrtem odstavku 33. člena ZVZD-1. Zakon je izjavo volje bolnika pravilno poimenoval kot »privolitev« namesto »soglasje«, poleg tega je jasno določil, da mora biti privolitev pisna. Jasno je tudi določeno, da se posredovanje ne nanaša le na zdravstveno dokumentacijo, ampak širše na kakršne koli »podatke o zdravstvenem stanju«, torej ne glede na vir podatkov, vrsto zapisa ali način sporočanja. Tudi vsebinsko je ta pojem zelo širok, saj glede na 45. člen ZPacP pomeni ne samo informacije o njegovem zdravstvenem stanju v ožjem smislu (na primer diagnoza), ampak tudi o njegovih osebnih, družinskih in socialnih razmerah ter informacije v zvezi z ugotavljanjem, zdravljenjem in s spremljanjem bolezni ali poškodb.

Posredovanje zdravstvene dokumentacije ali drugačno sporočanje podatkov o zdravstvenem stanju je torej dopustno (zakonito) samo, če izvajalec MDPŠ izkaže, da je bolnik za to podal pisno privolitev. Seveda ima enak učinek tudi neposredno zaprosilo bolnika za posredovanje zdravstvene dokumentacije. V nobenem primeru (torej s privolitvijo ali brez nje) ni dopustno, da se zdravstvena dokumentacija najprej posreduje delodajalcu zato, da bi jo ta potem posredoval izvajalcu MDPŠ.

Zanimivo je, da pogoj privolitve velja tudi za preglede operativnih gasilcev, ki poklicno opravljajo operativne naloge gasilstva (ne pa tudi za prostovoljne gasilce), ker področni Pravilnik o ugotavljanju zdravstvene sposobnosti operativnih gasilcev v 7. členu določa, da se zdravstveni pregled opravi na enak način, kot je določen s PPZPD *(9)*.

Primer 2

Podano je enako dejansko stanje kot v primeru 1, s to razliko, da kot uporabnik nastopa specialist MDPŠ (v okviru dispanzerja MDPŠ), ki opravlja delo pri istem izvajalcu zdravstvenih storitev (zdravstvenem domu) kot bolnikov osebni zdravnik.

Posebnost primera 2 je, da izvajalec zdravstvenih storitev hkrati nastopa v vlogi upravljavca (imetnika osebnih podatkov) in uporabnika osebnih podatkov (zunanjega upravljavca). Upravljavec v smislu predpisov o varstvu osebnih podatkov namreč ni posamezni zdravnik, ambulanta ali druga organizacijska enota izvajalca zdravstvenih storitev na primarni ravni, pač pa izvajalec kot pravna oseba oziroma zdravstvena ustanova. Zato bi lahko sklepali, da je izmenjava osebnih podatkov med osebnim zdravnikom in specialistom MDPŠ dopustna tudi brez privolitve bolnika, saj gre za notranjo obdelavo osebnih podatkov in ne za izmenjavo med različnimi upravljavci. Vendar to v resnici ne drži. Nikakor ni dopustno, da bi bili bolniki, ki preventivni zdravstveni pregled opravljajo pri istem izvajalcu zdravstvenih storitev, kjer imajo tudi osebnega zdravnika, v slabšem položaju kot tisti, ki pregled opravljajo pri drugem izvajalcu MDPŠ. Poleg tega 13. člen PPZPD govori o izmenjavi zdravstvene dokumentacije med zdravniki (tj. med osebnim zdravnikom in specialistom MDPŠ) in ne med upravljavci, zaradi česar upravičeno sklepamo, da pogoj privolitve velja tudi takrat, kadar zdravnika opravljata delo pri istem izvajalcu zdravstvenih storitev.

Nekatere druge vrste zdravstvenih pregledov

Primer 3

Podano je enako dejansko stanje kot v primeru 1, s to razliko, da je izvajalec MDPŠ potreboval zdravstveno dokumentacijo za namen izvedbe drugih vrst zdravstvenih pregledov, in sicer:

- *zdravstvenega pregleda vrhunskega športnika, katerega pregled se financira iz sredstev ZZZS,*
- *zdravstvenega pregleda rekreativnega športnika,*
- *zdravstvenega pregleda za posest in nošenje orožja,*
- *zdravstvenega pregleda kandidata za voznika in voznika motornega vozila (obdobni in kontrolni pregled) ali*
- *zdravstvenega pregleda poklicnega voznika motornega vozila.*

Vsi zgornji primeri se bistveno razlikujejo od primera 1. Izvajalec MDPŠ za pridobitev relevantne zdravstvene dokumentacije namreč ni dolžan izkazati privolitve bolnika oziroma, povedano drugače, osebni zdravnik lahko izvajalcu MDPŠ posreduje zaprošeno zdravstveno dokumentacijo zgolj na podlagi zgoraj omenjenega ZPacP (4. točka šestega odstavka 44. člena). Razlog je v tem, da za tovrstne preglede nobeden od področnih zakonov ali podzakonskih predpisov ni predpisal pogoja privolitve bolnika. To velja za Zakon o športu (ZSpo), Zakon o orožju (ZOro-1) in Zakon o voznikih (ZVoz) – ta celo izrecno določa, da izvajalec MDPŠ mora vpogledati tudi v zdravstveno dokumentacijo, s katero sicer razpolaga izbrani osebni zdravnik bolnika *(10–12)*. Podobno kot v zgornjih primerih velja tudi za zdravstvene preglede pilotov I. in II. kategorije.

POSREDOVANJE OSEBNIH PODATKOV IMENOVANIM ZDRAVNIKOM IN ZDRAVSTVENI KOMISIJI

Konkretno odločanje o nekaterih pravicah iz obveznega zdravstvenega zavarovanja je primarno v rokah zdravnikov, v nekaterih primerih pa o pravicah odloča ZZZS. Poleg posebnih vrst postopkov, ki jih vodijo območne enote in direkcija ZZZS, o nekaterih pravicah, ki so povezane s strokovnimi medicinskimi vprašanji, odločajo imenovani zdravniki pri ZZZS in zdravstvena komisija pri ZZZS, ki nastopa kot pritožbeni organ zoper odločitve imenovanih zdravnikov.

Razumljivo je, da imenovani zdravniki in zdravstvena komisija (ta pridobi zdravstveno dokumentacijo praviloma od imenovanega zdravnika in ne neposredno od osebnega zdravnika) za svoje delo potrebujejo tudi vpogled v zdravstveno dokumentacijo bolnikov, saj odločajo o vsebinskih – strokovnih vprašanjih, ta pa so vezana na zapise v zdravstveni dokumentaciji. Toda zgolj dejstvo, da je zdravstvena dokumentacija nujno potrebna za odločanje v postopku, in dejstvo, da se z dokumentacijo seznanijo le zdravniki (razen enega člana zdravstvene komisije), ne ustvarja pravne podlage za njeno pridobitev. V konkretnem primeru je zanimivo, da zakonske

pravne podlage ni v predpisih s področja zdravstva, ampak v Zakonu o splošnem upravnem postopku (ZUP – 34. a člen) *(13)*. Zato privolitev bolnika ni potrebna. Omenjeno zakonsko podlago dopolnjujejo (ne predstavljajo pa samostojne pravne podlage) še Pravila OZZ, na primer v 197. členu, ki se nanaša na zdraviliško zdravljenje, in v 236. členu, ki se nanaša na začasno zadržanost z dela.

ZUP v petem odstavku 139. člena, ki določa, da si zdravstvene podatke lahko uradna oseba priskrbi le, če tako določa zakon, ali na podlagi izrecne pisne privolitve stranke, ne pride v poštev. Razlog je v tem, da je zakon, ki ga ima v mislih ta določba, ravno omenjeni 34. a člen ZUP, ki predstavlja splošno podlago za pridobivanje vseh vrst osebnih podatkov, če je seveda izpolnjen pogoj potrebnosti. Drug razlog je ta, da zdravstvena dokumentacija ni uradna evidenca.

Da pa se v obravnavanih postopkih sploh uporablja ZUP, izhaja iz 85. člena ZZVZZ, 256. člena Pravil OZZ in tudi 1. ter 2. člena ZUP. Uporaba ZUP je sicer teoretično lahko sporna v zvezi s tistimi imenovanimi zdravniki, ki to delo opravljajo le na podlagi podjemne pogodbe in niso zaposleni pri ZZZS, vendar se v to problematiko v tem prispevku ne spuščamo *(14)*.

Z zdravstveno dokumentacijo se ZZZS lahko seznani še v primeru izvajanja finančnega nadzora, seveda v mejah načela sorazmernosti.

Če za potrebe preverjanja upravičenosti financiranja zdravstvenih storitev komercialna zavarovalnica, ki izvaja prostovoljna zdravstvena zavarovanja, zaprosi za seznanitev z zdravstveno dokumentacijo, ZUP ne pride v poštev. Dopustnost posredovanja v takih primerih je utemeljena v Zakonu o zavarovalništvu (ZZavar – 154. člen) ali v privolitvi bolnika *(15)*.

POSREDOVANJE OSEBNIH PODATKOV DELODAJALCU

Splošno pravilo na področju pravic delodajalcev je, da praviloma nimajo pravice do seznanitve z zdravstvenimi osebnimi podatki delavcev, zlasti ne z diagnozo. To pravilo ima nekaj izjem. Tako se delodajalec lahko seznani npr. *(16, 17)*:

- z vsebino, ki redoma izhaja iz obrazca ER-8 (prijava poškodbe pri delu), po tem, ko ga dopolni še osebni zdravnik,
- z vsebino, ki redoma izhaja iz potrdila o upravičeni zadržanosti od dela (tudi pred zaključkom bolniškega staleža),
- z vsebino splošnih zdravniških potrdil, ki ne vsebujejo na primer diagnoz, vrste terapije ali razlogov za zdravstveno stanje (na primer potrdilo o obstoju kronične bolezni, potrdilo o dieti in potrdilo o dojenju),
- z vsebino, ki redoma izhaja iz spričevala MDPŠ (to so zgolj podatki o (ne)sposobnosti za določeno delo oziroma omejitve),
- s podatkom o stopnji invalidnosti,
- z režimom gibanja (bolniški red), ki ga določi osebni zdravnik za čas bolniške odsotnosti, in
- s časom zdravstvene oskrbe (datum in ura), ko je delavec na primer obiskal izvajalca zdravstvenih storitev zaradi zdravstvenega pregleda, ambulantnega posega, operacije, rehabilitacije in podobno.

V vseh primerih mora biti izpolnjen še pogoj, da so podatki primerni in potrebni za odločanje o konkretnih pravicah in obveznostih iz delovnega razmerja *(16, 17)*.

Primer 4

Bolnik je po končani odsotnosti z dela do 30 dni prejel potrdilo o upravičeni zadržanosti z dela, ki ga je predložil svojemu delodajalcu. Kasneje je bolnik osebnega zdravnika zaprosil še za izdajo zdravniškega potrdila, ki naj bi vsebovalo podrobnejše razloge za zadržanost od dela (diagnoza in vrsta terapije) in ki naj bi ga posredoval svojemu delodajalcu. Ta je na tak način preverjal, ali so razlogi za odsotnost po njegovem mnenju upravičeni. Bolnik je prošnji priložil podpisan obrazec (pripravljen s strani delodajalca), iz katerega je izhajalo, da privoli v razkritje teh podatkov za namen izvrševanja pravic in obveznosti iz delovnega razmerja.

Ker izrecne zakonske podlage za razkritje tovrstnih podatkov delodajalcu ni, se postavlja vprašanje, kakšen je učinek privolitve bolnika. Čeprav zdravniška potrdila, namenjena delodajalcem, redoma ne smejo vsebovati podrobnosti o zdravstvenem stanju, je sama izdaja takega potrdila s strani osebnega zdrav-

nika dopustna, če bolnik v to izrecno privoli (četrti odstavek 44. člena ZPacP). To velja ne samo za izdajo zdravniških potrdil, ampak tudi za kakršno koli razkrivanje osebnih podatkov bolnikov. Toda v konkretnem primeru bi zelo verjetno šlo za nedopustno zbiranje in nadaljnjo obdelavo takih zdravniških potrdil na strani delodajalca. Razloga sta dva. Najprej podatki niso potrebni in primerni za uresničevanja pravic in obveznosti iz delovnega razmerja ali v zvezi z delovnim razmerjem. Poleg tega bi privolitev šteli za neveljavno zaradi delodajalčevega očitnega izkoriščanja položaja nadrejenosti, zaradi česar privolitev ne bi izražala bolnikove svobodne volje. Slednjemu stališču je v podporo tudi razmišljanje pripravljavcev nove evropske ureditve – osnutek Uredbe Evropske unije o varstvu osebnih podatkov v 7. členu namreč določa, da privolitev ni pravna podlaga za obdelavo, če obstaja znatno neravnovesje med položajem posameznika in upravljavca *(18)*.

ZAKLJUČEK

Ključne ugotovitve iz zgoraj obravnavanih problemskih skupin so naslednje:

- Posebnost varstva osebnih podatkov v zdravstvu je, da lahko izvajalec MDPŠ za potrebe preventivnega zdravstvenega pregleda delavca pridobi zdravstveno dokumentacijo (ali osebne podatke) od delavčevega osebnega zdravnika le na podlagi delavčeve predhodne pisne privolitve. To ne velja za ostale vrste zdravstvenih pregledov pri izvajalcih MDPŠ.
- Imenovani zdravniki in zdravstvena komisija pri ZZZS so za odločanje v postopkih po ZZVZZ brezpogojno upravičeni do pridobitve zdravstvene dokumentacije, ki jo vodi bolnikov osebni zdravnik, in sicer na podlagi ZUP. ZZZS se lahko seznani z zdravstveno dokumentacijo še v primeru izvajanja finančnega nadzora. Zavarovalnice, ki izvajajo prostovoljna zdravstvena zavarovanja, so na podlagi ZZavar upravičene do seznanitve z zdravstveno dokumentacijo, če jo potrebujejo za namen kontrole obračunavanja in financiranja zdravstvenih storitev.
- Delodajalec do podatkov o zdravstvenem stanju delavcev praviloma ni upravičen, ali pa je do njih upravičen le v manjšem obsegu. Če za seznanitev ni na voljo izrecne zakonske podlage, delodajalec podatkov o zdravstvenem stanju ne sme zbirati niti na podlagi privolitve. To pa ne pomeni, da osebni zdravnik ne bi smel bolniku izdati zdravniškega potrdila (pa čeprav za namen predložitve delodajalcu), ki bi vsebovalo tudi podrobnosti glede zdravstvenega stanja, če bolnik v to izrecno in pisno privoli. Taka privolitev bi bila namreč neveljavna le v razmerju do delodajalca, ne pa tudi v razmerju do osebnega zdravnika.

LITERATURA

1. Pravila obveznega zdravstvenega zavarovanja 2003. Uradni list RS št. 30/2003.
2. Zakon o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju 1992. Uradni list RS št. 9/1992.
3. Zakon o zdravstveni dejavnosti 1992. Uradni list RS št. 9/1992.
4. Lazar I. Ali res lahko specialist medicine dela strokovno dela brez pregleda kurativnega kartona? Isis. 1997; 6 (12): 52–3.
5. Zakon o varnosti in zdravju pri delu 2011. Uradni list RS št. 43/2011.
6. Pravilnik o preventivnih zdravstvenih pregledih delavcev 2002. Uradni list RS št. 87/2002, 29/2003 – popr. in 124/2006.
7. Belopavlovič N. Preventivni zdravstveni pregled. Pravna praksa. 2009; 49/50: 27.
8. Zakon o pacientovih pravicah 2008. Uradni list RS št. 15/2008.
9. Pravilnik o ugotavljanju zdravstvene sposobnosti operativnih gasilcev 2007. Uradni list RS št. 65/2007, 80/2008 in 9/2011.
10. Zakon o orožju 2000. Uradni list RS št. 61/2000, 73/2004 in 85/2009.
11. Zakon o športu 1998. Uradni list RS št. 22/1998, 97/2001-ZSDP, 27/2002 Odl. US, 110/2002-ZGO-1 in 15/2003-ZOPA.
12. Zakon o voznikih 2010. Uradni list RS št. 109/2010.

13. Zakon o splošnem upravnem postopku 2006. Uradni list RS št. 24/2006 – UPB, 105/2006 – ZUS-1, 126/2007, 65/2008 in 8/2010.
14. Slokan J. Sporna ureditev instituta imenovanega zdravnika. Pravna praksa. 2010; 6/7: 12-3.
15. Zakon o zavarovalništvu 2000. Uradni list RS št. 13/2000, 31/2000 – ZP-L, 91/2000 – popr., 21/2002, 52/2002 – ZJA, 29/2003 – Odl. US, 40/2004 – ZDDPO-1, 50/2004, 76/2005 – ZZVZZ-H, 79/2006, 114/2006 – ZUE, 102/2007, 69/2008,19/2009, 49/2009, 79/2010 in 90/2012.
16. Kraigher T, Lemut-Strle R. Kako ravnati s podatki pacientov in komu jih posredovati: smernice za izvajalce zdravstvenih storitev. Ljubljana: Informacijski pooblaščenec RS; 2010.
17. Pirc Musar N, ed. Zasebnost delavcev in interesi delodajalcev – kje so meje? Ljubljana: Uradni list Republike Slovenije; 2008.
18. European Commission. Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data (General Data Protection Regulation) [internet]. Brussels: European Commission; c2012 [citirano 2013 Jan 14]. Dosegljivo na: http://ec.europa.eu/justice/newsroom/data-protection/news/120125_en.htm
19. Belopavlovič N. Napotitev na predhodni preventivni zdravstveni pregled. Pravna praksa. 2006; 28: 19.
20. Bilban M, Teržan M, Pušnik S, et al. Medicina dela za zdravnike družinske medicine: priročnik. Ljubljana: ZZD – Slovensko zdravniško društvo, Združenje za medicino dela, prometa in športa; 2002.
21. Bilban M. Medicina dela. Ljubljana: ZVD – Zavod za varstvo pri delu; 1999.
22. Bilban M. Zdravstveni pregledi kandidatov za voznike in voznikov motornih vozil v Sloveniji. In: Bilban M, ed. Strokovni posvet o medicini prometa; 1995 Apr 7–8; Rogaška Slatina. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za medicino dela; 1995. p. 73–88.
23. Brulc U. Razkrivanje podatkov iz zdravstvene dokumentacije drugim zdravnikom, bolniku in njegovim svojcem. Med Razgl. 2012; 51 Supp 1: 21–6.
24. Čajavec R, Drofenik P. Medicina dela, prometa in športa: priročnik. Celje: samozal. R. Čajavec; 2002.
25. Čajevec R. Medicina športa: priročnik. Celje: Diagnostični center Celje; 2006.
26. Gačnik L. Začasna nezmožnost za delo – pravna ureditev. Zdravstveno varstvo. 1995; 34 (1/2): 35–6.
27. Kopčavar Guček N. Sodelovanje med zdravniki družinske medicine in specialisti na različnih ravneh. Zdrav Vestn. 2003; 72 (11): 619–24.
28. Šilc T. Preventivni zdravstveni pregledi in ocena delovne zmožnosti. Zdravstveno varstvo. 1995; 34 (1/2): 25–8.
29. Žužek I. Zdravstveni pogoji, ki jih morajo izpolnjevati vozniki motornih vozil. In: Bilban M, ed. Strokovni posvet o medicini prometa; 1995 Apr 7–8; Rogaška Slatina. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za medicino dela; 1995. p. 131–6.

Matija Cevc[1]

Sladkorna bolezen in trigliceridi

Diabetes and Triglycerides

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: sladkorna bolezen tipa 2, postprandialna dislipidemija, hipertrigliceridemija, srčno-žilna bolezen

Inzulinska rezistenca pri sladkorni bolezni tipa 2 močno vpliva na krvne maščobe. Ta vpliv se prične že v prebavnem traktu, kjer sladkorna bolezen tipa 2 spodbuja sintezo apoproteina B-48 in apoproteina C III ter s tem vpliva na prehajanje prehranskih maščob v telo. Sladkorna bolezen tipa 2 vpliva tudi na povečano sproščanje maščobnih kislin iz maščobnih tkiv v cirkulacijo in sočasno upočasni njihovo prehajanje v mišice. Tako pride do presežka maščobnih kislin v portalni cirkulaciji, kar spodbudi sintezo trigliceridov in apoproteina B-100 v jetrih. Zaradi tega se poveča serumska raven lipoproteinov zelo majhne gostote in iz njih nastanejo manjši ostanki in pa zlasti manjši in bolj aterogeni lipoproteini nizke gostote. Tako nastali ostanki in lipoproteini nizke gostote hitreje prehajajo v žilno steno in s tem pospešujejo procese ateroskleroze. Številne raziskave in metaanalize so pokazale, da je hipertrigliceridemija, zlasti postprandialna, povezana z zgodnjo srčno-žilno boleznijo. Postprandialna hiperlipidemija povzroča tudi endotelijsko disfunkcijo ter povečuje oksidativni stres ter vnetno dogajanje v žilni steni.

ABSTRACT

KEY WORDS: type 2 diabetes, postprandial dyslipidemia, hypertriglyceridemia, cardiovascular disease

Type 2 diabetes has a major impact on blood lipids. This effect starts in the digestive tract, where it stimulates the synthesis of apoprotein B-48 and apoprotein C III, thereby influencing intestinal absorption of dietary triglycerides. Type 2 diabetes increases the release of fatty acids from adipose tissue into the circulation and at the same time slows down their entering the muscles. Due to an excess of fatty acids in the portal circulation, the synthesis of triglycerides and apoprotein B-100 in the liver is stimulated. Therefore, there is an increase in the level of serum of very low-density lipoproteins type 1. As a consequence of lipolysis, the smaller remnants of lipoproteins and particularly smaller and more atherogenic low-density lipoproteins are produced. The resulting remnants and low-density lipoproteins diffuse more rapidly into the subendothelial layer, accelerating the process of atherosclerosis. Numerous studies and meta-analyses have shown that hypertriglyceridemia, especially postprandial hypertriglyceridemia, is associated with early cardiovascular disease. Postprandial hyperlipidemia also causes endothelial dysfunction, increases oxidative stress and inflammation in the arterial wall.

[1] Prim. Matija Cevc, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; matija.cevc@kclj.si

UVOD

Sladkorna bolezen tipa 2 (SB-2) je tesno povezana z motnjami v presnovi maščob, saj najdemo dislipidemijo pri skoraj vseh sladkornih bolnikih *(1)*. Po eni strani SB-2 povzroča pospešeno nastajanje novih lipoproteinov, po drugi pa zavira katabolizem teh delcev in spreminja njihovo strukturo. Znana je t. i. aterogena dislipidemija, za katero je značilna povišana raven trigliceridov v serumu, znižana raven zaščitnih lipoproteinov visoke gostote (angl. *high density lipoprotein*, HDL) in prisotnost majhnih in bolj aterogenih lipoproteinov majhne gostote (angl. *low-density lipoprotein*, LDL) *(1)*. SB-2 pa povzroča tudi druge motnje v presnovi maščob, ki so prav tako zelo pomembne.

POSTPRANDIALNA DISLIPIDEMIJA

Po mastnem obroku pankreatična lipaza razgradi trigliceride v proste maščobne kisline (MK) in 2-monoacilglicerol, ki se v tankem črevesju absorbira s pasivno difuzijo ali z aktivnim transportom, pri katerem igra ključno vlogo MK-prenašalna beljakovina CD36 (angl. *fatty acid transporter*, FAT/CD36) *(2)*. Zanimivo je, da se razpoložljivost te beljakovine drastično poveča pri SB-2, debelosti, pa tudi pri mastni hrani *(3, 4)*.

V enterocitih potujejo 2-monoacilgliceroli in MK prek citoplazme do endoplazmatskega retikuluma (ER) s pomočjo vezalnih proteinov za MK (angl. *fatty acid-binding protein*, FABP). V ER pa encim monacilglicerol aciltransferaza omogoči kovalentno vez med MK in 2-monoacilgliceridom. Tako nastane diacilglicerol, temu pa diacilglicerol aciltransferaza pripne še tretjo MK in nastane triglicerid. Po tem mehanizmu se v enterocitih iz prehranskih maščob nastali trigliceridi z delovanjem mikrosomskega trigliceride prenašalnega proteina (angl. *microsomal triglyceride transport protein*, MTP) vežejo na apoprotein B-48 (apo B-48) in nastanejo hilomikroni, ki se sprostijo v limfo. Lipoproteinska lipaza na endotelijskih celicah žil odstrani že v petih minutah iz hilomikronov večino trigliceridov in nastanejo hilomikronski ostanki, ki pa se iz krvnega obtoka odstranijo bistveno počasneje. Postprandialno pa se poveča tudi sinteza lipoproteinov zelo nizke gostote (angl. *very low density lipoprotein*, VLDL) v jetrih in kar 80 % postprandialnih trigliceridov v krvi je iz VLDL in VLDL-ostankov *(5)*.

Inzulinska rezistenca je temeljna značilnost SB-2. Ena od posledic je zasičenost »skladiščnih« kapacitet v maščobnih tkivih in pospešena lipoliza v njih, saj je zaradi inzulinske rezistence zavrta tudi inhibicija lipolize v teh tkivih, poleg tega pa rezistenca upočasni prehajanje MK v mišice *(6)*. Tako se poveča razpoložljivost prostih MK v cirkulaciji, kar spodbudi novo nastajanje trigliceridov tako v jetrih kot tudi v črevesju, obenem pa povečana razpoložljivost prostih MK spodbudi tudi sintezo apo B-48 v črevesju in apoproteina B-100 v jetrih *(7)*. Za razliko od zdravih in primerno prehranjenih posameznikov inzulin pri SB-2 ne zavre nastajanja hilomikronov *(8, 9)*. Inzulinska rezistenca tudi pospeši sproščanje apoproteina C-III, ki negativno vpliva na hidrolizo trigliceridov v hilomikronih in receptorsko prehajanje hilomikronskih ostankov v jetra. SB-2 tako bistveno poviša raven s trigliceridi bogatih delcev (hilomikroni, VLDL) v cirkulaciji in upočasni njihovo očiščenje iz krvnega obtoka *(10)*.

HIPERTRIGLICERIDEMIJA IN SRČNO-ŽILNA BOLEZEN

Zmerno zvišana raven trigliceridov na tešče je že dolgo znan dejavnik tveganja za srčno-žilno bolezen. Na to je nakazovala že Framinghamska raziskava, potrdile pa so jo tudi številne druge epidemiološke študije. Tako so v metaanalizi prikazali, da hipertrigliceridemija poveča ogroženost za srčno-žilno bolezen pri moških za 32 % in pri ženskah kar za 72 %. V kolikor pa so pri oceni ogroženosti upoštevali tudi raven holesterola HDL, se je ogroženost zaradi trigliceridov sicer nekoliko zmanjšala (pri moških na 14 % in ženskah na 37 %), a je bila še vedno pomembna *(11)*.

Skladno s smernicami se običajno določa lipide na tešče po vsaj 12-urnem stradanju. Dejstvo pa je, da so ljudje večino svojega časa v postprandialnem stanju, saj smo resnično tešči le nekaj ur v zgodnjem jutranjem času *(12)*. Tako se je postavljalo vprašanje, kaj pomeni postprandialna hipertrigliceridemija.

Izkazalo se je, da ima postprandialna raven trigliceridov, holesterola LDL, ne-HDL in HDL pomembno napovedno vrednost za srčno-žilne dogodke v splošni populaciji *(13, 14)*. V študiji *Copenhagen City Heart Study*, ki so jo pričeli že leta 1976, so ob analizi leta 2007 našli zelo povedne rezultate. V raziskavo je bilo vključenih 7.581 žensk in 6.391 moških, med katerimi je doživelo v opazovanem obdobju srčni infarkt 786 žensk in 1.151 moških, umrlo pa je 4.398 žensk in 4.416 moških. Ko so opravili multivariatno analizo rezultatov, so ugotovili, da porast skupnega holesterola in trigliceridov, izmerjenih ne na tešče, zvišuje ogroženost za srčni infarkt. Najboljši napovednik srčnega infarkta pri ženskah je bila raven trigliceridov, pri moških pa holesterola. Zanimivo pa je, da je bil edini napovednik umrljivosti povišana raven trigliceridov *(15)*. Podobne rezultate so dobili pri *Copenhagen General Population Study*, v katero je bilo vključenih 58.434 preiskovancev *(16)*. Novejše raziskave so pokazale, da je še bolj kot raven trigliceridov na tešče povedna postprandialna raven lipidov, zlasti trigliceridov *(13)*. Ugotovili so tudi, da je pri SB-2 postprandialna hipertrigliceridemija povezana z zadebelitvijo intime/medije, postprandialno povišanje ravni apo B-48 s predklinično periferno arterijsko boleznijo, dokazano z znižanjem gleženjskega indeksa *(17–20)*.

Hipertrigliceridemija verjetno povzroča pospešeno aterosklerozo zaradi manjših ostankov VLDL in hilomikronov, ki nastanejo v procesu lipolize. Ti ostanki hitreje prehajajo v subendotelij arterij, kjer jih fagocitirajo makrofagi, ki se zaradi kopičenja holesterola in maščob postopoma spremenijo v penaste celice, ki tvorijo maščobne tračke in aterosklerotične lehe. Pri SB-2 to pretvorbo dodatno pospeši še glikozacija *(21)*. Postprandialna hipertrigliceridemija povzroča tudi endotelno disfunkcijo, oksidativni stres, vnetno dogajanje v žilni steni in prokoagulantno stanje *(22–24)*. Dokazali so, da se pri sladkornih bolnikih postprandialno poviša plazemska raven adhezijske molekule-1, C-reaktivnega proteina, F2-izoprostana, pa tudi levkocitov, kar vse pospešuje napredovanje ateroskleroze in verjetnost nastanka srčno-žilnega zapleta *(25)*.

LITERATURA

1. Kreisberg RA. Diabetic dyslipidemia. Am J Cardiol. 1998; 82 (12A): 67U–73U.
2. Phan CT, Tso P. Intestinal lipid absorption and transport. Front Biosc. 2001; 6: 299–319.
3. Greenwalt DE, Scheck SH, Rhinehart-Jones T. Heart CD36 expression is increased in murine models of diabetes and mice fed a high fat diet. J Clin Invest. 1995; 96 (3): 1382–8.
4. Poirier H, Degrace P, Niot I, et al. Localization and regulation of the putative membrane fatty-acid transporter (FAT) in the small intestine. Comparison with fatty acid-binding proteins (FABP). Eur J Biochem. 1996; 238 (2): 368–73.
5. Nakajima K, Nakano T, Tokita Y, et al. Postprandial lipoprotein metabolism: VLDL vs chylomicrons. Clin Chim Acta. 2011; 412 (15–16): 1306–18.
6. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, et al. Disorder of fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. Endocr Rev. 2002; 23 (2): 201–29.
7. Duez H, Lamarche B, Valero R, et al. Both intestinal and hepatic lipoprotein production are stimulated by an acute elevation of plasma free fatty acids in humans. Circulation. 2008; 117 (18): 2369–76.
8. Gonzalez-Rodriguez A, Mas Gutierrez JA, Sanz-Gonzalez S, et al. Inhibition of PTP1B restores IRS1-mediated hepatic insulin signaling in IRS2-deficient mice. Diabetes. 2010; 59 (3): 588–99.
9. Nogueira JP, Maraninchi M, Beliard S, et al. Abscence of acute inhibitory effect of insulin on chylomicron production in type 2 diabetes. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012; 32 (4): 1039–44.
10. Adiels M, Matikainen N, Westerbacka J, et al. Postprandial accumulation of chylomicrons and chylomicron remnants is determined by the clearance capacity. Atherosclerosis. 2012; 222 (1): 222–8.
11. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. Am J Cardiol. 1998; 81 (4A): 7B–12B.
12. Van Dieren S, Nothlings U, van der Schouw YT, et al. Non-fasting lipids and risk of cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus. Diabetologia. 2011; 54 (1): 73–7.

13. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. JAMA. 2007; 298 (3): 299–308.
14. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. JAMA. 2009; 302 (18): 1993–2000.
15. Langsted A, Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, et al. Nonfasting cholesterol and association with risk of myocardial infarction and total mortality: the Copenhagen City Heart Study with 31 years of follow-up. J Int Med. 2011; 270 (1): 65–75.
16. Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in individuals with or without diabetes: 58,434 individuals from the Copenhagen General Population Study. Clin Chem. 2011; 57 (3): 482–9.
17. Teno S, Uto Y, Nagashima H, et al. Association of postprandial hypertriglyceridimia and carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2000; 23 (9): 1401–6.
18. Mori Y, Itoh Y, Komiya H, et al. Association between posprandial remnant-like particle triglyceride (RLP-TG) levels and carotid intima-media thickness (IMT) in Japanese patients with type 2 diabetes: assessment by meal tolerance tests (MTT). Endocrine. 2005; 28 (2): 157–63.
19. Ahmad J, Hameed B, Das G, et al. Postprandial hypertriglyceridimia and carotid intima-media thickness in north Indian type 2 diabetic subjects. Diabetes Res Clin Pract. 2005; 69 (2): 142–50.
20. Valdivielso P, Puerta S, Rioja J, et al. Postprandial apolipoprotein B48 is associated with asymptomatic peripheral arterial disease: a study in patients with type 2 diabetes and controls. Clin Chim acta. 2010; 411 (5–6): 433–7.
21. Pang J, Chan DC, Barrett PH, et al. Postprandial dyslipidaemia and diabetes: mechanistic and therapeutic aspects. Curr Opin Lipidol. 2012; 23 (4): 303–9.
22. Bae JH, Schwemmer M, Lee IK, et al. Postprandial hypertriglyceridimia-induced endothelial dysfunction in healthy subjects in independent of lipid oxidation. Int J Cardiol. 2003; 87 (2–3): 259–67.
23. Saxena R, Madhu SV, Shukla R, et al. Postprandial hypertriglyceridimia and oxidative stress in patients of type 2 diabetes mellitus with macrovascular complications. Clin Chim Acta. 2005; 359 (1–2): 101–8.
24. Liu L, Zhao SP, Wen T, et al. Postprandial hypertriglyceridimia associated with inflammatory response and procoagulant state after a high-fat meal in hypertensive patients. Cor Art Dis. 2008; 19 (3): 145–51.
25. Neri S, Calvagno S, Mauceri B, et al. Effects of antioxidants on postprandial oxidative stress and endothelial dysfunction in subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. Eur J Nutr. 2010; 49 (7): 409–16.

Andreja Čufar[1]

Vpliv farmacevtske oblike zdravila na farmakokinetiko učinkovin

Impact of Pharmaceutical Dosage Forms on Pharmacokinetics of Drugs

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pot vnašanja, absorpcija učinkovin, farmacevtske oblike, farmakokinetika, biološka uporabnost

Na biološko uporabnost zdravila lahko vplivamo z izbiro poti vnosa in z oblikovanjem primerne farmacevtske oblike. Hitrost in obseg absorpcije sta odvisna od lastnosti učinkovine, mesta vnosa in farmacevtske oblike. Na doseganje ustrezne plazemske koncentracije učinkovine pomembno vpliva tudi hitrost njenega izločanja. Z načrtovanjem farmacevtskih oblik in poti njihovega vnašanja lahko dosežemo višje plazemske koncentracije, daljše čase delovanja, manj neželenih učinkov in boljše sodelovanje bolnika. Pomembno je dobro poznavanje značilnosti posameznih farmacevtskih oblik zdravil, saj lahko z njihovo nepravilno uporabo povečamo tveganje za bolnike. Predstavljeni so primeri zdravil.

ABSTRACT

KEY WORDS: route of application, absorption of drugs, pharmaceutical dosage forms, pharmacokinetics, bioavailability

Bioavailability of a drug can be influenced to some extent by the route of application and by the dosage form we use. The speed and range of drug absorption depend on the physicochemical properties of the drug, the absorption site and the dosage form. Therapeutic plasma concentration depends on the amount of the drug absorbed and on the amount of the drug eliminated. Appropriate medication design can help improve pharmacokinetic parameters of a drug, reduce side effects and achieve better patient compliance. Good knowledge of contemporary pharmaceutical dosage forms is essential for safe and appropriate use of medications. In this article, we present examples of different formulation approaches in drug design.

[1] Asist. mag. Andreja Čufar, mag. farm., Lekarna, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; cufar@siol.net

UVOD

Biološka uporabnost je frakcija odmerka učinkovine, ki v nespremenjeni obliki doseže krvni obtok *(1)*. Razen pri intravensko vnesenih zdravilih je biološka uporabnost odvisna od sproščanja učinkovine iz farmacevtske oblike, njene absorpcije in od hitrosti njenega odstranjevanja. Na biološko uporabnost zato lahko vplivamo z izbiro poti vnašanja in z načrtovanjem sproščanja učinkovin iz farmacevtskih oblik.

Učinkovine skozi biološke membrane potujejo v neionizirani obliki. Učinkovine, ki so šibke kisline, se zato dobro absorbirajo v želodcu, medtem ko je stopnja njihove ionizacije v alkalnem soku tankega črevesa večja in njihova absorpcija poteka počasneje. Za šibke baze pa velja obratno. Primeri šibkih kislin so askorbinska kislina, acetilsalicilna kislina, fenoprofen, fenitoin, furosemid, paracetamol, mesalazin, metotreksat, morfin, naproksen, penicilin G in penicilin V. Primeri šibkih baz so prokain, piperidin, efedrin, glukozamin, kofein, atropin, difenhidramin, teofilin *(2, 3)*. Za prehod učinkovin skozi biološke membrane je ključna njihova topnost v lipidih, za doseganje mesta delovanja pa njihova topnost v vodi. Na hitrost absorpcije učinkovin zato pomembno vpliva njihova topnost v vodi in v lipidih *(4)*.

MEHANIZMI ABSORPCIJE UČINKOVIN

Glavna dva mehanizma absorpcije učinkovin sta difuzija in aktivni transport.

Difuzija

Večina učinkovin potuje skozi biološke membrane s pasivno difuzijo v smeri koncentracijskega gradienta. Hitrost difuzije je odvisna od fizikalno-kemijskih lastnosti učinkovine (topnost v lipidih, velikost molekule), upoštevaje vpliv okolja (stopnja ionizacije), njene koncentracije in značilnosti biološke membrane, skozi katero poteka absorpcija (površina, stiki med celicami, poškodbe itd.).

Aktivni transport

Z aktivnim transportom poteka absorpcija ionov, vitaminov, večine sladkorjev in aminokislin *(5)*. Med učinkovinami se s pomočjo aktivnega transporta absorbirajo npr. tiroksin, trijodtironin, baklofen, levodopa, gabapentin, ki s svojo molekulsko strukturo posnemajo naravne aminokisline in skozi biološke membrane potujejo s pomočjo velikega nevtralnega transporterja aminokislin *(6)*. Aminobetalaktami in inhibitorji angiotenzin-konvertaze se absorbirajo s pomočjo oligopeptidnega transporterja, aktivni transportni sistemi so potrebni tudi za absorpcijo železa, propiltiouracila, fluorouracila itd.

VPLIV POTI APLIKACIJE NA BIOLOŠKO UPORABNOST

Parenteralno vnašanje

Pri intravenskem ali intraarterialnem vnosu krvni obtok doseže celotna količina učinkovine, zato je njena biološka uporabnost 100 %. Pri intramuskularnem ali subkutanem vnosu pa že lahko pride do zmanjšanja biološke uporabnosti zaradi nepopolne absorpcije ali predsistemskega metabolizma učinkovine. Parenteralni vnos uporabljamo v primeru, ko je potreben takojšen nastop delovanja (zdravila v urgentnih situacijah), ko bolnik ni sposoben jemanja zdravil *per os*, ali v primerih, ko narava učinkovine ne omogoča peroralnega vnosa, kot npr. peptidne in druge učinkovine, ki bi v želodčnem ali črevesnem soku razpadle pod vplivom kisline ali encimov, in na drugi strani učinkovine, ki jih zaradi njihove toksičnosti ne moremo aplicirati po peroralni poti (citostatiki, antibiotiki) *(7, 8)*.

Peroralni vnos

Najpogostejša pot za vnos zdravil je peroralna, saj je to naravna pot za vnos snovi v telo. Prebavni sokovi povzročijo razpad farmacevtske oblike in omogočijo sproščanje učinkovine, ki se nato absorbira skozi veliko površino črevesne sluznice. Po absorpciji v prebavilih učinkovine najprej potujejo po portalni veni v jetra, zato so lahko v znatni meri podvržene učinku prvega prehoda.

Oralni vnos

Farmacevtske oblike za bukalni ali sublingvalni vnos morajo biti prilagojene razpadnosti v manjši količini tekočine, katere pH je v pri-

merjavi s pH želodčnega soka višji in vsebuje manj prebavnih encimov, poleg tega pa je tudi manj fiziološkega gibanja *(9)*. Z oralnim vnosom učinkovin se izognemo učinku prvega prehoda skozi jetra, saj se učinkovine absorbirajo neposredno v vene ustne sluznice, od koder potujejo v obrazne vene, notranje jugularne vene, brahiocefalične vene in nato v sistemski krvni obtok. Ker se učinkovine skozi ustno sluznico absorbirajo izključno z difuzijo, je ključnega pomena njihova dobra topnost v lipidih, topnost v slini, majhna molekulska masa, pK, ki zagotavlja neionizirano obliko pri pH 6. Za učinkovine je najbolj propustna podjezična sluznica, nekoliko manj lična, najmanj pa nebna. Absorpcija skozi podjezično sluznico poteka hitro (gliceriltrinitrat doseže krvni obtok v 1–2 minutah), trajanje delovanja pa je kratko (razpolovna doba gliceriltrinitrata je 3–5 minut). Poleg nitratov so za sublingvalni vnos primerni tudi steroidni hormoni (estradiol), nekateri antihipertenzivi (nifedipin), narkotični analgetiki (morfin, fentanil, buprenorfin), peptidi (oksitocin), alkaloidi (nikotin, ergotamin), apomorfin in zolpidem *(10)*.

Transdermalni vnos

Tudi transdermalne farmacevtske oblike so dobra alternativa v primeru, ko se želimo izogniti učinku prvega prehoda skozi jetra. S transdermalnimi farmacevtskimi oblikami dosežemo tudi podaljšano trajanje delovanja, manj neželenih učinkov in dobro sodelovanje bolnika. Za oblikovanje v transdermalne farmacevtske oblike so primerne učinkovine z majhno molekulsko maso, nizkimi terapevtskimi koncentracijami in nizko lokalno toksičnostjo. Primeri učinkovin v transdermalnih farmacevtskih oblikah so fentanil, klonidin, gliceriltrinitrat, nikotin, skopolamin, estrogeni in rivastigmin *(11)*.

Rektalni vnos

Rektalni vnos je primeren, kadar ni možnosti za peroralni vnos in je tudi parenteralni vnos slabša izbira za bolnika. Rektalne oblike so v določenih situacijah primerna izbira za vnašanje učinkovin otrokom (paracetamol). Rektalne farmacevtske oblike, ki razpadejo in sprostijo učinkovino v spodnjih dveh tretjinah danke, zagotavljajo absorpcijo učinkovine neposredno v centralni krvni obtok, saj se le zgornja rektalna vena izliva v portalno veno. Tako se lahko tudi z rektalnim vnosom izognemo učinku prvega prehoda skozi jetra. Biološka uporabnost rektalnih farmacevtskih oblik je običajno težje napovedljiva *(12, 13)*.

TEHNOLOŠKI PRISTOPI VPLIVANJA NA BIOLOŠKO UPORABNOST ZDRAVIL

Učinkovine v farmacevtskih oblikah z gastrorezistentno oblogo

Z gastrorezistentno oblogo oblagamo učinkovine, da jih zaščitimo pred razpadom v kisli želodčni vsebini (omeprazol, pantoprazol), da zaščitimo želodčno sluznico pred učinkovino (acetilsalicilna kislina, diklofenak, naproksen), ali da zagotovimo sproščanje učinkovine šele v črevesju zaradi potrebe po lokalnem delovanju (sulfasalazin). Oblagamo lahko tablete, zrnca ali pelete. Gastrorezistentnih tablet ne smemo deliti ali drobiti. V primeru, ko so gastrorezistetne pelete polnjene v želatinaste kapsule, jih smemo stresti iz kapsule, vendar jih ne smemo drobiti.

Sulfasalazin

Kadar sulfasalazin uporabljamo za zdravljenje revmatoidnega artritisa, bi bilo smiselno uporabiti neobloženo farmacevtsko obliko, da bi zagotovili hitrejši nastop delovanja. V primeru, ko ga uporabljamo za zdravljenje Crohnove bolezni ali vnetja debelega črevesa, pa je primernejša oblika z gastrorezistentno oblogo, ki zagotovi sproščanje učinkovine šele v črevesju in s tem višje koncentracije učinkovine lokalno, na mestu delovanja *(14)*.

Učinkovine v farmacevtskih oblikah s prirejenim sproščanjem

Med farmacevtskimi oblikami s prirejenim sproščanjem so najpogostejše tiste s podaljšanim sproščanjem (nifedipin, aminofilin, amoksicilin, doksazosin, melatonin, oksikodon, metilfenidat, venlafaksin itd.), ki sproščajo učinkovino skozi daljše časovno obdobje in omogočijo podaljšanje odmernega interva-

la na enkrat dnevno. Poleg teh poznamo še farmacevtske oblike z zadržanim sproščanjem, ki učinkovino sprostijo šele po daljšem času in s tem zagotovijo sproščanje učinkovine v točno določenem delu prebavil (primer sulfasalazin z gastrorezistentno oblogo). Farmacevtskih oblik s prirejenim sproščanjem ne smemo deliti ali drobiti, ampak jih morajo bolniki pogoltniti cele.

Učinkovine, ki slabo prehajajo krvno-možgansko pregrado

Krvno-možganska pregrada je za mnoge učinkovine neprehodna, običajno jo dobro prehajajo lipofilne molekule z majhno molekulsko maso. Pristopi k reševanju tega problema vključujejo oviranje metabolizma, uporabo predzdravil, uporabo micelov, liposomov in nanodelcev.

Levodopa/Karbidopa

Z dodatkom karbidope v sistemskem krvnem obtoku preprečimo metabolično pretvorbo predzdravila levodopa v dopamin. Ta poteče šele po prehodu krvno-možganske pregrade, ki je za zaviralec karbidopa nepropustna *(15, 16)*.

Učinkovine z močno izraženim učinkom prvega prehoda

Metabolizem prvega prehoda pomembno zmanjša biološko uporabnost zdravil. Učinkovine, katerih presnova poteka v jetrih, pogosto vstopajo v farmakokinetične interakcije. V nekaterih primerih obsežen metabolizem prvega prehoda onemogoča peroralni vnos učinkovin, kot so npr. lidokain, nalokson in gliceriltrinitrat *(17)*.

Nitrati

Gliceril trinitrat se metabolizira s hidrolizo do dinitrata in naprej do mononitrata. Po peroralnem vnosu je neučinkovit zaradi obsežnega metabolizma prvega prehoda. Po vnosu skozi podjezično sluznico doseže maksimalne plazemske koncentracije po 4 minutah, razpolovni čas pa je od 1 do 3 minut. Pri transdermalnem vnosu so maksimalne plazemske koncentracije dosežene po 2 urah in trajajo 24 ur *(18)*. Tudi glicerildinitrat se hitro in obsežno metabolizira po prvem prehodu skozi jetra. Učinek lahko deloma zmanjšamo z vnosom farmacevtskih oblik s podaljšanim sproščanjem, s sublingvalnim vnosom pa lahko dosežemo višje plazemske koncentracije kot s peroralnim. Izosorbid dinitrat se metabolizira v 2- oz. 5-mononitrat, ki sta oba farmakološko aktivna *(19)*. Izosorbid mononitrat ima skoraj 100 % biološko uporabnost po peroralnem vnosu *(20)*. Farmacevtska oblika s podaljšanim sproščanjem ima 90 % biološko uporabnost *(21)*.

V lipidih slabo topne učinkovine

V lipidih slabo topne učinkovine se slabo absorbirajo iz prebavnega trakta. Izločajo se praviloma v nespremenjeni obliki z blatom. Učinek prvega prehoda skozi jetra ni izražen. Njihov predsistemski metabolizem poteka pod vplivom prebavnih encimov, želodčne kisline ali črevesne flore. Slabo topnost v lipidih in slabo absorpcijo iz prebavil izkoriščamo v primerih, ko je za doseganje terapevtskega učinka potrebna zadostna koncentracija učinkovine lokalno in je absorpcija v sistemski krvni obtok nezaželena.

Aminosalicilati za zdravljenje ulceroznega kolitisa – mesalazin (Salofalk® gastrorezistentna zrnca)

Gastrorezistentna obloga prepreči sproščanje učinkovine v želodcu. Le-to poteče v črevesju, kjer je zaradi alkalnega pH večji delež učinkovine v ionizirani obliki in se zato slabo absorbira (15–25 %) ter doseže zadostno koncentracijo na mestu delovanja, to je lokalno na črevesni sluznici *(22)*.

Vankomicin (Edicin®, Vankomicin®)

Zaradi slabe topnosti v lipidih se raztopina za infundiranje lahko daje tudi peroralno za zdravljenje stafilokoknega enterokolitisa in psevdomembranskega kolitisa. Peroralno vnesena učinkovina se zaradi slabe topnosti v lipidih slabo absorbira (če je sluznica poškodovana, je delež absorpcije večji) in tako deluje lokalno na črevesni sluznici *(5, 23)*.

Učinkovine, ki se absorbirajo s pomočjo aktivnega transporta

Pri peroralnem vnosu učinkovin, ki se absorbirajo s pomočjo aktivnih transportnih sistemov,

s povečevanjem odmerka zaradi zasičenja transportnega sistema praviloma ne dosežemo sorazmerno povečanega učinka. S povečevanjem odmerka se biološka uporabnost učinkovine zmanjšuje. V nekaterih primerih jo lahko povečamo s skrajšanjem odmernega intervala ali s farmacevtskimi oblikami s podaljšanim sproščanjem.

Gabapentin (Gabagamma®, Neurontin®)

Odmerni interval je praviloma trikrat dnevno in ga ni priporočljivo podaljšati na več kot 12 ur. Biološka uporabnost se s povečevanjem odmerka zmanjšuje. Ob sočasnem vnosu morfina se poveča površina pod krivuljo plazemskih koncentracij gabapentina *(24)*. To naj bi bila posledica zmanjšane gibljivosti prebavil zaradi morfina in posledično boljše absorpcije gabapentina *(25)*. Študije kažejo, da farmacevtske oblike z zadržanim sproščanjem ob enkrat dnevnem odmerjanju dosegajo ustrezne terapevtske koncentracije in manj neželenih učinkov *(26)*.

Učinkovine z visoko lokalno toksičnostjo ali nizko selektivnostjo

Pri zdravljenju raka izkoriščamo razlike med zdravimi in rakastimi celicami. Ena izmed razlik je tudi večja propustnost endotelijskih celic tumorskega ožilja v primerjavi z žilami zdravih tkiv.

Pegilirani liposomski doksorubicin (Caelyx®)

Doksorubicin hidroklorid je vgrajen v liposome, velikosti približno 100 nm, ki zaradi svoje velikosti ne prehajajo skozi tesne stike kapilarnih celic npr. prebavnega trakta ali srca, pač pa se selektivno odlagajo v tumorsko tkivo. Polietilenski ovoj okoli liposomov tvori hidrofilni sloj in s tem preprečuje vezavo proteinov na lipidni dvosloj in posledično aktivacijo mononuklearnih fagocitnih celic. S tem dosežemo višje koncentracije citostatika v tumorskem tkivu in manj neželenih učinkov *(27, 28)*.

LITERATURA

1. Birkett DJ. Pharmacokinetics made easy. North Ryde: McGraw-Hill Australia Pty Limited; 2002.
2. Boudinot S. Drug pathways and chemical concepts [internet]. Athens, GA; 2005 [citirano 2012 Dec 16]. Dosegljivo na: http://www.chemcases.com/pheno/pheno08.htm
3. Cairns D. Essentials of pharmaceutical chemistry. London: Pharmaceutical press; 2003. p. 57–79.
4. Philip R. Pharmacokinetics [internet]. Philip Rowe &Ventus Publishing ApS; 2012 [citirano 2012 Dec 16]. Dosegljivo na: http://bookboon.com/en/textbooks/biology-biochemistry/pharmacokinetics
5. McGavock H. How drugs work: basic pharmacology for healthcare professionals. Oxon: Radcliffe Medical Press Ltd; 2003.
6. UniProt [internet]. UniProt Consortium; 2002. [citirano 2013 Jan 2]. Dosegljivo na: http://www.uniprot.org/uniprot/Q01650
7. Soltero R, Ekwuribe N. The oral delivery of protein and peptide drugs. Innovat Pharmaceut Technol [internet]. 2002 [citirano 2013 Jan 3]; 1: 106–10. Dosegljivo na: http://www.iptonline.com/articles/public/IPTNINE106NoPrint.pdf
8. O'Neill VJ, Twelves CJ. Oral cancer treatment: developments in chemotherapy and beyond. Br J Cancer. 2002; 87 (9): 933–7.
9. Rachid O, Rawas-Qalaji M, Simons FE, et al. Dissolution testing of sublingual tablets: a novel in vitro method. AAPS PharmSciTech. 2011; 12 (2): 544–52.
10. Narang N, Sharma J. Sublingual mucosa as a route for systemic drug delivery. Int J Pharm Pharm Sci. 2011; 3: 18–22.
11. Sahora K, Yadav B, Sharma B. Transdermal patch: a discrete dosage form. Int J Curr Pharm Res. 2011; 3: 98–108.
12. Bergogne-Berezin E, Bryskier A. The suppository form of antibiotic administration: pharmacokinetics and clinical application. J Antimicrob Chemoth. 1999; 43 (2): 177–85.

13. Oscier C, Bosley N, Milner Q. Paracetamol – a review of three routes of administration. Update in Anaesthesia. 2007; 23: 112–4.
14. Drugs information online: sulfasalazine [internet]. Auckland: Drugs.com; c2000–2013 [citirano 2013 Jan 12]. Dosegljivo na: http://www.drugs.com/monograph/sulfasalazine.html
15. Drug information online: Carbidopa and Levodopa [internet]. Auckland: Drugs.com; c2000–2013 [citirano 2013 Jan 6]. Dosegljivo na: http://www.drugs.com/pro/carbidopa-and-levodopa.html
16. Gabathuler R. Approaches to transport therapeutic drugs across the blood-brain barrier to treat brain diseases. Neurobiol Dis. 2010; 37 (1): 48–57.
17. Pond SM, Tozer TN. First-pass elimination. Basic concepts and clinical consequences. Clin Pharmacokinet. 1984; 9 (1): 1–25.
18. EMC: nitro-Dur transdermal patch [internet]. EMC; 2011 [citirano 2013 Jan 13]. Dosegljivo na: http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/1873/SPC/Nitro-Dur+0.2mg+h%3B+0.4mg+h+and+0.6mg+h+Transdermal+Patch/
19. Bogaert MG. Clinical pharmacokinetics of nitrates. Cardiovasc Drugs Ther. 1994; 8: 693–9.
20. Thadani U, Whitsett T. Relationship of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the organic nitrates. Clin Pharmacokinet. 1988; 15 (1): 32–43.
21. Povzetek glavnih značilnosti zdravila – Isocard [internet]. Ljubljana: Centralna baza zdravil; 2012 [citirano 2013 Jan 26]. Dosegljivo na: http://www.cbz.si/zzzs/pao/bazazdr2.nsf/o/54524EFD34EED6F0C12579EC00200895/$File/s-009920.pdf
22. Povzetek glavnih značilnosti zdravila – Salofalk [internet]. Ljubljana: Centralna baza zdravil; 2012 [citirano 2013 Jan 26]. Dosegljivo na: http://www.cbz.si/ZZZS/pao/bazazdr2.nsf/o/099A38E938D37E82C12579C2003F5EBF/$File/s-009428.pdf
23. Povzetek glavnih značilnosti zdravila – Edicin. [internet]. Ljubljana: Centralna baza zdravil; 2012 [citirano 2013 Dec 16]. Dosegljivo na:http://www.cbz.si/zzzs/pao/bazazdr2.nsf/o/BB9C9E0B242E7CEDC12579C2003F59B6/$File/s-006954.pdf
24. Povzetek glavnih značilnosti zdravila – Neurontin [internet]. Ljubljana: Centralna baza zdravil; 2012 [citirano 2013 Jan 2]. Dosegljivo na: http://www.cbz.si/zzzs/pao/bazazdr2.nsf/o/E1A968A55C63015EC12579C2003F5555/$File/s-011181.pdf
25. Eckhardt K, Ammon S, Hofmann U, et al. Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthy volunteers. Anesth Analg. 2000; 91 (1): 185–91.
26. Irving GA, Sweeney M. Tolerability and safety of gastroretentive once-daily gabapentin tablets for the treatment of postherpetic neuralgia. J Pain Res. 2012; 5: 203–8.
27. Povzetek glavnih značilnosti zdravila – Caelyx [internet]. London: EMA; c1995–2012 [citirano 2013 Jan 6]. Dosegljivo na: http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000089/WC500020180.pdf
28. Green AE, Rose PG. Pegylated liposomal doxorubicin in ovarian cancer. Int J Nanomedicine. 2006; 1 (3): 229–39.

Mojca Galeša[1], Tomislav Laptoš[2], Andreja Čufar[3]

Obnovljivi recepti – vloga lekarniškega farmacevta pri obravnavi bolnikov z zdravili, predpisanimi na obnovljive recepte

Repeat Dispensing Prescription – the Role of the Community Pharmacist in Managing Medication Use

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: obnovljivi recept, farmacevtska intervencija, lekarniški farmacevt

Obnovljivi recept predstavlja dobro sprejeto in uveljavljeno novost na področju predpisovanja zdravil. Namenjen je bolnikom z urejeno kronično terapijo, ki izkazujejo visoko zavzetost za zdravljenje z zdravili. Med glavne prednosti sodijo: zmanjšanje nepotrebnih obiskov zdravnika z namenom predpisa recepta, zmanjšanje obsega administrativnega dela in boljši pregled lekarniškega farmacevta nad bolnikovo terapijo. Model predpisovanja zdravil na obnovljive recepte terja tesno sodelovanje bolnika, zdravnika in lekarniškega farmacevta. Slednji bolnika usmerja v času veljavnosti obnovljivih receptov, ga spodbuja k aktivnemu sodelovanju pri zdravljenju, preverja morebitne interakcije z novo predpisanimi zdravili in prehranskimi dopolnili in v primeru neskladij terapijo uskladi z izbranim zdravnikom. Celostna obravnava bolnika od lekarniškega farmacevta terja pripravo pregleda terapije vsaj ob uvedbi obnovljivih receptov, vendar kadrovska zasedba in način financiranja tega trenutno ne omogočata v zadostnem obsegu. Obseg izdaje na obnovljive recepte se bo glede na ocene, da je v zahodnem svetu kar okoli 75 % vseh receptov izdanih kot obnovljivih, tudi v Sloveniji povečeval. To bo terjalo še boljše sodelovanje med vsemi partnerji kakor tudi dodatno informacijsko podporo in ustrezno vrednotenje novih lekarniških storitev.

ABSTRACT

KEY WORDS: repeat dispensing prescription, pharmaceutical intervention, community pharmacist

Although recently introduced, a repeat dispensing prescription is a well-accepted new regulation in the drug supply of outpatients in Slovenia. A repeat dispensing prescription can be issued to highly motivated patients with good concordance for medications. It is only issued for chronic diseases. There are many advantages of the repeat dispensing prescriptions, some of which are: a lesser burden on family physicians by eliminating unnecessary visits to get the prescription, less administrative work and a better overview of the patient's medication by the pharmacist. The Slovenian model of repeat dispensing prescriptions requires close cooperation of the patient, physician and pharmacist. The latter guides the patient's medication treatment during the validity time of the prescription, motivates the patient to bet-

[1] Mojca Galeša, mag. farm., Lekarna Straža, Strokovno združenje lekarnarjev Slovenije, Ulica talcev 26, 8351 Straža; mojca.galesa@siol.net

[2] Tomislav Laptoš, mag. farm., Lekarna, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; tomi.laptos@kclj.si

[3] Asist. mag. Andreja Čufar, mag. farm., Lekarna, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; andreja.cufar@kclj.si

ter concordance, checks the chronic medication for possible interactions with the newly prescribed medicines and food supplements and agrees on the necessary medication changes with the physician, when this is needed. In order to treat the patient in such a comprehensive way, the pharmacist has to review the medication at the moment of issuing a repeat dispensing medication for the first time. This is a very time-consuming task that is not covered by the National Health Insurance Institute, so it is not yet possible to provide a full-range service. According to the data from other countries, it is expected that the need for this service will increase in the future. An even better cooperation with all partners in the system will then be needed as well as better information support and remuneration for community pharmacists.

UVOD

Projekt uvedbe obnovljivih receptov za terapevtske skupine za zdravljenje kroničnih bolezni in stanj je koristen za vse partnerje, ki sodelujemo v procesu zdravljenja z zdravili: bolnika, zdravnika in lekarniškega farmacevta. Bolniku sta prihranjeni pot k zdravniku in čakanje v ambulantah, kar posledično zmanjša tveganje za okužbe kroničnih bolnikov. Zdravniku je prihranjen del administrativnih nalog, povezanih s pisanjem receptov za zdravila. S prevzemom dodatnih nalog se krepi tudi vloga lekarniških farmacevtov, ki s svojim znanjem in izkušnjami ter tradicionalno dobro dostopnostjo prispevamo h kvalitetnejši oskrbi bolnikov. Izdaja zdravil na obnovljive recepte namreč terja večji obseg in nivo svetovanja bolnikom glede varne in pravilne uporabe zdravil, vse večja pa je tudi potreba po izvajanju pregleda uporabe zdravil in priprave farmakoterapijskega načrta za posameznega kroničnega bolnika.

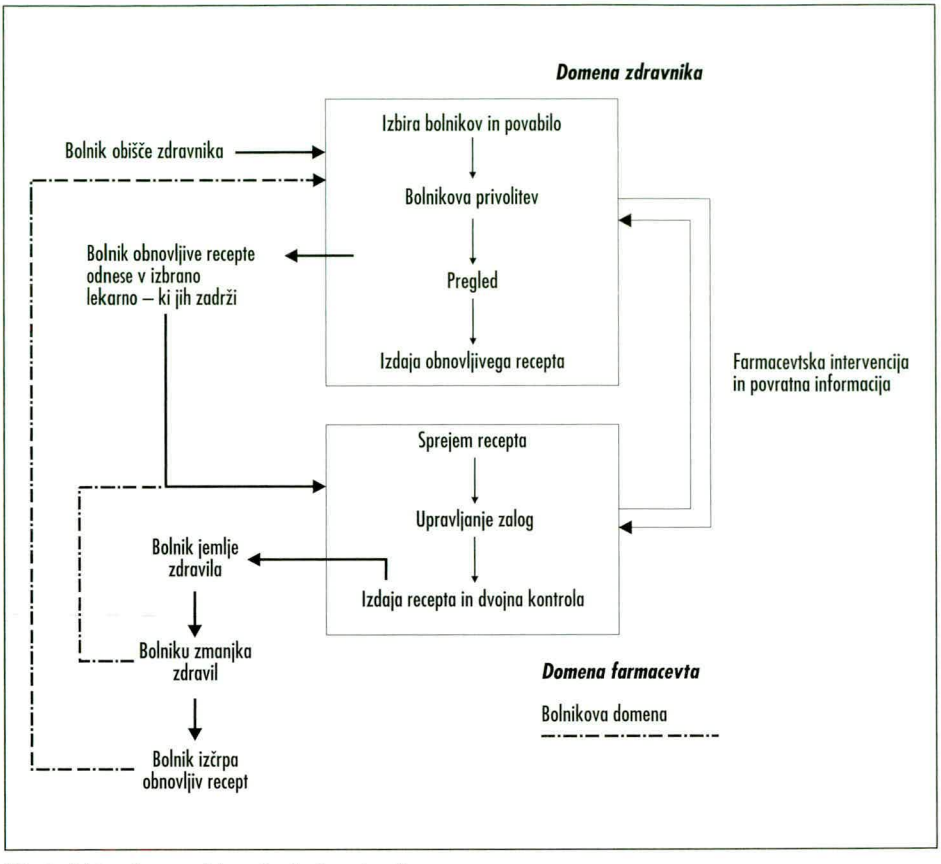
Uvedba obnovljivih receptov poleg prednosti prinaša tudi več odgovornosti za vsakega od partnerjev, večja je tudi potreba po tesnem sodelovanju bolnika, zdravnika in lekarniškega farmacevta. Izdajo zdravil na obnovljive recepte smo v lekarnah začeli uvajati postopoma, kar je povezano tako s tehničnimi kot tudi strokovnimi omejitvami *(1)*.

Zdravnik zdravila na obnovljive recepte predpiše v primerih, ko je bolnik pripravljen aktivno sodelovati v procesu zdravljenja, razume pojem obnovljivega recepta, kadar je njegova kronična terapija urejena in stabilna, tveganje za zdravje prejemnika zdravil in za nastanek hudih neželenih učinkov pa je majhno *(2)*. Bolnik se mora strinjati s predpisom obnovljivega recepta in se zavedati, da prevzema večjo odgovornost in aktivnejšo vlogo v procesu zdravljenja. Lekarniški farmacevt bolnika usmerja v času veljavnosti obnovljivega recepta, preverja bolnikovo razumevanje navodil, vodi evidenco o porabljenih zdravilih in spodbuja bolnika k aktivnemu sodelovanju v procesu zdravljenja, hkrati pa preverja možne neželene učinke, ki pri bolniku niso bili izraženi ob predpisu, in ga po potrebi usmeri k izbranemu zdravniku.

Delo magistra farmacije, ki zdravila izdaja, in zdravnika, ki zdravila predpisuje, je neobhodno tesno povezano. Dobra komunikacija med njima povečuje varnost bolnikov in kakovost farmakoterapije.

UVEDBA OBNOVLJIVEGA RECEPTA IN NJEGOVO IZVAJANJE

Potreba po uvedbi bolniku prijaznejšega načina predpisovanje kronične terapije se je v razvitem svetu pokazala v začetku 90. let prejšnjega stoletja. V letu 1996 je rešitev v obliki obnovljivega recepta uvedla Nova Zelandija, ki so ji kasneje sledile države, vključene v shemo NHS (angl. *National Health Service*) – Nizozemska, Kanada in ostale *(3)*. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) je projekt uvedbe obnovljivega recepta začel izvajati relativno pozno. Tako je bil 1. januarja 2009 uveden obnovljiv recept za področje hormonske kontracepcije, 1. julija 2011 smo začeli na obnovljive recepte izdajati inzuline in peroralne antidiabetike, s 1. septembrom zdravi-



Slika 1. *Splošna shema predpisovanja zdravil na obnovljiv recept.*

la za bolezni srca in ožilja, s 1. januarjem 2012 pa se je izdaja zdravil na obnovljive recepte razširila še na vse ostale terapevtske skupine zdravil za zdravljenje kroničnih bolezni in stanj. Mednarodni podatki kažejo, da je okoli 75 % vseh receptov na primarnem nivoju predpisanih na obnovljiv recept, kar predstavlja približno 80 % vseh stroškov za zdravila *(3)*.

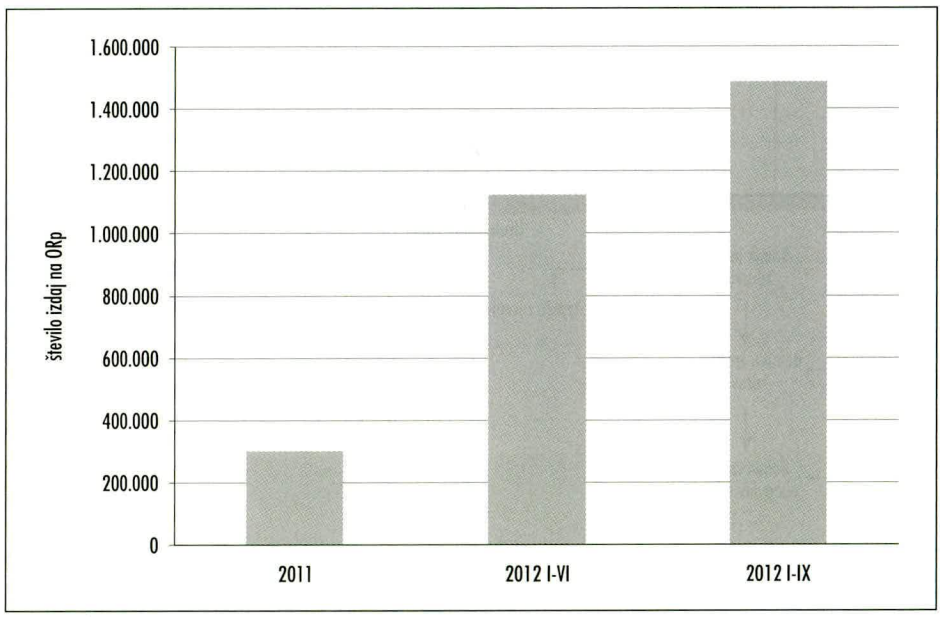
Modeli izvajanja predpisovanja na obnovljiv recept se med državami v grobem ne razlikujejo in sledijo splošni shemi (slika 1) *(2)*. Za razliko od klasičnega predpisovanja se je delež odgovornosti za ustrezno izvajanje in vodenje terapije povečal na strani bolnika in lekarniškega farmacevta. Slednji v tem modelu velikokrat predstavlja edinega zdravstvenega delavca, ki ga bolnik, ob odsotnosti drugih zapletov, sreča v času veljavnosti recepta, in je tisti, ki bolnika z izvajanjem natančne farmacevtske obravnave usmeri k zdravniku, v kolikor je to potrebno.

ANALIZA IZDAJE ZDRAVIL NA OBNOVLJIVE RECEPTE

Od uvedbe obnovljivega recepta v redno prakso beležimo konstanten porast obsega predpisovanja. Število izdaj zdravil na obnovljive recepte se je v letu 2012 povečalo za 3,74-krat v primerjavi s številom izdaj v letu 2011. V obdobju od začetka julija do konca septembra 2012 se je število izdaj zdravil na obnovljivi recept povečalo za 32 % v primerjavi s številom izdaj ob polletju 2012, kar pripisujemo širjenju terapevtskih področij (tabela 1, slika 2). V tabeli 2 so prikazana najpogosteje izdana zdravila na obnovljiv recept v letu 2012.

Tabela 1. *Pregled števila izdaj in števila pakiranj zdravil na obnovljive recepte v obdobju 2011–2012. ORp – obnovljiv recept.*

	Število izdaj na ORp	Število pakiranj na ORp
2011	300.433	871.702
2012 I–VI	1.123.291	3.237.403
2012 I–IX	1.485.946	4.282.630



Slika 2. *Število izdaj zdravil na obnovljive recepte v obdobju 2011–2012. ORp – obnovljiv recept. (Vir: Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, interni preračuni LZS.)*

Tabela 2. *Deset najpogosteje izdanih zdravil na obnovljive recepte v letu 2012. ORp – obnovljiv recept, Št – število, ATC – angl. Anatomic Therapeutic Chemical Classification System, tbl – tablete. (Vir: Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, interni preračuni LZS.)*

ATC	Ime zdravila	Št. izdaj na ORp	Št. pakiranj na ORp
B01AC06	Aspirin® protect tbl 30 × 100 mg	81.443	244.484
C07AB07	Concor® Cor 2,5 mg tbl 30 × 2,5 mg	32.687	110.036
G03AA10	Logest® tbl 21 × 0,02 mg/0,075 mg	26.404	79.592
G03AA12	Yasminelle® tbl 21 × 0,02 mg/3 mg	24.428	73.692
C09AA04	Prenessa® 4mg tbl 30 × 4 mg	23.675	76.236
C07AB07	Concor® 5 mg tbl 30 × 5 mg	22.107	73.486
A11CC05	Plivit® D_3 4.000 i.e./ml kaplj. 10 ml	20.068	48.196
G03AA12	YAZ® tbl 28 × 0,02 mg/3 mg	18.452	55.635
C07AB02	Bloxan® 100 mg tbl 30 × 100 mg	16.468	51.139
C08CA09	Lacipil® 4 mg tbl 28 × 4 mg	16.286	53.920

FARMACEVTSKA INTERVENCIJA PRI IZDAJI ZDRAVIL NA OBNOVLJIVE RECEPTE

Po prvem letu izdajanja zdravil na obnovljive recepte za kronične terapevtske skupine zdravil se soočamo z veliko težavami, ki kažejo na potrebo po tesnejšem strokovnem sodelovanju zdravnika in lekarniškega farmacevta *(1)*. Zdravljenje z zdravili prinaša poleg želenih učinkov tudi določeno tveganje za nastanek neželenih učinkov, ki lahko pomembno vplivajo na potek bolezni, jo poslabšajo, v nekaterih primerih povzročijo celo smrt ter v vseh naštetih primerih finančno obremenijo zdravstveni sistem. Ocenjuje se, da so neželeni dogodki, povezani z zdravili (angl. *drug related problems*, DRP), četrti do šesti najpogostejši vzrok smrti v Združenih državah Amerike, in sicer naj bi pri 0,32 % bolnikov smrt nastopila zaradi DRP *(5)*. Način, na katerega lahko zmanjšamo število in resnost DRP, je sistematičen pregled uporabe zdravil in ugotavljanje morebitnih interakcij med zdravili, predpisanimi na recepte, in zdravili brez recepta ter prehranskimi dopolnili, ki bi moral biti (na začetku vsaj za bolj ogrožene bolnike) ob uvedbi obnovljivega recepta del celostne obravnave bolnika in bi ga izvajali specialisti lekarniške ali klinične farmacije na primarnem nivoju. Na ta način bi bistveno izboljšali varnost in učinkovitost zdravljenja z zdravili *(1)*.

Pregled uporabe zdravil in pripravo ustreznih farmakoterapijskih shem v nekaterih lekarnah sicer že izvajamo, vendar je zaradi kadrovske podhranjenosti in pomanjkanja časa pri izdaji zdravil na recepte to žal prej izjema kot pravilo. Poleg tega storitev ni ustrezno ovrednotena, kar je tudi eden izmed razlogov za nezadostno izvajanje *(1)*. Osnova farmacevtske obravnave bolnika z zdravili, predpisanimi na obnovljive recepte, zajema preprečevanje, prepoznavanje in reševanje problemov, povezanih z zdravili in zdravjem, in izvajanje farmacevtskih intervencij. To pomeni vse ukrepe in aktivnosti, s katerimi magister farmacije lahko poseže v potek zdravljenja z zdravili, da bi izboljšal izid zdravljenja.

V letu 2012 smo v Lekarni Straža izdali zdravila na 11.108 obnovljivih receptov (23 % vseh receptov) 1.188 bolnikom. Najpogostejše farmacevtske intervencije, ki smo jih zabeležili pri izdaji zdravil na obnovljive recepte po predhodni odobritvi zdravnika:

- sprememba jakosti zdravila,
- sprememba odmerka zdravila,
- sprememba farmacevtske oblike zdravila,
- ukinitev zdravila zaradi podvajanja terapije – »dvojni« predpis zdravila,
- sprememba količine izdanega zdravila (predpisana količina zdravila ne zadošča za trimesečno terapijo),
- zamenjava zdravila zaradi ugotovljene D- ali X-interakcije med zdravili (Lexicomp), predpisanimi na obnovljive recepte,
- zamenjava zdravila zaradi ugotovljene D- ali X-interakcije med zdravili (Lexicomp), predpisanimi na obnovljive recepte, in zdravili, predpisanimi na neobnovljive recepte,
- zavrnitev obnovljivega recepta zaradi predpisa zdravila, ki se ne sme predpisovati in izdajati na obnovljiv recept,
- uskladitev predpisovanja kronične terapije na obnovljive recepte (predpisovanje enega dela kronične terapije na obnovljive recepte, drugega dela pa na neobnovljive recepte) in
- preklic obnovljivega recepta zaradi spremembe ali ukinitve terapije.

ZAKLJUČEK

S prevzemom dodatnih strokovnih nalog pri izdaji zdravil na obnovljive recepte se je okrepila vloga lekarniških farmacevtov v zdravstvenem timu, naše znanje in izkušnje so bolj izkoriščeni v dobro zdravja in kakovosti življenja bolnikov. Uvedba obnovljivih receptov potrjuje to, na kar smo lekarniški farmacevti opozarjali že ob pripravah na ta projekt – bolnik potrebuje večjo podporo za učinkovito vodenje zdravljenja z zdravili. Obnovljiv recept bolniku prihrani marsikatero nepotrebno pot k zdravniku in izpostavljanje tveganjem za okužbe ob čakanju v čakalnicah ambulant. Hkrati pomeni tudi prevzemanje večje bolnikove odgovornosti za svoje zdravljenje, ki postaja zaradi večanja števila zdravil na bolnika in različnih režimov predpisovanja ter izdaje zdravil vse bolj zapleteno. Za najboljše izide zdravljenja pa so ključni zaupanje, partnerstvo in aktivno sodelovanje med bolnikom, zdravnikom in lekarniškim farmacevtom.

Uvedba obnovljivih receptov za kronične terapevtske skupine zdravil je zagotovo koristna za vse partnerje v zdravstvenem timu. Je dobra spodbuda za še tesnejše sodelovanje zdravstvenih delavcev na vseh nivojih zdravstvenega varstva, saj lahko marsikatero težavo ali dilemo, povezano z zdravili, razrešimo z ustrezno komunikacijo. Naloge, povezane z zagotavljanjem varne in pravilne uporabe zdravil, se bodo s širitvijo predpisovanja zdravil na obnovljive recepte še okrepile. Predvsem izvajanje sistematičnega pregleda uporabe zdravil, izdelava farmakoterapijskih analiz in priprava terapijskega plana za bolnika so naloge, brez katerih ni mogoče zagotavljati varnosti pri uporabi zdravil ob izdajanju le-teh. Nujno pa bi bilo čim prej olajšati administrativne postopke, izboljšati evidence in spodbujati še več diskusij med vsemi sodelujočimi, da bi vse te težave čim prej obvladali in dokončno odpravili. Tako bomo imeli magistri farmacije in zdravniki več časa za pogovor in svetovanje bolnikom. Nenazadnje je bil tudi to eden od ključnih motivov za uvedbo obnovljivih receptov *(1)*.

LITERATURA

1. Galeša M. Prve izkušnje z izdajo zdravil na obnovljive recepte. Bilten Recept. 2001; 2: 14–5. Bilten Recept. 2012; 1: 35–6.
2. Guidance for the implementation of repeat dispensing [internet]. NHS Employers; 2009 [citirano 2013 Jan 14]. Dosegljivo na: http://www.nhsemployers.org/SiteCollectionDocuments/Repeat_dispensing_guidance_CD_090209.pdf
3. Repeat Prescribing and Dispensing Systems: An Option Appraisal [internet]. NHS Scotland; 2001. [citirano 2013 Jan 18]. Dosegljivo na: http://www.show.scot.nhs.uk/publications/publications/repeatprescribing.pdf
4. Clark P, Jackson M, and Project team. NHS Repeat Dispensing [internet]. CPPE; 2009 [citirano 2013 Jan 14]. Dosegljivo na: http://www.bpsa.co.uk/downloads/CPPE/Repeat_Disp_New_Book1.final.pdf
5. Davies CE, Green FC, Mottram DR, et al. Adverse drug reactions in hospitals: a narrative review. Curr Drug Saf. 2007; 2: 79–87.

Marta Grgič Vitek[1]

Epidemiologija klopnega meningoencefalitisa v Sloveniji

Epidemiology of Tick-borne Encephalitis in Slovenia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: klopni meningoencefalitis, epidemiologija

Klopni meningoencefalitis, virusna bolezen osrednjega živčevja, je ena najpomembnejših infekcijskih bolezni v Sloveniji, kjer so endemska žarišča bolezni znana že več kot 50 let. Analiza epidemioloških podatkov prispeva k razumevanju pojavnosti klopnega meningoencefalitisa v Sloveniji in kaže zelo visoke nacionalne prijavne incidenčne stopnje (do 18,6/100.000 prebivalcev v letu 2006). Posebej visoka je obolevnost v dveh zdravstvenih regijah, na Gorenjskem in Koroškem, pa tudi med starejšimi (najvišja v starostni skupini 55–64 let). Dobro poznavanje pojavnosti in porazdelitve klopnega meningoencefalitisa nam omogoča poučeno načrtovanje preventivnih ukrepov, predvsem cepljenja.

ABSTRACT

KEY WORDS: tick-borne encephalitis, epidemiology

Tick-borne encephalitis is a very important infectious disease in Slovenia, where endemic areas have been known for more than 50 years and the incidence rates among the highest in Europe (up to 18.6/100,000 in 2006). The analysis of tick-borne encephalitis surveillance data identifies groups with the highest rates. Though nearly the entire Slovenia is endemic for tick-borne encephalitis, two regions (Gorenjska and Koroška) are much more affected than the other seven regions. On top of this, older age groups have higher rates (the highest age-specific incidence rates are in the 55–64 age group). Reliable tick-borne encephalitis surveillance allows informed implementation of prevention programmes, especially vaccination.

[1] Dr. Marta Grgič Vitek, dr. med., Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva ulica 2, 1000 Ljubljana; marta.vitek@ivz-rs.si

UVOD

Klopni meningoencefalitis (KME) je virusna bolezen osrednjega živčevja *(1)*. Je ena najpomembnejših infekcijskih bolezni v Sloveniji, kjer so endemska žarišča bolezni znana že več kot 50 let. Večja epidemija seroznega meningitisa je bila opisana že leta 1953 *(2, 3)*. Z osamitvijo virusa iz krvi bolnice v letu 1953 je bila potrjena etiologija bolezni, z osamitvijo virusa iz klopa *Ixodes ricinus* v letu 1955 pa potrjena domneva, da je ta klop glavni vektor bolezni *(4, 5)*.

Virus KME spada v rod *Flavivirus* iz družine *Flaviviridae*. Večino virusov iz rodu *Flavivirus* na njihove vretenčarske gostitelje prenašajo komarji ali klopi in številni med njimi so pomembni povzročitelji bolezni pri človeku, kot so virus rumene mrzlice, virus japonskega encefalitisa, virus denge, virus zahodnega Nila in virus KME *(6)*. Virus je občutljiv na toploto, inaktivira ga pasterizacija. V mleku lahko preživi dolgo časa, celo pri prehodu skozi kislo okolje želodca *(7)*. Virus KME se na človeka najpogosteje prenese z vbodom okuženega klopa, lahko pa se prenese tudi z vnosom nepasteriziranega mleka ali mlečnih izdelkov, narejenih iz mleka viremične živine *(8)*.

V Evropi je danes znanih več naravnih žarišč KME. Poleg Slovenije so države z naravnimi žarišči še Avstrija, Švica, Nemčija, Madžarska, Poljska, Češka, Slovaška, Rusija, pribaltske in nekatere skandinavske države, pojavljajo pa se tudi nova žarišča. Stopnja obolevanja je v posameznih žariščih Evrope in tudi po državah zelo različna: npr. v letu 2006 od manj kot 1/100.000 prebivalcev v Nemčiji, na Poljskem, Finskem, Madžarskem, med 1/100.000 in 10/100.000 v Avstriji, Latviji, Rusiji, na Slovaškem, Češkem, Švedskem in v Švici ter nad 10/100.000 prebivalcev v Estoniji, Litvi in Sloveniji *(9, 10)*.

V prispevku so predstavljene epidemiološke značilnosti KME, ki so pomembne za informirano načrtovanje (in ovrednotenje) ukrepov za preprečevanje KME, predvsem cepljenja, ki je najučinkovitejši način preprečevanja.

EPIDEMIOLOŠKO SPREMLJANJE KLOPNEGA MENINGOENCEFALITISA

Prijava primerov KME in smrti zaradi KME je v Sloveniji obvezna *(11)*. V skladu z Zakonom o nalezljivih boleznih in Pravilnikom o prijavi nalezljivih bolezni in posebnih ukrepih za njihovo preprečevanje in obvladovanje (KME po pravilniku spada v 2. skupino nalezljivih bolezni) mora zdravnik KME oziroma smrt zaradi KME v treh dneh po postavitvi diagnoze prijaviti pristojnemu območnemu Zavodu za zdravstveno varstvo (ZZV), ki te prijave enkrat tedensko posreduje Inštitutu za varovanje zdravja Republike Slovenije (IVZ) *(12)*. Podatki o prijavljenih primerih KME, ki vključujejo starost, spol, datum obolenja, bolnišnično zdravljenje (da/ne), smrt zaradi KME, cepilni status (popolno/nepopolno cepljen) in regijo prebivališča, se zbirajo v podatkovni zbirki nalezljivih bolezni (*Survival*) na IVZ, ki na osnovi zbranih podatkov pripravlja obdobna poročila o pojavnosti in gibanju bolezni *(13)*. Od leta 2012 je na voljo enotna evropska definicija primera KME, ki omogoča primerljivost podatkov iz različnih držav *(14)*.

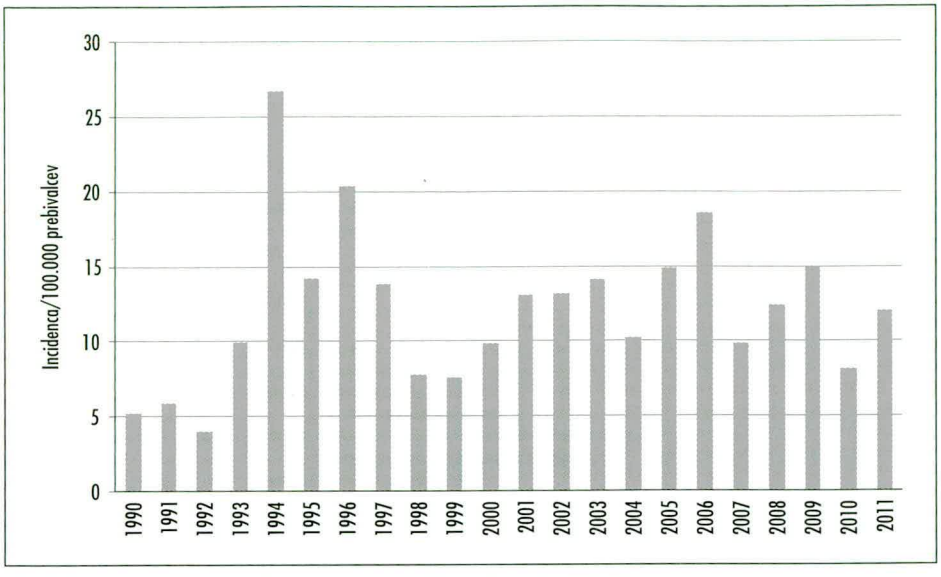
PRIJAVLJENI PRIMERI IN INCIDENČNE STOPNJE KLOPNEGA MENINGOENCEFALITISA

Število prijavljenih primerov KME v Sloveniji iz leta v leto niha, incidenčne stopnje so se v zadnjem desetletju gibale med najnižjo 8,1/100.000 v letu 2010 in najvišjo 18,6/100.000 prebivalcev v letu 2006 (slika 1).

Slovenija je imela v zadnjem desetletju kar štirikrat najvišjo prijavno incidenco KME med evropskimi državami (v letih 2002, 2005, 2006 in 2008) in se na vrhu po obolevnosti izmenjuje z baltskimi državami *(15)*.

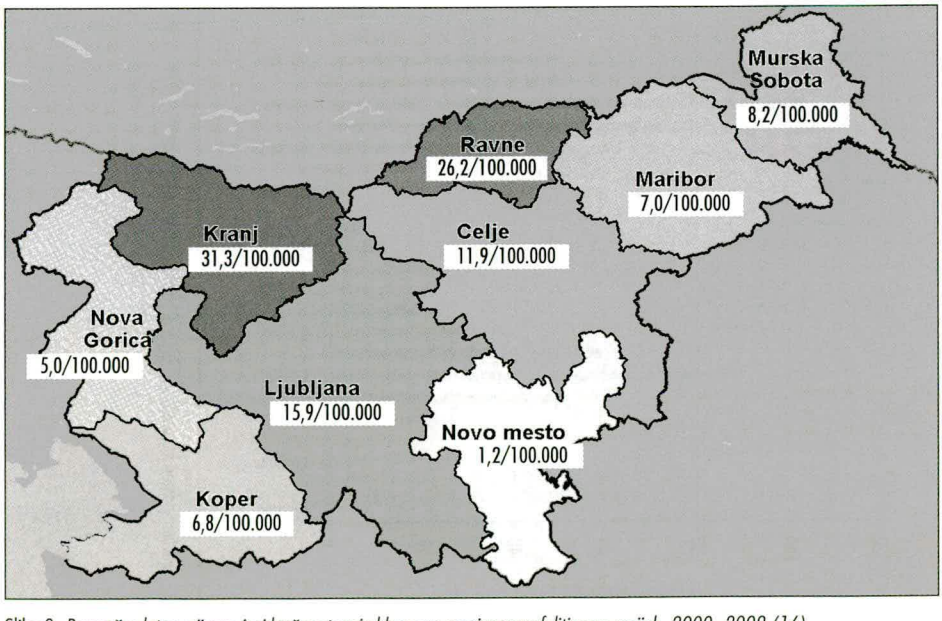
Porazdelitev klopnega meningoencefalitisa po regijah

Rezultati analize zbranih podatkov epidemiološkega spremljanja KME za obdobje od leta 1990 do 2009, ko je bilo skupno prijavlje-

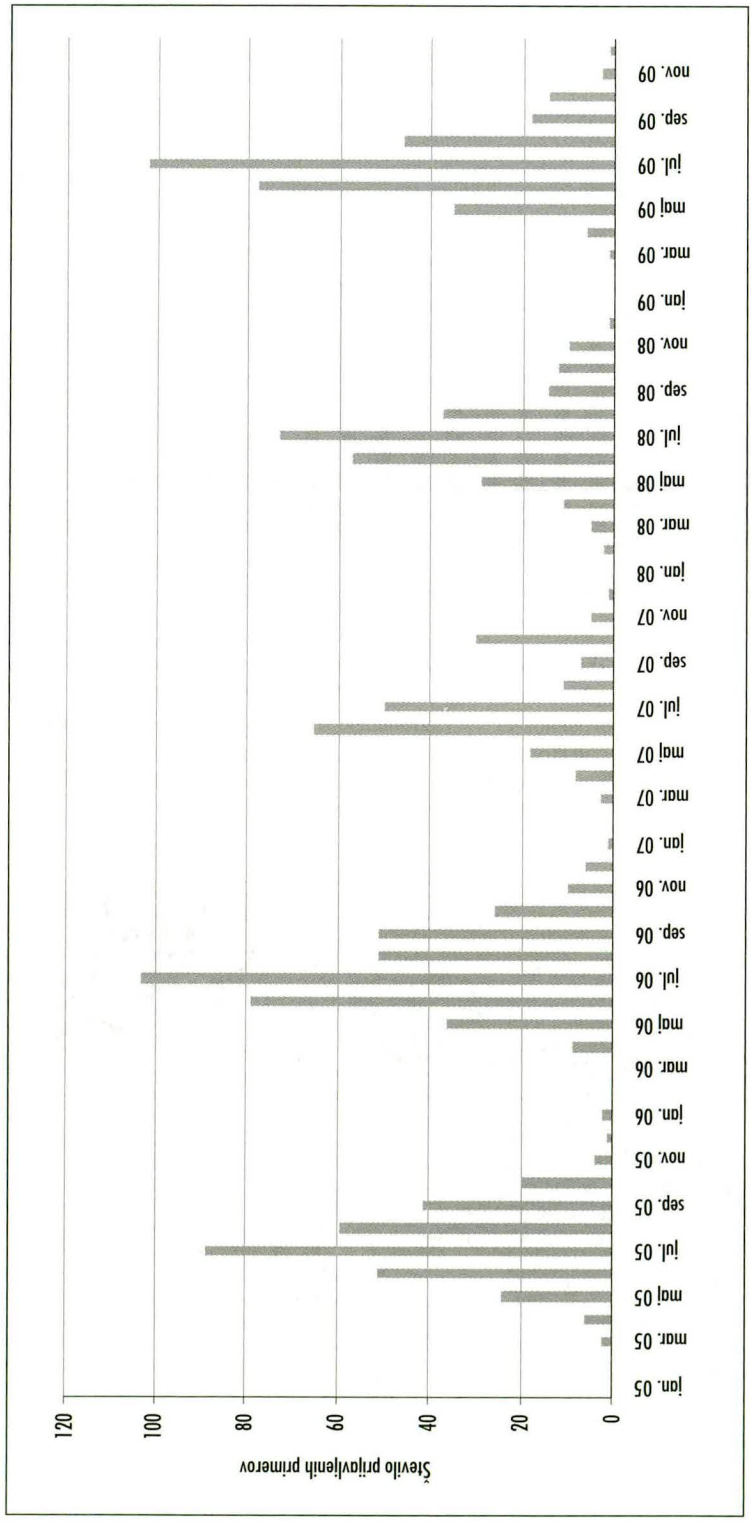


Slika 1. *Prijavne incidenčne stopnje klopnega meningoencefalitisa v Sloveniji, 1990–2011.*

nih 4.918 primerov KME, kažejo, da sta med devetimi zdravstvenimi regijami glede obolevnosti izstopali Gorenjska in Koroška, kjer so bile vsako leto prijavne incidenčne stopnje najvišje. V teh dveh regijah so bile med letoma 2000 in 2009 povprečne letne stopnje obolevnosti vsaj dvakrat višje v primerjavi s slovensko (13,1/100.000 prebivalcev). Tudi v ljubljanski regiji je bila povprečna letna stopnja obolevnosti višja od slovenskega povprečja (slika 2). V drugih regijah so bile prijavne incidence nižje *(16)*.



Slika 2. *Povprečne letne prijavne incidenčne stopnje klopnega meningoencefalitisa po regijah, 2000–2009 (16).*



Slika 3. *Prijavljeni primeri klopnega meningoencefalitisa po mesecu obolenja, 2005–2009.*

V zadnjih 20 letih je bilo na Gorenjskem in Koroškem (s skupno 14 % prebivalstva Slovenije) prijavljenih 30 % vseh primerov KME. Štiri regije z najmanj prijavljenimi obolelimi (koprska, goriška, murskosoboška in novomeška), ki zajemajo četrtino prebivalstva Slovenije, so v zadnjih 20 letih prispevale le 9 % vseh prijavljenih primerov *(17)*.

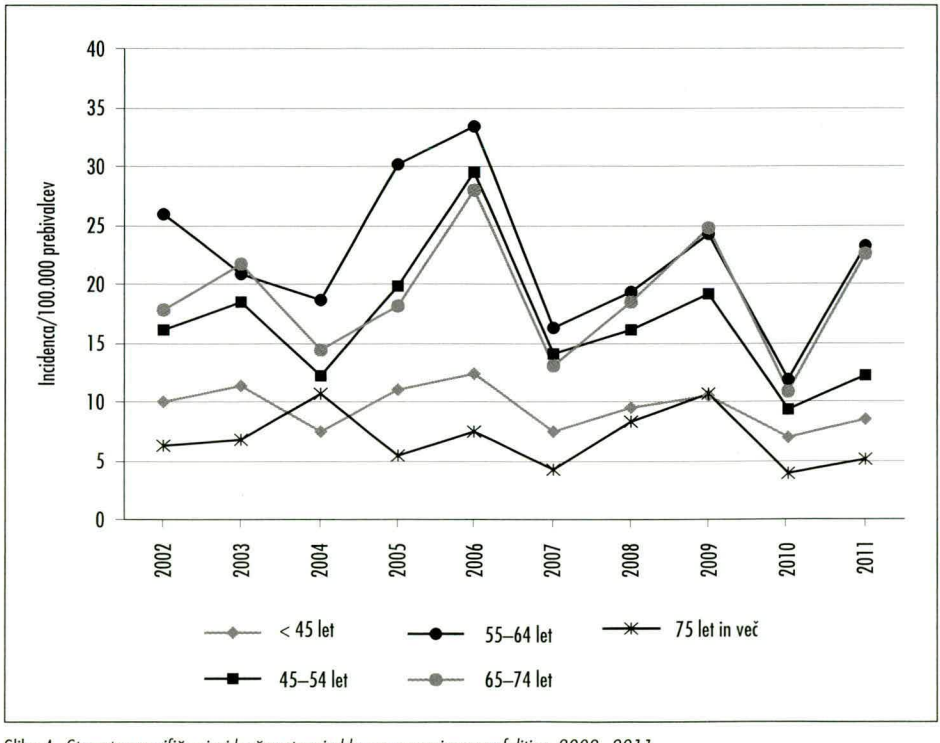
Porazdelitev klopnega meningoencefalitisa po mesecih

Začetek obolenja se je v več kot 50 % prijavljenih primerov pojavil v juniju in juliju, v več kot 90 % primerov pa od maja do oktobra (slika 3). Vrhovi obolevanja so bili skoraj vsako leto v juliju, v nekaterih letih (1999, 2000, 2003, 2007) pa se je vrh pojavil že v juniju, nato pa je bil opazen še en manjši vrh v oktobru *(17)*.

Porazdelitev klopnega meningoencefalitisa po starosti

Bolezen se je pojavljala v vseh starostnih skupinah. Povprečna starost obolelih se je povečevala s časom s 37 let v obdobju od leta 1990 do 1995 na 46 let v obdobju med letoma 2005 in 2009. V devetdesetih letih je bila tretjina (33,3 %) obolelih stara 50 let ali več, v zadnjem desetletju pa je ta delež narasel skoraj na polovico (48,1 %). Delež otrok, mlajših od 15 let, se je v zadnjem desetletju zmanjšal s 14,9 % na 10,5 %. Podobno zmanjšanje je bilo opazno v starostni skupini 25–34 let (s 14,2 na 9,6 %) *(17)*.

Po letu 1993 so bile starostnospecifične incidenčne stopnje KME vsako leto najvišje v starostni skupini 55–64 let, v zadnjem desetletju so se gibale med najnižjo 11,9/100.000 v letu 2010 in najvišjo 33,4/100.000 prebivalcev v letu 2006. V nekaj zadnjih letih se je obolevnost v starostni skupini 65–74 let skoraj povsem izenačila z najvišjo (v starostni skupini 55–64 let), nekaj nižja pa je bila v starostni skupini 45–54 let. Starostnospecifične incidenčne stopnje pri mlajših od 45 in tiste, pri starih 75 let in več, so bile precej nižje (slika 4).



Slika 4. *Starostnospecifične incidenčne stopnje klopnega meningoencefalitisa, 2002–2011.*

Porazdelitev okužbe s klopnim meningoencefalitisom po spolu

V zadnjih desetih letih (od 2002 do 2011) je bilo med prijavljenimi obolelimi 56,6 % moških. Podobna porazdelitev, z večjim deležem obolelih moških, je bila v vseh starostnih skupinah, razen v skupini 45–54 let, kjer sta bila deleža izenačena (zbolelo je 260 moških in 259 žensk).

Prijave smrti zaradi klopnega meningoencefalitisa

V podatkovno zbirko nalezljivih bolezni je bilo v zadnjih 20 letih prijavljenih 14 smrti zaradi KME, v zadnjih 10 letih (od 2002 do 2011) pa 8 smrti, kar predstavlja 0,3 % smrtnost (v tem obdobju je bilo prijavljenih 2.585 obolelih s KME). Umrlo je 6 moških in 2 ženski. Umrli so bili stari med 50 in 76 let (po eden 50, 55, 62, 72 let in po dva 60 in 76 let). Najvišja smrtnost je bila zabeležena v letu 2004 (1,5 %), ko so bili prijavljeni 3 smrtni primeri med 204 prijavljenimi obolelimi za KME.

ZAKLJUČEK

Dobro poznavanje pojavnosti in porazdelitve KME v Sloveniji nam omogoča boljše načrtovanje preventivnih ukrepov, še posebej cepljenja. Glede na prijavne incidence spada Slovenija med države z najvišjo obolevnostjo za KME v Evropi. Kljub uvedbi obveznega cepljenja proti KME za skupine z večjim tveganjem za okužbo že leta 1986 in kljub priporočilom za cepljenje vseh (od enega leta starosti dalje), ki živijo na endemskem območju ali tja potujejo, od leta 1991, je delež cepljenih oseb v populaciji zelo nizek. Raziskava iz leta 2007 je pokazala, da je bilo med prebivalci, starimi 15 let in več, le 12,4 % (95 % interval zaupanja 10,9–14,0) že kdaj cepljenih proti KME *(18)*. Zelo visoka obolevnost v Sloveniji kaže na nujnost povečanja precepljenosti prebivalstva proti KME, kar so v Avstriji dosegli z vsakoletno široko kampanjo *(19)*. Glede na rezultate raziskave iz leta 2007, ki kažejo, da dohodek pomembno vpliva na odločanje posameznikov za samoplačniško cepljenje, bi z razširitvijo programa cepljenja, torej z zagotavljanjem »brezplačnega« cepljenja (na stroške zavarovalnice) za čim več skupin gotovo lahko znatno zvišali precepljenost in tako zmanjšali breme bolezni *(18)*. Poleg tega bi bilo treba izboljšati osveščenost prebivalstva in zdravstvenih delavcev in okrepiti promocijo glede cepljenja proti KME.

Ker je velik del Slovenije endemsko področje in so incidenčne stopnje skoraj v vseh regijah višje kot v drugih endemskih državah, je cepljenje smiselno skoraj za vsakogar. Večji javnozdravstveni učinek in hitro zmanjšanje bremena bolezni bi lahko dosegli z usmerjanjem cepljenja na demografske skupine z najvišjo obolevnostjo (prebivalci Gorenjske in Koroške, starejši), ki smo jih identificirali z analizo podatkov epidemiološkega spremljanja. Vendar bi se ob selektivnem dostopu (le prebivalcem določene regije ali določene starostne skupine) do brezplačnega cepljenja lahko pojavila etična vprašanja. Za dolgoročnejši učinek bi bilo smiselno, tako kot do sedaj dijakom in študentom, ki so pri praktičnem pouku izpostavljeni okužbi z virusom KME, zagotoviti cepljenje tudi otrokom, ki odhajajo v šolo v naravi (kjer so praviloma tudi izpostavljeni okužbi) *(17)*. Potrebna je torej razprava o najprimernejšem širjenju programa cepljenja proti KME na nove ciljne skupine, pri čemer bo treba upoštevati tudi stroškovno uspešnost cepljenja proti KME.

LITERATURA

1. Marolt-Gomišček M, Radšel-Medvešček A. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Tangram; 2002.
2. Kmet J, Vesenjak-Zmijanac J, Bedjanič M, et al. Virus meningo-encephalitis in Slovenia: 1. Epidemiological observations. Bull World Health Organ. 1955; 12 (4): 491–501.
3. Bedjanič M, Rus S, Kmet J, et al. Virus meningo-encephalitis in Slovenia: 2. Clinical observations. Bull World Health Organ. 1955; 12 (4): 503–512.
4. Vesenjak-Zmijanac J, Bedjanič M, Rus S, et al. Virus meningo-encephalitis in Slovenia: 3. Isolation of the causative agent. Bull World Health Organ. 1955; 12 (4): 513–20.

5. Likar M, Kmet J. Virus meningo-encephalitis in Slovenia: 4. Isolation of the virus from the ticks Ixodes ricinus. Bull World Health Organ. 1956; 15 (1–2): 275–279.
6. Heinz FX. Molecular aspects of TBE virus research. Vaccine. 2003; 21 (Suppl 1): 3–10.
7. Süss J. Epidemiology and ecology of TBE relevant to the production of effective vaccines. Vaccine. 2003; 21 Suppl 1: 19–35.
8. Dumpis U, Crook D, Oksi J. Tick-borne encephalitis. Clin Infect Dis. 1999; 28 (4): 882–90.
9. Eurosurveillance Editorial Office. Tick-borne encephalitis in Europe: basic information, country by country. Euro Surveill. 2004; 8: 2505.
10. Donoso Mantke O, Schädler R, Niedrig M. Tick-borne encephalitis in Europe: basic information, country by country. Euro Surveill. 2008; 13 (17): 19976.
11. Zakon o nalezljivih boleznih 2006. Uradni list RS št. 33/2006.
12. Pravilnik o prijavi nalezljivih bolezni in posebnih ukrepih za njihovo preprečevanje in obvladovanje 1999. Uradni list RS št. 16/1999.
13. Inštitut za varovanje zdravja. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji. Letna poročila [internet]. Ljubljana: IVZ; 2010 [citirano 2013 Jan 21]. Dosegljivo na: http://www.ivz.si/?ni=105
14. Amato-Gauci A, Zeller H. Tick-borne encephalitis joins the diseases under surveillance in the European Union. Euro Surveill. 2012; 17 (42): 20299.
15. Petri E, Gniel D, Zent O. Tick-borne encephalitis (TBE) trends in epidemiology and current and future management. Travel Med Infect Dis. 2010; 8 (4): 233–45.
16. Grgič-Vitek M, Klavs I. High burden of tick-borne encephalitis in Slovenia – challenge for vaccination policy. Vaccine. 2011; 29 (32): 5178–83.
17. Grgič Vitek M. Epidemiologija klopnega meningoencefalitisa in precepljenosti v Sloveniji [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2011.
18. Grgič-Vitek M, Klavs I. Low coverage and predictors of vaccination uptake against tick-borne encephalitis in Slovenia. Eur J Public Health. 2012; 22 (2): 182–6.
19. Kunz C. TBE vaccination and the Austrian experience. Vaccine. 2003; 21 Suppl 1: 50–5.

Barbara Jezeršek Novaković[1]

Celostna obravnava bolnika z malignim limfomom

Comprehensive Management of the Lymphoma Patient

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: maligni limfomi, diagnostika, zdravljenje, sledenje

Maligni limfomi so heterogena skupina novotvorb, ki nastanejo zaradi nenadzorovanega razraščanja celic limfatičnega tkiva. So klonske bolezni, ki nastanejo z maligno preobrazbo ene celice limfatične vrste B, T ali naravnih celic ubijalk (angl. *natural killer cells*, NK). Maligni limfomi predstavljajo približno od 2,5 do 5 % vseh malignomov. Vzroki za nastanek limfomov ostajajo pri večini oblik neznani, vendar pri nekaterih podtipih obstaja vzročna povezava z virusnimi ali bakterijskimi okužbami. Pogosteje se pojavljajo pri bolnikih s pomanjkljivo imunsko odzivnostjo in pri določenih poklicih v kmetijstvu. Limfome delimo na ne-Hodgkinove limfome in Hodgkinov limfom. Klasifikacija Svetovne zdravstvene organizacije ne-Hodgkinove limfome naprej deli na B-celične in T/NK-celične, te pa še naprej na nezrele in zrele podtipe. Klinična slika je lahko povsem neznačilna in spominja na okužbe. Največkrat so prvi znak povečane obodne bezgavke. Tip limfoma opredelimo s histološko preiskavo bezgavke oziroma vzorca obolelega organa. Sicer diagnostični postopek vključuje krvne preiskave, slikovno diagnostiko, citološke in histološke preiskave bezgavk, vzorcev kostnega mozga ali drugih tkiv in pregled pri otologu. Večino bolnikov z malignimi limfomi prej ali slej v poteku bolezni zdravimo z obema osnovnima metodama zdravljenja – tj. s sistemsko terapijo (citostatsko terapijo in/ali biološko/tarčno terapijo) in obsevanjem z ionizirajočimi žarki. Pri citostatskem zdravljenju bolnik običajno prejema kombinacije citostatikov po določenih shemah v točno določenem časovnem zaporedju. Zadnja leta se pri obravnavanju bolnikov z indolentnimi in agresivnimi ne-Hodgkinovimi limfomi vse bolj uveljavlja posebna oblika biološke terapije z monoklonskimi protitelesi, ki so sposobna vezave na značilne strukture na membranah B (nekatera pa tudi T) celičnih limfomov. Obsevanje z ionizirajočimi žarki postaja na področju limfomov vse bolj dopolnilno zdravljenje po zaključenem sistemskem zdravljenju. Kot edina oblika zdravljenja ostaja samo v primeru lokaliziranih indolentnih limfomov. Bolnike s Hodgkinovim limfomom in agresivnimi ne-Hodgkinovimi limfomi, ki so po zaključenem zdravljenju v popolni remisiji bolezni, skrbno sledimo zaradi morebitne ponovitve bolezni, pa tudi zaradi pravočasnega odkrivanja drugega malignoma. Razširjeni indolentni limfomi veljajo za neozdravljive z običajnim zdravljenjem, zanje je značilen potek z vedno krajšimi obdobji remisij. Takšne bolnike spremljamo dosmrtno.

ABSTRACT

KEY WORDS: malignant lymphomas, diagnostics, treatment, follow-up

Malignant lymphomas are a heterogeneous group of malignant diseases arising from an uncontrolled lymphoid tissue proliferation. Lymphomas are clonal diseases, which derive from the malignant transformation of a single lymphoid B-cell, T-cell or natural killer (NK) cell. They

[1] Izr. prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković, dr. med., Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; bjezersek@onko-i.si

represent approximately 2.5 to 5% of all malignant diseases. The aetiology remains unknown in most of the lymphomas, yet some subtypes are associated with viral or bacterial infections. Lymphomas are more common in patients with immunodeficiency and with certain profiles in agriculture. Lymphoid neoplasms can be divided into non-Hodgkin's lymphomas and Hodgkin's lymphomas. The World Health Organisation classification divides non-Hodgkin's lymphomas into B-cell and T/NK-cell neoplasms and those further into mature and immature subtypes. The presentation of the disease is untypical and can resemble infections. The most common first sign are enlarged peripheral lymph nodes. The type of lymphoma can be determined through the histological examination of the excised lymph node or the representative sample of the involved tissue. Normally, the diagnostic procedure involves blood tests, radiological examinations, cytological and histological examinations of lymph nodes, bone marrow or other samples, and the otorhinolaryngological examination. Most of lymphoma patients will sooner or later be treated with the two most common treatment methods – systemic treatment and/or irradiation. According to the modern principles of systemic treatment, the patient receives combinations of cytotoxic drugs according to specific schedules. During the last few years, a specific variant of biological treatment with monoclonal antibodies directed toward specific structures on the membranes of B-cell lymphomas (or rarely T-cell lymphomas) has emerged in the treatment of patients with indolent/aggressive lymphomas. The irradiation treatment in the field of lymphomas is getting a more or less adjuvant meaning following systemic treatment. For localized indolent lymphomas, irradiation is reserved as the only treatment. Patients with Hodgkin's disease and aggressive non-Hodgkin's lymphomas who achieve complete remission need to be followed up to discover a relapse or secondary malignancy. Advanced indolent lymphomas are incurable with conventional treatment, their disease course being typical with shorter and shorter remissions. Those patients are followed up permanently at the Institute of Oncology Ljubljana.

UVOD

Maligni limfomi so heterogena skupina novotvorb, ki nastanejo zaradi nenadzorovanega razraščanja celic limfatičnega tkiva. So klonske bolezni in nastanejo z maligno preobrazbo ene celice limfatične vrste B, T ali naravnih celic ubijalk (angl. *natural killer cells*, NK). Glede na izvor maligne celice, histološko sliko, klinično sliko, potek in prognozo delimo limfome na ne-Hodgkinove limfome in Hodgkinov limfom *(1)*.

EPIDEMIOLOGIJA

Maligni limfomi predstavljajo od 2,5 do 5 % vseh malignomov. Nekoliko pogosteje se pojavljajo pri moških. Incidenca ne-Hodgkinovih limfomov in Hodgkinovega limfoma se zelo spreminja (od 10- do 12-krat) glede na geografsko razporeditev. Incidenca ne-Hodgkinovih limfomov narašča ekspotencionalno s starostjo med 20. in 79. letom, incidenca Hodgkinovega limfoma pa doseže prvi vrh med 15. in 34. letom ter drugega po 50. letu. V Sloveniji letno obravnavamo približno 500 bolnikov z novoodkritimi limfoidnimi neoplazmami. Incidenca zbolevanja narašča (predvsem ne-Hodgkinovih limfomov). Po podatkih Registra raka za Republiko Slovenijo je v letu 2008 zbolelo 486 bolnikov za limfomi B in limfomi T (brez upoštevanja akutnih limfoblastnih levkemij, za katerimi je v istem letu zbolelo 25 bolnikov), za Hodgkinovim limfomom je zbolelo 37 bolnikov *(2, 3)*.

ETIOLOGIJA

Vzroki za nastanek limfomov so pri večini oblik neznani. Pri nekaterih podtipih pa obstaja vzročna povezava z virusnimi okužbami (virus Epstein-Barr pri Burkittovem limfomu, humani T-limfocitotropni virus 1 pri limfomu T odraslih/levkemiji T odraslih, okužba

s humanim herpes virusom 8, virusom hepatitisa C), bakterijsko okužbo (*Helicobacter pylori* pri MALT-omu (angl. *mucosa associated lymphoid tissue*, MALT) želodca, *Campylobacter jejuni*, *Borrelia burgdorferi*), imunosupresijo (prirojena imunosupresija ali pridobljena npr. pri okužbi z virusom humane imunske pomanjkljivosti, imunosupresivna terapija po presaditvi organov), izpostavljenostjo pesticidom *(3, 4)*.

Na molekularnem nivoju so pri nastanku limfomov pogoste kromosomske translokacije. Posledica teh translokacij so največkrat združitve močnega promotorja (običajno za sintezo težkih verig imunoglobulinov) in strukturnih delov protoonkogenov (npr. *bcl-2, myc*). Zaradi tega pride do nekontrolirane ekspresije transkripcijskih dejavnikov, ki silijo celice v nadaljnje delitve (npr. translokacija 8/14 pri Burkittovem limfomu) ali do nekontroliranega izražanja zaviralcev apoptoze (npr. translokacija 14/18 pri folikularnem limfomu). Mutacije tumorskih supresorskih genov so na področju limfomov redkejše, največkrat jih zasledimo pri preobrazbi v agresivnejšo obliko limfoma. Najpogosteje je mutiran *p53*, redkeje ostali tumorski supresorski geni (*p16, p14*) *(3–5)*.

KLASIFIKACIJA LIMFOMOV

Najnovejša klasifikacija limfoidnih novotvorb Svetovne zdravstvene organizacije izhaja iz leta 2008. Ta sistem klasificira limfome glede na tip celic, ki prevladujejo v tumorju ter njihove fenotipske, molekularne in genetske značilnosti. Limfom se lahko razvije z treh tipov celic: B, T in NK (tabela 1) *(1)*.

KLINIČNA SLIKA

Simptomi pri malignem limfomu so ponavadi nespecifični. Bolniki največkrat poročajo o izgubi apetita in telesne teže, o slabosti ter občasno bruhanju, nelagodju v trebuhu in prebavnih motnjah. Pogosto je prisotna nepojasnjena vročina in nočno potenje. Lahko je prisotno srbenje kože in splošna utrujenost *(3, 4, 6)*.

V večini primerov je prvi znak bolezni povečanje obodnih bezgavk na vratu ali v nadključničnih kotanjah, v pazduhah ali dimljah. Bezgavke so na otip neboleče, čvrsto elastične in premakljive. Če so povečane tudi bezgavke v mediastinumu, se to kaže kot otežено dihanje, suh dražeč kašelj ali z motenim pretokom krvi v zgornji votli veni. Slednje se lahko izrazi z oteklino obraza, vratu, zgornjih okončin in na zgornjem delu prsnega koša ter z razširjenimi podkožnimi žilami na teh področjih. V primeru, da so prizadete bezgavke v trebuhu, lahko le-te povzročajo bolečine, v hujših primerih pa celo motnje v odtoku seča iz ledvic in v prehodu blata v črevesju ali pa otekanje spodnjih okončin. Razmeroma pogosto je bolezensko spremenjena vranica, redkeje pa jetra. Bolnik bo ob tem navajal bolečine pod levim ali desnim rebrnim lokom, kjer si bo morda že sam otipal povečan organ ali pa bo to ugotovil zdravnik. Redkeje so bolezensko spremenjena pljuča, kar se kaže kot težko dihanje in kašelj, ter drugi nelimfatični organi ali tkiva (ledvice, možgani, kosti, plevra, peritonej, perikard, moda, jajčniki, ščitnica, koža itd.). Zlasti ne-Hodgkinovi limfomi lahko prizadenejo tudi mandlje, žrelo, obnosne votline, želodec, redkeje pa tanko ali široko črevo. Prizadetost kostnega mozga povzroči le povečanje števila levkocitov na račun limfomskih celic, ki krožijo po krvi, ali pa limfomske celice izpodrinejo zdrave celice v kostnem mozgu. To se kaže kot zmanjšanje števila nekaterih levkocitov, kot anemija in zmanjšanje števila trombocitov. Zaradi zmanjšanja števila levkocitov, predvsem granulocitov, v periferni krvi, se razvije izrazita nagnjenost k okužbam; zaradi zmanjšanja števila trombocitov pa so bolniki nagnjeni h krvavitvam *(3, 4, 6)*.

PRIMARNA DIAGNOSTIKA

Natančna anamneza in klinični pregled sta ključni začetni del diagnostike malignega limfoma. Pri kliničnem pregledu se osredotočimo predvsem na tipne obodne bezgavke, stanje prsnih organov, velikost jeter in vranice ter na morebitne druge tipne tumorje v trebuhu. Opravimo krvne preiskave, s katerimi ocenimo metabolno stanje bolnika pred začetkom zdravljenja. Popolna krvna slika in diferencialna bela krvna slika sta nam v pomoč pri oceni prizadetosti kostnega mozga z limfomom. Določamo tudi hitrost sedimentacije eritrocitov, beta-2 mikroglobulin, naredimo

Tabela 1. *Klasifikacija limfoidnih novotvorb Svetovne zdravstvene organizacije 2008. MALT – angl. mucosa associated lymphoid tissue, POEMS – angl. polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M – protein, skin, NK – naravne celice ubijalke (angl. natural killer cells), ALK – angl. anaplastic lymphoma kinase, HTLV-1 – humani T-celični limfotropni virus, EBV – virus Epstein-Barr (angl. Epstein-Barr virus).*

B-celične novotvorbe	**Nezreli limfomi B**		Limfoblastni limfom B / levkemija B brez drugih oznak Limfoblastni limfom B / levkemija B z rekurentnimi citogenetskimi anomalijami
	Periferni limfomi B		Kronična limfatična levkemija B / drobnocelični limfocitni limfom Prolimfocitna levkemija B Limfoplazmacitni limfom vključno z Waldenströmovo makroglobulinemijo Bolezni težkih verig Dlakastocelična levkemija Splenični limfom B / levkemija B, neklasificiran Ekstranodalni limfom marginalne cone / MALT-om Splenični limfom marginalne cone Nodalni limfom marginalne cone Multipli mielom Plazmocitom (solitarni in ekstraosalni) Bolezni odlaganja monoklonskih imunoglobulinov Osteosklerotični mielom (elementi sindroma POEMS) Folikularni limfom (nizke in visoke stopnje malignosti) Primarni kožni limfom folikularnih centrov Limfom plaščnih celic Difuzni velikocelični B-limfom, brez drugih oznak Velikocelični limfom B s presežkom limfocitov T Plazmablastni limfom ALK-pozitivni velikocelični limfom B Primarni difuzni velikocelični limfom B osrednjega živčevja Primarni kožni difuzni velikocelični limfom B noge EBV-pozitivni velikocelični limfom B starejših Difuzni velikocelični limfom B, povezan s kroničnim vnetjem Primarni mediastinalni (timični) velikocelični limfom B Intravaskularni velikocelični limfom B Primarni efuzijski limfom Velikocelični limfom B, tip limfoidne granulomatoze Velikocelični limfom B, ki vznikne iz multicentrične Castelmanove bolezni Neklasificiran limfom B, mejni primer med difuznim velikoceličnim limfomom B in Burkittovim limfomom Neklasificiran limfom B, mejni primer med difuznim velikoceličnim limfomom B in klasičnim Hodgkinovim limfomom Burkittov limfom / levkemija
T/NK-celične novotvorbe	**Nezreli limfomi T**		Limfoblastni limfom T / levkemija T
	Zreli (periferni) limfomi T/NK	*Levkemični*	Prolimfocitna levkemija T Levkemija velikih granuliranih limfocitov T Kronične limfoproliferativne bolezni celic NK Agresivna levkemija celic NK Limfom T odraslih / levkemija T odraslih (HTLV-1 poz.)
		Ekstranodalni	Ekstranodalni limfom NK / T, nazalni Limfom T z enteropatijo Hepatosplenični gama delta limfom T Primarni kožni gama delta limfom T Podkožni panikulitisu podobni limfom T Fungoidna mikoza

		Sezaryjev sindrom
		Primarne kožne CD30-pozitivne limfoproliferativne bolezni
		Primarni kožni anaplastični velikocelični limfom
		Limfoidna papulomatoza
		Primarni kožni periferni limfomi T, redki tip
		EBV-pozitivne T-celične limfoproliferativne bolezni otroške dobe
	Nodalni	Periferni limfom T brez drugih oznak
		Angioimunoblastni limfom T
		Anaplastični velikocelični limfom T, ALK-pozitiven
		Anaplastični velikocelični limfom T, ALK-negativen
Hodgkinov limfom		*Nodularna oblika limfocitne predominance*
	Klasični Hodgkinov limfom	Z limfociti bogati tip
		Mešanocelični tip
		Tip nodularne skleroze
		Tip limfocitne deplecije
Neklasificirani limfomi		

proteinogram in serološke preiskave za hepatitis B in C ter virus humane imunske pomanjkljivosti. Po potrebi opravimo imunofenotipizacijo limfocitov periferne krvi. Od slikovnih preiskav je treba narediti rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah ter obnosnih votlin. Z ultrazvokom pregledamo trebuh in po potrebi tudi periferne bezgavke. Preiskava izbora pa je računalniška tomografija vratu, prsnega koša in trebuha z medenico s kontrastom in brez. Dodatno lahko uporabimo izotopne preiskave glede na lokalizacijo in tip bolezni – predvsem pozitronsko emisijsko tomografijo *(3, 4, 6, 7)*.

Pregled pri otologu je potreben zaradi možne lokalizacije limfoma v žrelu, na mandljih, na jeziku in v obnosnih votlinah. Za endoskopske preiskave pa se odločamo po potrebi in glede na lokalizacijo bolezni (gastroskopija, enteroskopija, kolonoskopija, epifaringoskopija, sinusoskopija, bronhoskopija, mediastinoskopija ter endoskopski ultrazvok) *(3, 4, 6, 7)*.

Citološke in histološke preiskave

S citološkimi preiskavami pregledujemo celice, ki jih dobimo s tankoigelno punkcijo. Punktiramo predvsem povečane bezgavke, lahko pa tudi druga tkiva (npr. povečana mandlja, tumor v trebuhu itd.) in kostni mozeg. S histološko preiskavo reprezentativnega vzorca tkiva (po pozitivnem citološkem izvidu) opredelimo tip limfoma. Potreben je pregled celotne odstranjene bezgavke oziroma reprezentativnega vzorca obolelega organa. Bezgavko odstrani kirurg, ostale vzorce pa dobimo z ultrazvočno vodeno biopsijo ali z biopsijo pri endoskopskem pregledu. Rutinski postopek pri zamejitvi bolezni je tudi biopsija kostnega mozga. Pri določenih podtipih limfomov opravimo tudi molekularnobiološke preiskave kot npr. določanje tipičnih translokacij, delecij ali trisomij itd. *(1, 3, 4, 6, 7)*.

Po opravljenih preiskavah bolnika zdravimo glede na ugotovljeni tip bolezni, stadij ter bolnikovo stanje zmogljivosti. Na izid bolezni pri različnih histoloških podtipih limfomov vplivajo naslednji dejavniki: starost, stadij bolezni, bolnikovo stanje zmogljivosti, število ekstranodalnih lokalizacij, serumska koncentracija laktatne dehidrogenaze, število prizadetih nodalnih področij, koncentracija hemoglobina, velikost tumorske mase, sedimentacija eritrocitov in drugi *(5, 7)*.

ZDRAVLJENJE

Pri vsakem bolniku se o zdravljenju odločamo individualno. Večino bolnikov z malignimi limfomi prej ali slej v poteku bolezni zdravimo z obema osnovnima metodama zdravljenja – tj. s sistemsko terapijo (citostatsko terapijo in/ali biološko/tarčno terapijo) in z obsevanjem z ionizirajočimi žarki *(5, 7)*.

Citostatike bolnik prejema v obliki infuzij ali v obliki tablet. Pri sodobnem citostat-

skem zdravljenju bolnik običajno prejema kombinacije citostatikov (in le redko en sam citostatik) po določenih shemah v točno določenem časovnem zaporedju (krogi citostatske terapije). Kot najbolj učinkoviti pri zdravljenju limfomov so se izkazali antraciklinski antibiotiki (doksorubicin in epidoksorubicin, manj daunorubicin), alkilirajoči citostatiki (ciklofosfamid, ifosfamid, klorambucil, dakarbazin, karmustin, mekloretamin), vinka alkaloidi (vinkristin, vinblastin, manj vindezin), pa tudi druge protitumorske učinkovine, kot je prokarbazin, inhibitor topoizomeraze II etopozid, neantraciklinski protitumorski antibiotik bleomicin, antimetabolit fludarabin in kortikosteroidi (metilprednizolon). Pri najbolj agresivnih oblikah limfomov v citostatske sheme vključujemo tudi druge antimetabolite (antagonist folne kisline metotreksat v visokih odmerkih, ki dobro prodira preko hematoencefalne bariere, citozin arabinozid, merkaptopurin in tiogvanin) *(3–7)*.

Zadnja leta se pri obravnavanju bolnikov z indolentnimi in agresivnimi ne-Hodgkinovimi limfomi vse bolj uveljavlja posebna oblika biološke terapije. Kot zdravilo v teh primerih uporabljamo monoklonska protitelesa, ki so sposobna vezave na značilne strukture na membranah B (nekatera pa tudi T) celičnih limfomov (rituksimab – protitelo proti CD20-determinanti, alemtuzumab – protitelo proti CD52-determinanti). Takšna protitelesa uporabljamo v obliki infuzij. Učinkovita so samostojno, še bolj pa v kombinaciji s citostatiki *(3–7)*.

Obsevanje z ionizirajočimi žarki postaja na področju limfomov vse bolj dopolnilno zdravljenje po zaključenem sistemskem zdravljenju. Kot edina oblika zdravljenja ostaja samo v primeru lokaliziranih indolentnih limfomov *(3–7)*.

Bolnike s Hodgkinovim limfomom stadija I ali II zdravimo z dvema ali štirimi krogi (ciklusi) citostatikov, čemur sledi še obsevanje vseh prizadetih področij. Bolnike s Hodgkinovim limfomom stadija III ali IV zdravimo s šestimi krogi intenzivnejše kombinacije citostatikov. Po končanem citostatskem zdravljenju obsevamo bolnika le na predele vitalnega ostanka limfoma *(3–7)*.

Ne-Hodgkinove limfome zaradi zelo različnega poteka v grobem delimo v dve skupini t. i. indolentne limfome in agresivne limfome. Pristop k zdravljenju je pri teh dveh skupinah limfomov popolnoma različen.

Bolnike z agresivnimi limfomi na začetku vedno zdravimo s kombinacijo citostatikov. Izbor kombinacije in število krogov (oz. trajanje citostatskega zdravljenja) sta odvisna od histološkega tipa agresivnega limfoma, stadija bolezni in prognostičnih dejavnikov. Po zaključenem citostatskem zdravljenju lahko sledi obsevanje. Če agresivni limfom ni razširjen (stadij I), načeloma po končani citostatski terapiji vedno obsevamo prizadeto regijo. Bolnike z višjimi stadiji bolezni (stadiji I.X do IV) pa zdravimo z več krogi citostatikov (običajno od šest do osem) z dodatkom biološke terapije ali brez in obsevamo le predele ostanka bolezni. Bolnike z najbolj agresivnimi limfomi zdravimo na enak način kot otroke z akutno limfoblastno levkemijo – v teh primerih traja citostatsko zdravljenje neprekinjeno celo dve leti *(3–7)*.

Bolnike z indolentnimi limfomi stadija I ali II zdravimo z operativno odstranitvijo prizadetih bezgavk in/ali obsevanjem. Pri bolnikih z razširjenimi indolentnimi limfomi (stadij III ali IV) pa se je na osnovi izkušenj iz preteklosti izkazalo, da agresiven pristop k zdravljenju ne vpliva na bolnikovo preživetje oz. ga lahko celo poslabša. Zato takšnega bolnika le klinično spremljamo in ga ne zdravimo vse dotlej, dokler je bolezen stabilna. V primeru napredovanja bolezni, ko le-ta začne bolniku povzročati težave (nenadna nagla rast bezgavk, pojav splošnih simptomov, pojav anemije ali trombocitopenije, velike tumorske mase v trebuhu, ki povzročajo motnje v odtoku seča ali pasaži blata itd.), začnemo s citostatskim zdravljenjem. Pričnemo lahko z manj agresivnimi citostatiki in šele v primeru neuspeha preidemo na agresivnejše kombinacije citostatikov z dodatkom biološke terapije ali brez. Tudi pri teh bolnikih prihaja v poštev zdravljenje z obsevanjem – bodisi ostanka bolezni ali večjih tumorskih mas *(3–7)*.

Posebna oblika zdravljenja bolnikov z limfomi je visokodozna kemoterapija/obsevanje s presaditvijo kostnega mozga oz. perifernih matičnih celic. Za takšno zdravljenje, ki predstavlja nadaljevanje običajnega zdravljenja, se odločimo relativno redko, in sicer pri mlajših bolnikih brez spremljajočih bolezni, ki ima-

jo prognostično zelo neugodne oblike limfoma ali pa se je pri njih bolezen ponovila. Bolniku po visokodozni terapiji lahko vračamo njegove lastne krvotvorne matične celice (avtologna presaditev) ali tuje (vendar čimbolj skladne) krvotvorne matične celice (alogena presaditev) *(3–7)*.

Pomen kirurškega zdravljenja bolnikov z limfomi je praktično zanemarljiv, kirurški poseg pa pomembno prispeva k postavitvi diagnoze (odstranitev bezgavke za histološko preiskavo). Izjeme so bolniki z indolentnimi limfomi stadija I ali II oz. posamični bolniki z edino lokalizacijo limfoma v želodcu, črevesju, ščitnici ipd., pri katerih zdravljenje pričnemo z operativno odstranitvijo obolele bezgavke ali organa, čemur sledi citostatska terapija in/ali obsevanje *(6, 7)*.

PONOVITEV BOLEZNI IN SLEDENJE

Bolnike s Hodgkinovim limfomom in agresivnimi ne-Hodgkinovimi limfomi, ki so po zaključenem zdravljenju v popolni remisiji bolezni, skrbno sledimo zaradi morebitne ponovitve bolezni, pa tudi zaradi pravočasnega odkrivanja drugega malignoma. Verjetnost ponovitve bolezni je največja v prvih dveh letih po zaključenem zdravljenju. Razširjeni indolentni limfomi veljajo za neozdravljive z običajnim zdravljenjem, zanje je značilen potek z vedno krajšimi obdobji remisij. Takšne bolnike spremljamo dosmrtno *(6, 7)*.

LITERATURA

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.
2. Primic Žakelj M, Bračko M, Hočevar M, et al., eds. Rak v Sloveniji 2008. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2011.
3. Marcus R, Sweetenham JW, Williams ME. Lymphoma: Pathology, Diagnosis and Treatment. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.
4. Canellos GP, Lister TA, Young BD, eds. The lymphomas. 2nd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2006.
5. O'Brien S, Vose JM, Kantarijan HM, eds. Management of Hematological Malignancies. Cambridge: Cambridge University Press; 2011.
6. Jezeršek Novaković B. Maligni limfomi. Onkologija: raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka. 2009; 13: 374–81.
7. Jezeršek Novaković B. Smernice za obravnavo bolnikov z malignimi limfomi. Onkološki inštitut [internet]. 2012 [citirano 2012 Dec 15]. Dosegljivo na: http://www.onko-i.si/uploads/media/Doktrina_2012.pdf

Borut Jug[1]

Nove smernice za zdravljenje srčnega popuščanja

New Guidelines for the Management of Heart Failure

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: srčno popuščanje – kronično, – akutno, – napredovalo, zdravljenje

Posodobljene smernice Evropskega združenja za kardiologijo ponujajo celovit pregled na oskrbo bolnikov z akutnim, kroničnim in napredovalim srčnim popuščanjem. Temeljno zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja ostaja zdravljenje z zdravili, ki izboljšajo preživetje – zaviralci angiotenzinske konvertaze (ali zaviralci angiotenzinskih receptorjev), zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, mineralokortikoidni antagonisti (razširjena indikacija na bolnike v II. funkcijskem razredu) in ivabradin (dodatek bolnikom z iztisnim deležem levega prekata ≤ 35 % v sinusnem ritmu s frekvenco > 70/minuto). Diuretiki, nitrati in digoksin lajšajo simptome in zmanjšajo potrebe po zdravljenju v bolnišnici. Pri napredovalem srčnem popuščanju (vztrajno III. in IV. funkcijski razred in iztisni delež levega prekata ≤ 35 %, navkljub optimalnemu temeljnemu zdravljenju) prihajajo v poštev vstavitev defibrilatorja/kardioverterja, dvoprekatnega spodbujevalnika (bolj dodelane indikacije, ki posebej poudarjajo izrazito elektromehansko neskladnost krčenja levega in desnega prekata, ki se kaže z levokračnim blokom ali QRS-dobo ≥ 150 ms), mehanska podpora levemu prekatu in presaditev srca. Smernice omejujejo indikacije za revaskularizacijo in zdravljenje s statini pri ishemični etiologiji srčnega popuščanja, opredeljujejo vlogo slikanja srca z magnetno resonanco, posebno pozornost usmerjajo v obravnavo bolnikov z ohranjenim iztisnim deležem levega prekata, ob vsakem priporočilu pa poudarjajo, ali ukrep pripomore k podaljšanju preživetja, lajšanju simptomov, pogostnosti potrebi po zdravljenju v bolnišnici in/ali izboljšanju kakovosti življenja.

ABSTRACT

KEY WORDS: heart failure, – chronic, – acute, – advanced, therapy

The updated European Society of Cardiology guidelines provide a comprehensive approach to patients with acute and chronic heart failure. Baseline (survival-improving) therapy includes angiotensin convertase inhibitors (or angiotensin receptor blockers), beta blockers, mineralocorticoid antagonists (indications broadened to NYHA II patients) and ivabradine (patients with left ventricular ejection fraction ≤ 35% and sinus rhythm with heart rate > 70/minute). Diuretics, nitrates and digoxin relieve symptoms and decrease hospitalization rates. In advanced heart failure (persistent NYHA III and IV symptoms and left ventricular ejection fraction ≤ 35% despite optimal baseline therapy), implantable cardioverter-defibrillator, cardiac resynchronisation therapy (improved definition of electromechanic dyssynchrony with left bundle bunch block or QRS ≥ 150 ms), left ventricular assist devices or cardiac transplant may be considered. Guidelines limit recommendations for revascularization and statin therapy in ischemic heart failure. Ample consideration is given to magnetic resonance imaging and heart failure with preserved left ventricular ejection fraction; each recommendation specifically states whether an intervention is aimed at improving survival, decreasing hospitalizations, managing symptoms and/or improving the quality of life.

[1] Asist. dr. Borut Jug, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; borut.jug@gmail.com

UVOD

Srčno popuščanje ostaja eden najbolj pogostih in prognostično najmanj ugodnih sindromov v klinični medicini. Opredelimo ga s simptomi in z znaki, ki so posledica neustrezne prekrvljenosti organov zaradi strukturne prizadetosti ali neustrezne funkcije srca (najpogosteje srčne mišice, pa tudi osrčnika, endokarda, zaklopk ali motenj ritma oziroma električnega prevajanja). Klinična definicija srčno popuščanje zato opredeljuje z *(1, 2)*:

- značilnimi simptomi in znaki ter
- objektivno potrjeno strukturno okvaro ali motnjo v delovanju srca.

Glede na iztisni delež levega prekata ločimo srčno popuščanje z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata (angl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) in srčno popuščanje z ohranjenim iztisnim deležem levega prekata. V preteklosti se je stroka povečini usmerjala v bolnike s zmanjšanim LVEF, saj je večina raziskav učinkovitost zdravljenja srčnega popuščanja dokazala pri teh posameznikih (prve raziskave so vključevale bolnike z LVEF ≤ 35 %, kasneje ≤ 45 %). Srčno popuščanje z ohranjenim LVEF je težje opredeliti zaradi raznolikih in razmeroma ohlapnih diagnostičnih meril *(3)*. Sem praviloma prištevamo bolnike, ki imajo simptome in znake srčnega popuščanja, ohranjen LVEF in znake strukturne in/ali funkcijske prizadetosti levega prekata, ki posredno ali neposredno kažejo na moteno diastolično funkcijo (hipertrofija levega prekata, razširjen levi preddvor, prisotnost atrijske fibrilacije, značilnosti transmitralnega vtoka ali tkivnega doplerja pri ultrazvočni preiskavi srca) *(1–3)*.

Glede na potek srčnega popuščanja ločimo *(1)*:

- brezsimptomno okvaro levega prekata (npr. preoblikovanje levega prekata po srčnomišičnem infarktu brez izrazitih simptomov srčnega popuščanja),
- kronično srčno popuščanje, za katerega je značilno daljše obdobje stabilnosti simptomov in znakov zastoja tekočin in je bodisi *stabilno* ali *napredujoče (progresivno)*,
- akutno srčno popuščanje, za katerega je značilno razmeroma hitro pojavljanje izrazitih simptomov in praviloma zahteva zdravljenje v bolnišnici zaradi potrebe po znotrajžilnem dovajanju zdravil (diuretikov ali inotropnih učinkovin); sem prištevamo *novonastalo* srčno popuščanje (npr. ob akutnem srčnem infarktu) kot tudi *akutno poslabšanje kroničnega srčnega popuščanja* (npr. dekompenzacija ob okužbi), najbolj značilna klinična izrazna oblika akutnega srčnega popuščanja pa je pljučni edem ter
- napredovalo srčno popuščanje, ki je posebna oblika kroničnega srčnega popuščanja, za katerega sta značilna vztrajanje izrazitih simptomov (funkcijski razred po klasifikaciji newyorškega združenja za srce (angl. *New York Heart Association*, NYHA) III ali IV in majhna telesna zmogljivost, ki jo najbolj objektivno opredelimo z maksimalno porabo kisika med naporom ≤ 14 ml/min) ter pomembno okrnjeno delovanje levega prekata (LVEF ≤ 35 %) kljub optimalnemu zdravljenju z zdravili. Bolniki z napredovalim srčnim popuščanjem so praviloma kandidati za presaditev srca, če slednja ni izvedljiva, pa srčno popuščanje opredelimo kot *končno (terminalno)*.

Glede na pojavnost simptomov ob različnih stopnjah napora bolnike delimo v funkcijske razrede NYHA od I. (brez simptomov) do IV. (simptomi v mirovanju). Razdelitev je pomembna, ker določa vrsto oskrbe, saj so raziskave, na podlagi katerih priporočamo posamezno vrsto zdravljenja, bolnike vključevale glede na funkcijske razrede.

Prepoznavanje srčnega popuščanja

Simptomi in znaki so razmeroma slabo občutljivi in specifični, zabrišejo jih lahko tudi zdravljenje in soobolevnosti (pogoste pri starostnikih), zato moramo sum na srčno popuščanje obvezno potrditi s slikovnim prikazom strukture in delovanja srca *(4)*.

Elektrokardiogram ostaja osnovna preiskava, saj v primeru povsem normalnega izvida z veliko verjetnostjo izključi srčno popuščanje. Dodatno je pridobil na pomenu, saj sta srčna frekvenca in prisotnost blokov prevajanja (zlasti levokračnega) postali predmet ukrepanja *(1)*.

Osnovne biokemične preiskave so potrebne za opredelitev možnosti uvedbe in/ali večanja odmerkov nevrohormonskih zaviralcev.

Krvna slika omogoča prepoznavanje anemije kot pomembne soobolevnosti pri srčnem popuščanju.

Rentgenska slika prsnih organov omogoča prepoznavanje zastoja tekočin in odkrivanje drugih, zlasti pljučnih vzrokov dispneje.

Natriuretični peptidi olajšajo prepoznavanje srčnega popuščanja. Serumska koncentracija natriuretičnih peptidov narašča sorazmerno s stopnjo okvare srca in zastojnih znakov srčnega popuščanja. V osnovni diagnostiki so razmejitvene vrednosti postavljene razmeroma nizko, kar omogoča veliko občutljivost za ceno majhne specifičnosti; slednje je uporabno predvsem v splošni populaciji, kjer se visoka negativna napovedna vrednost uporablja predvsem za presejanje in izključevanje srčnega popuščanja.

Ultrazvok srca ostaja osnovna slikovna preiskava za določanje motnje v strukturi ali delovanju srca *(1)*. Pri večini bolnikov ponuja tudi osnovne podatke o patofiziologiji srčnega popuščanja pri posameznem bolniku (npr. sistolična proti diastolični disfunkciji, okvara zaklopk), ki ustrezno usmerja nadaljnjo oskrbo.

Smernice posebej poudarjajo pomen novih izsledkov, ki dokazujejo dopolnilno vlogo slikanja srca z magnetno resonanco v prepoznavanju bolezni srca – magnetna resonanca ponuja natančnejši vpogled v funkcijo in strukturo srčne mišice in drugih srčnih struktur, je nadrejena ultrazvoku in jo zato lahko uporabimo pri bolnikih, pri katerih ultrazvočna preiskava ni ponudila zadostnega vpogleda v osnovno srčno bolezen *(1)*.

Obremenitveni ultrazvok srca, radionuklidne preiskave, računalniško tomografska angiografija in invazivna koronarografija ponujajo predvsem vpogled v morebitno koronarno bolezen in njene posledice (ishemija, brazgotine) ter jih uporabljamo za načrtovanje morebitnih revaskularizacijskih posegov.

KRONIČNO SRČNO POPUŠČANJE

Temeljna zdravila

Temeljna zdravila za srčno popuščanje so tista, ki izboljšajo preživetje: zaviralci angiotenzinske konvertaze (angl. *angiotensin convertase inhibitors*, ACEi) in zaviralci angiotenzinskih receptorjev (angl. *angiotensin receptor blocker*, ARB), antagonisti mineralokortikoidnih receptorjev (angl. *mineralocorticoid receptor antagonists*, MRA), zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (blokatorji beta) ter ivabradin *(1)*.

Številne raziskave so dokazale učinkovitost ACEi pri vseh bolnikih s srčnim popuščanjem (NYHA II–IV) in tudi pri posameznikih s sistolično disfunkcijo levega prekata brez simptomov (NYHA I). ARB imajo primerljivo učinkovitost in jih svetujemo bolnikom, ki ne prenašajo ACEi *(5, 6)*.

Blokatorji beta so učinkoviti pri simptomatskih bolnikih s srčnim popuščanjem (NYHA II–IV) in pri asimptomatskih bolnikih (NYHA I) z ishemično boleznijo srca *(7, 8)*.

MRA so dokazano učinkoviti pri simptomatskih bolnikih s srčnim popuščanjem; učinkovitost spironolaktona pri napredovalih oblikah srčnega popuščanja (NYHA III in IV) so nedavno dopolnili z dokazano izboljšanim preživetjem pri posameznikih z manj izraženimi simptomi (NYHA II) ob zdravljenju z eplerenonom *(9, 10)*. Razširitev indikacije za MRA predstavlja pomembno novost v smernicah, ki jih sedaj priporočajo pri vseh simptomatskih bolnikih s sistolično disfunkcijo levega prekata in ne več zgolj za napredovale oblike srčnega popuščanja.

Ivabradin zmanjša srčno-žilno umrljivost in pogostnost bolnišničnih zdravljenj pri bolnikih z LVEF ≤ 35 %, ki ostajajo simptomatski (NYHA II–IV) navkljub optimalnemu zdravljenju (ACEi, MRA, blokatorji beta) in ki imajo srčno frekvenco nad 70/minuto. Vpliv na preživetje je sicer pokazala podanaliza raziskave SHIFT, ki je potrdila, da je prognostična učinkovitost ivabradina tem večja, čim višja je srčna frekvenca po uvedbi optimalnega zdravljenja z ostalimi skupinami zdravil, vključno z blokatorji beta v največjem odmerku, ki ga bolnik še prenese *(11, 12)*. Smernice so zato srčno frekvenco izpostavile kot novo tarčo ukrepanja pri bolnikih s srčnim popuščanjem *(1)*.

Zdravila za lajšanje simptomov

Zdravila, ki so v prvi vrsti namenjena lajšanju simptomov, so diuretiki, nitrati in digoksin *(13, 14)*. Diuretiki zaradi zmanjšanega zastoja tekočin in digoksin zaradi pozitivnega

inotropnega delovanja zmanjšajo tudi potrebe po bolnišničnem zdravljenju *(15, 16)*.

Zdravila, ki niso učinkovita, in zdravila, ki so škodljiva

Statini pri kroničnem srčnem popuščanju ne izboljšajo preživetja; raziskavi CORONA pri bolnikih z ishemičnim srčnim popuščanjem in GISSI-HF pri bolnikih z raznoliko etiologijo srčnega popuščanja nista pokazali, da bi zdravljenje z rosuvastatinom izboljšalo preživetje bolnikov *(17, 18)*. Podanaliza raziskave CORONA je dodatno pokazala, da je rosuvastatin manj učinkovit predvsem pri bolnikih z višjimi koncentracijami natriuretičnih peptidov, kar nakazuje, da zaščitni učinek statinov, ki ga opažamo pri koronarni bolezni, v primeru napredovalega srčnega popuščanja zasenči slaba prognoza zaradi iztirjenih nevrohormonskih osi *(19)*.

Neposredni zaviralci renina in antikoagulacijsko zdravljenje pri bolnikih v sinusnem ritmu nimajo dokazane učinkovitosti *(1)*. Tiazolidindioni, dihidropiridinski kalcijevi antagonisti, nesteroidna protivnetna zdravila in zaviralci ciklooksigenaze 2 ter sočasna kombinacija ACEi, ARB in MRA pa lahko celo poslabšajo srčno popuščanje in so zato kontraindicirani *(1)*.

Revaskularizacija

Učinkovitost revaskularizacije v smislu izboljšanja preživetja pri stabilni koronarni bolezni je že vrsto let predmet razprav; nedavna raziskava STICH-HF je pokazala, da kirurška revaskularizacija v primerjavi z zdravljenjem z zdravili ne izboljša celokupnega preživetja bolnikov s srčnim popuščanjem *(20)*. Smernice zato priporočajo revaskularizacijo pri bolnikih s simptomi angine pektoris ter pri bolnikih z ogrožajočo obliko koronarne bolezni (npr. zožitev debla leve koronarke) ali obsežno reverzibilno ishemijo srčne mišice.

Nefarmakološki ukrepi

Omejitev vnosa soli in tekočin (< 1,5–2,0 litra dnevno) naj bi pripomoglo k lajšanju simptomov in izboljšalo učinek zdravil. Bolnikom z zelo izrazitimi simptomi (NYHA IV) priporočamo počitek, bolnikom z zmernimi simptomi pa redno telesno vadbo. Telesna vadba izboljša telesno zmogljivost, zmanjša pogostnost bolnišničnih zdravljenj in izboljša kakovost življenja. Nedavna raziskava ACTION-HF je potrdila tudi, da vključitev v program rehabilitacije zmanjša umrljivost in število zdravljenj v bolnišnici *(21)*.

SRČNO POPUŠČANJE Z OHRANJENIM IZTISNIM DELEŽEM LEVEGA PREKATA

Približno polovica bolnikov s simptomi in znaki srčnega popuščanja ima ohranjen iztisni delež levega prekata. Zaradi pogostnosti je zato vse več raziskav usmerjenih v iskanje farmakoloških in nefarmakoloških ukrepov, ki bi izboljšali potek srčnega popuščanja pri posameznikih brez izrazite sistolične disfunkcije. Tri raziskave so preučevale učinkovitost zdravljenja bolnikov s srčnim popuščanjem in ohranjenim LVEF: CHARM-preserved (3.023 bolnikov) s kandesartanom, PEP-CHF (850 bolnikov) s perindoprilom in I-Preserve (4.128 bolnikov) z irbesartanom niso pokazale, da bi aktivno zdravljenje v primerjavi s placebom zmanjšalo srčno-žilno umrljivost ali pogostnost sprejemov v bolnišnico zaradi poslabšanja srčnega popuščanja *(22–24)*.

Oskrba bolnikov z ohranjenim LVEF je zato usmerjena predvsem v obvladovanje simptomov (diuretiki pri znakih zastoja), osnovne bolezni (zdravljenje hipertenzije, revaskularizacija pri ishemični bolezni srca) in sobolenj (obvladovanje atrijske fibrilacije) *(1)*.

AKUTNO SRČNO POPUŠČANJE

Akutno srčno popuščanje vključuje novonastalo srčno popuščanje ali poslabšanje srčnega popuščanja z izrazitimi simptomi. Oskrba vključuje stabilizacijo bolezni, prepoznavanje sprožiteljev (akutna ishemija, motnje ritma – zlasti novonastala atrijska fibrilacija, okužba, pojav ali poslabšanje anemije, neustrezna zavzetost/adherenca z zdravljenjem). Zdravljenje vključuje ustrezno oksigenacijo (kisik, neinvazivna in invazivna ventilacija), olajšanje zastoja tekočin (diuretik iv.) in dispneje (opioidi iv.) ter vazodilatatorje (nitrati iv.) pri hipertenzivnih bolnikih oziroma vazopresorje/inotropne učinkovine pri hipotenzivnih bolnikih *(1)*.

NAPREDOVALO SRČNO POPUŠČANJE

Napredovalo srčno popuščanje zdravimo s temeljnimi zdravili, ob tem pa lahko posežemo po napredovalih oblikah zdravljenja, ki vključujejo elektromehansko zdravljenje (angl. *device therapy*), mehansko podporo levemu prekatu ali presaditev srca.

Elektromehansko zdravljenje

Z razvojem spoznanj in tehnologij se tudi indikacije za elektromehansko zdravljenje skokovito širijo, zaradi cene zdravljenja pa so v veliki meri prepuščene zmogljivosti posameznega zdravstvenega sistema. Smernice zato priporočajo razmislek o posamezni elektromehanski obliki zdravljenja pri posameznikih z dobrim funkcijskim stanjem in pričakovano življenjsko dobo > 1 leto, saj so učinki zdravljenja na preživetje praviloma dolgoročnejši *(1)*.

Vsadni kardioverterji in defibrilatorji

Vsadni kardioverterji in defibrilatorji (angl. *implantable cardioverter-defibrilator*, ICD) dokazano preprečijo nenadno srčno smrt pri bolnikih z dokumentirano hemodinamsko pomembno prekatno motnjo srčnega ritma (sekundarna preventiva nenadne srčne smrti) ter pri bolnikih s srčnim popuščanjem ishemične ali neishemične etiologije v II. ali III. funkcijskem razredu po NYHA navkljub optimalnemu zdravljenju in z LVEF ≤ 35 % (primarna preventiva nenadne srčne smrti) *(1)*.

Dvoprekatno spodbujanje

Neskladno krčenje levega in desnega prekata (ki se elektrokardiografsko pokaže z razširjenim QRS-kompleksom) lahko zmanjšamo z dvoprekatnimi spodbujevalniki, kar imenujemo resinhronizacijsko zdravljenje (angl. *cardiac resynchronization therapy*, CRT). Na splošno CRT najučinkovitejše zmanjša umrljivost in sprejeme v bolnišnico pri bolnikih z najizrazitejšo elektromehansko dissinhronijo (levokračni blok ali QRS-doba ≥ 150 ms), najizrazitejšo sistolično disfunkcijo in najizrazitejšo simptomatiko. Manj je učinkovit pri desnokračnem bloku (podanalize raziskav) ali atrijski fibrilaciji (izključeni iz raziskav) *(25, 26)*.

CRT zato prihaja v poštev pri *(1)*:

- NYHA III ali IV; levokračnem bloku s QRS ≥ 120 ms ali nelevokračnem bloku s QRS ≥ 150 ms; LVEF ≤ 35 % ter
- NYHA II; levokračnem bloku s QRS ≥ 130 ms (redkeje nelevokračnem bloku s QRS ≥ 150 ms); LVEF ≤ 30 %.

Presaditev srca in mehanska podpora levemu prekatu

Bolniki z vztrajno simptomatiko (NYHA III–IV), slabo telesno zmogljivostjo (maksimalna poraba kisika med naporom ≤ 14 ml/h) in LVEF ≤ 35 % so praviloma kandidati za presaditev srca, če zanjo ni kontraindikacij. Zaradi majhne dostopnosti organov posameznim bolnikom za premostitev do presaditve ponujamo mehansko podporo levemu prekatu – LVAD (angl. *left ventricular assist device*), ki omogoča tudi večletno preživetje z napredovalim srčnim popuščanjem.

V primeru, da napredovale oblike zdravljenja niso možne, govorimo o končnem (terminalnem) srčnem popuščanju; v ospredje pride paliativna oskrba, ki prednostno lajša simptome in znake zastoja (diuretiki, nitrati, tudi opioidi) ter stremi k izboljšanju kakovosti preostalega življenja *(27)*.

ZAKLJUČKI

Posodobljene smernice za zdravljenje srčnega popuščanja ponujajo priporočila za celovito oskrbo bolnikov z akutnim, kroničnim in/ali napredovalim srčnim popuščanjem. Novosti v prepoznavanju srčnega popuščanja vključujejo natančno opredelitev magnetnoresonančnega slikanja; pri kroničnem srčnem popuščanju razširijo indikacije za antagoniste mineralokortikoidnih receptorjev in dodajajo ivabradin v temeljno zdravljenje ter omejujejo indikacije za revaskularizacijo in zdravljenje s statini pri ishemičnem srčnem popuščanju, posebno pozornost pa posvečajo srčnemu popuščanju z ohranjenim iztisnim deležem levega prekata; pri napredovalem srčnem popuščanju bolje dodelajo indikacije za dvoprekatne spodbujevalnike. Poleg podaljševanja preživetja smernice posebej izpostavljajo pomen obvladovanja simptomov, zmanjševanja potreb po bolnišničnem zdravljenju in izboljšanja kakovosti življenja, ki v vsakdanji klinični praksi predstavljajo osrednji vidik oskrbe.

LITERATURA

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker S, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2012; 33: 1787–847.
2. 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 J Heart Fail. 2008; 10: 933–89.
3. Ekman I, Cleland J, Andersson B, et al. Exploring symptoms in chronich heart failure. Eur J Heart Fail. 2005; 7: 699–703.
4. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2007; 28: 2539–50.
5. Morgan K, McGee H, Shelley E. Quality of life assessment in heart failure interventions: a ten year (1996–2005) review. Eur J Cardiovasc Prev Rehab. 2007; 14: 589–607.
6. Lee VC, Rhew DC, Dylan M, et al. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. Ann Int Med. 2004; 141: 693–704.
7. Shibata MC, Flather MD, Wang D. Systematic review of the impact of beta blockers on mortality and hospital admissions in heart failure. Eur J Heart Fail. 2001; 3: 351–7.
8. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. Ann Int Med. 2001; 134: 550–60.
9. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med. 1999; 341: 709–17.
10. Zennad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011; 364: 11–21.
11. Swedberg K, Komajda M, Ohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010; 376: 875–85.
12. Ekman I, Chassany O, Komajda M. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. Eur Heart J. 2011; 32: 2395–404.
13. Dupuis J. Nitrates in congestive heart failure. Cardiovasc Drugs Ther. 1994; 8: 501–7.
14. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide-dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med. 2004; 351: 2049–53.
15. Rahimtoola SH. Digitalis Therapy for Patients in Clinical Heart Failure. Circulation. 2004; 109: 2942–6.
16. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on morbidity and mortality in patients with heart failure. N Engl J Med. 1997; 336: 525–33.
17. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med. 2007; 357: 2248–61.
18. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008; 372: 1231–9.
19. Cleland JGF, McMurray JJV, Kjekshus J, et al. Plasma concentration of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in chronic heart failure: prediction of cardiovascular events and interaction with the effects of rosuvastatin: a report from CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). J Am Coll Cardiol. 2009; 54: 1850–9.
20. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. N Engl J Med. 2011; 364: 1607–16.
21. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. JAMA. 2009; 301: 1439–50.
22. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-preserved trial. Lancet. 2003; 362: 777–81.
23. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J. 2006; 27: 2338–45.
24. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2008; 359: 2456–67.
25. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac resynchronization therapy for the prevention of heart failure events. N Engl J Med. 2009; 361: 1329–38.
26. Tang SW, Anello MS, Talajic M. Cardiac resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. N Engl J Med. 2010; 363: 2385–95.
27. McCarthy M, Lay M, Addington-Hall J. Dying from heart disease. J R Coll Physicians Lond. 1996; 30: 325–8.

Janko Kersnik[1]

Kako prepoznati nujno stanje v množici vsakdanjih zdravstvenih težav bolnikov?

How to Diagnose an Emergency Case among Several Everyday Patient Complaints?

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nujna stanja, nujna oskrba, družinska medicina, odprto čakanje

Prispevek obravnava dileme pri prepoznavanju nujnih stanj v množici vsakdanjih pritožb bolnikov. Navedenih je nekaj primerov in napotkov, na kaj moramo biti pozorni pri svojem delu. Za varno delo so potrebni dobro klinično znanje in veščine sporazumevanja. Pozorni moramo biti na opozorilne znake nevarnega poteka in uporabiti odprto čakanje, tj. čas v diagnostične in zdravilne namene.

ABSTRACT

KEY WORDS: emergencies, emergency treatment, family practice, watchful waiting

This paper deals with the dilemmas in diagnosing emergency cases amongst a handful of everyday patient complaints. A few cases are described to illustrate the aspects of our daily routine that require special attention. Good clinical knowledge and communication skills are prerequisites for safe practice. We have to mind red flags and rationally use time for diagnoses and treatment.

[1] Prim. prof. dr. Janko Kersnik, dr. med., Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana; janko.kersnik@gmail.com

UVOD

Naše delo je polno vsakdanjih opravil in ne pretirano dramatičnih zdravstvenih težav naših bolnikov, ki od nas zahtevajo sprejetje številnih odločitev. Pri svojem delu z izjemo dežurne in urgentne službe le redko naletimo na nujno stanje, kar nas oropa tiste nujne pozornosti, znanja in obvladovanja potrebnih veščin prepoznavanja in reagiranja ob zgodnjih in prikritih oblikah nujnih stanj. Skupaj s slabo razvitimi znaki to lahko prispeva k prepoznemu prepoznavanju, zamiku diagnostike in ustreznega ukrepanja z neželenimi posledicami na zdravju in pri kakovosti življenja; včasih pa lahko vodi tudi v prezgodnjo smrt. Že v dežurnih ambulantah obravnavamo bolnike, ki niti sami niso povsem prepričani, ali njihova občutja in znaki predstavljajo resno stanje in ali zaradi njih potrebujejo nujno obravnavo, ali lahko počakajo svojega zdravnika *(1)*. V ambulantah družinske medicine pa je nujnih stanj še veliko manj. V presečni raziskavi je bilo med 12.296 zaporednimi obiski le 223 (1,8 %) bolnikov napotenih v nadaljnjo obravnavo pod nujno *(2)*. Med okoli 3.417 (27,8 %) obiskov zaradi prve obravnave novo nastalih zdravstvenih težav jih je ostalo kar okoli 5 % brez natančnejše opredelitve, tj. z nespecifičnimi diagnozami *(3)*.

Odločanje je pomemben del zdravnikovega dela; prepleta se z njegovim za delovno področje specifičnim znanjem in je odvisno od njegovih kognitivnih funkcij ter stopnje klinične izkušenosti *(4)*. O različnih oblikah reševanja kliničnih problemov, kar diagnosticiranje v svojem bistvu je, lahko najdemo precej različnih teoretičnih izhodišč in znanstvenih ugotovitev, ki pa se praviloma dotikajo predvsem pouka odločanja pri še neizkušenih ali v zelo zapletenih razmerah kirurškega dela *(4, 5)*. Zelo poenostavljeno lahko govorimo o analitičnem, rutinskem in intuitivnem odločanju *(3, 6)*. Naš um se pri miselnih procesih pogosto nagne h komodnosti in reševanju problemov z rutinskim prepoznavanjem tipičnih vzorcev simptomov, kar nam omogoči hitro, učinkovito in praviloma tudi varno delo. Tak primer iz vsakdanjika je rdeča luč na semaforju, ki pri vozniku sproži postopke ustavljanja vozila na določenem mestu pred semaforjem.

Čeprav vsakdo med nami zbira in predeluje informacije ter sprejema odločitve v odvisnosti od okoliščin in lastnega psihofizičnega stanja na svoj poseben, njemu lastni način, je zlasti pri medicinskem delu priporočljivo upoštevati nekaj napotkov, kako pluti v množici vsakdanjih zdravstvenih težav med defenzivno medicino in varnim delom, saj se velika večina resnih stanj pogosto skriva tudi veščim očem.

UPORABITI MORAMO ČAS, DA (P)OSTANE NAŠ ZAVEZNIK

17-letnica toži o dvomesečnem slabem počutju, nespečnosti z zbujanjem ponoči, utrujenosti, razdražljivosti, izgubi veselja do različnih dejavnosti in občasnih blagih glavobolih. Vzorec v večini elementov ustreza blagi depresiji, zato se zdravnik z bolnico dogovori za zdravljenje z antidepresivom in analgetikom po potrebi. Ob kontroli v treh tednih bolnica poroča o znatnem izboljšanju, a brez bistvene spremembe glede glavobolov. Želi nadaljevati enako zdravljenje, ker v šoli in doma sedaj lahko funkcionira. Ker slabo izboljševanje in neobičajno pojavljanje glavobola vzbuja sum, da bi lahko med drugim šlo tudi za vzroke, ki bi lahko privedli do neugodnega izida, se dogovoriva za ustrezno rentgensko diagnostiko, če se stanje v naslednjih treh mesecih ne uredi. Hud glavobol jo že po enem mesecu vrne v ambulanto. Zaradi suma na nevarni potek je napotena za urgentni sprejem, kjer se je sprva poskušajo odkrižati, saj mladi pač nimajo razloga za tako hud glavobol, a po pregovarjanju in intervenciji napotnega zdravnika z računalniško tomografijo le ugotovijo obsežno krvavitev v možganski tumor.

Pri svojem delu moramo ustrezno uporabiti razpoložljivi čas za diagnostiko in zdravljenje. Bolniki poiščejo nasvet v zelo različnih stopnjah bolezni, zato nam to dodatno oteži zanesljivost sklepanja. Odprto čakanje je uporaba časa v diagnostične in/ali zdravilne namene. Ker vedno obstaja časovno okno možnega poslabšanja, tj. možnost nevarnega poteka, oz. okno, v katerem pričakujemo izboljšanje do določene predvidene stopnje, bolnika nikoli ne odpravimo samo s poudarkom, da gre za »banalno težavo« ali zgolj z navodili za lajšanje občutij in znakov svoje bolezni, temveč

tudi z navodili za spremljanje svojega stanja, opisom postopnega izboljševanja, pričakovanega končnega stanja ter o znakih in občutjih, ko morajo bolnik ali bližnji ukrepati in jim dati ustrezna navodila za ukrepanje. V primerih, ko je možno predvidevati nevarni potek, govorimo o odvrnljivo nevarnem poteku *(3)*. Podlaga za to je preprosto v tem, da razvoj bolnikovega stanja samega in posledice naših ukrepov šele v nekaj dneh, tednih ali mesecih pripeljejo do končnega stanja. Vse naše ugotovitve in ukrepi so torej sprejeti iz zbira več alternativnih možnosti na podlagi večje ali manjše verjetnosti. Nanje moramo seveda pomisliti, sicer izpadejo iz kroga odločanja. To nas spodbuja, da si v mislih naredimo čim bolj obsežen seznam možnosti, za kaj bi v tej določeni situaciji pri tem bolniku lahko šlo. Brez dobrega kliničnega znanja se nam zlahka zalomi že pri tem koraku.

NE PREHITEVAJMO DIAGNOSTIKE Z ZDRAVLJENJEM

62-letni moški v poletnih mesecih zaradi bruhanja in nekajurnih hudih bolečin po celotnem trebuhu sredi noči obišče dežurno ambulanto. Zdravnik, sveže usposobljen za delo v urgentni medicini, ga diagnosticira kot gastroenterokolitis in mu predpiše infuzijo z analginom in tramadolom v 500 ml fiziološke raztopine. Bolniku odleže in odide domov, kjer en dan in pol jemlje predpisane anlagetike. Zvečer ne zdrži več in ponovno ga odpeljejo v dežurno ambulanto, od koder ga napotijo na kirurgijo, kjer rešijo razlit slepič. Naknadno je potrebna laparatomija zaradi peritonitisa in več operacij zaradi gnojenja v rani ter pooperativne kile.

Za zdravljenje pred dokončno diagnozo se na podlagi dokazov v literaturi pogosto odločamo:

- izkustveno (streptokokni tonzilitis, enostavna bolečina v križu itd.),
- tako da izvajamo zdravilni poskus in s tem poleg ukrepanja potrdimo tudi eno od delovnih hipotez (pri dispepsiji, nezapleteni okužbi sečil itd.),
- pri samoomejenih, pogostih vsakdanjih zdravstvenih problemih (gastroenterokolitis, okužba zgornjih dihal itd.) in
- zaradi ogroženosti bolnika začnemo temeljne postopke, preden vemo za zanesljivo diagnozo (nujna stanja).

Kadar gre pri našem ukrepanju predvsem za lajšanje bolečin, moramo biti močno prepričani v stopnjo verjetnosti diagnoze stanja, ki povzroča bolečine, ki jih intenzivno lajšamo. Neizmernega pomena pri taki obliki ukrepanja je vključenost bolnika v spremljanje lastnega stanja. V takih primerih moramo vedno upoštevati možnost nevarnega poteka in smiselno uporabiti odprto čakanje *(3, 6)*. Brez zagotovljenega sodelovanja bolnika, ki smo ga poučili o razvoju trenutnega stanja v večini možnih scenarijev, in brez možnosti relativno rednega spremljanja njegovega stanja s strani zdravstvene službe predstavljajo bolečine brez jasne diagnoze večje tveganje za varno delo. Zlasti pri bolečinah v trebuhu naj lajšanje bolečin ne bo temeljni ali celo edini cilj naših ukrepov.

NIKOLI NE REAGIRAMO NA PRVO ŽOGO

53-letni samski moški, ki se sredi zime v snegu v zgodnjem jutru v ambulanto pripelje s svojim motornim kolesom in medicinski sestri pri neizbranem zdravniku poskuša dopovedati, da bi rad k zdravniku, ker so ga poslali iz službe, kamor je prišel, in ga nihče ne razume. Ker je bolnik poznan alkoholik in, milo rečeno, vaški posebnež, ga medicinska sestra sprva želi prenaročiti za popoldansko ambulanto. Ker bolnik kljub vsem težavam z govorom še kar vztraja, medicinska sestra pokliče na pomoč zdravnika z izjavo, da se pijani bolnik ne da odgnati in trmasto vztraja v čakalnici. Oborožen z izčrpno preteklo in sedanjo anamnezo zdravnik naroči, naj bolnika povabi v sestrski prostor, da mu bo lažje povedal, kar mu gre. Bolnikova oblačila na meter oddaljenosti zaudarjajo po alkoholu in cigaretnem dimu. Na vprašanje: »Kaj bo dobrega?« začne bolnik valjati jezik po ustih in iz delčkov besed je mogoče ugotoviti, da so se težave z govorom začele pred kakšnimi štirimi urami. V vseh ostalih pogledih je z možakarjem vse v redu. Očitno je šlo za izolirano afazijo in sprejeta je bila napotitev z reševalnim vozilom na urgentni sprejem za morebitno fibrinolitično zdravljenje. Kljub podrobnemu opisu čez pol ure kliče specializant iz bolnišnice z vprašanjem,

čemu mu pošiljam »take« bolnike brez podrobne heteroanamneze, in kaj naj počne z njim. Rahlo vznejevoljen mu je napotni zdravnik odgovoril, da bi mu naredil računalniško tomografijo, če bi imel napravo pred nosom, kot jo ima on. Po uspešnem zdravljenju je afazija povsem izzvenela.

Utišati moramo svoj notranji glas in vnaprejšnje sodbe, ki nas silijo v sprejemanje (pre)hitrih rutinskih odločitev. Dolgoletno poznavanje bolnika je pri našem delu lahko prednost ali pa tudi ovira. Ovira postane takrat, če imamo sami ali naši sodelavci o bolniku pristransko mnenje, ali nam je zaradi različnih lastnosti ali drugih razlogov neljub, in zaradi tega njegove težave že vnaprej pripišemo tem posebnostim, ne da bi si sestavili seznam vseh možnosti. Čim dlje moramo zadržati sprejem končne odločitve in obdržati čim širši krog možnih diagnoz, da ne preslišimo in ne spregledamo. Zmedenost je pri alkoholiku lahko posledica še česa drugega, ne le akutnega alkoholnega opoja. Bolniku pustimo, da pove celotno zgodbo in ga aktivno spodbujamo k pripovedovanju. Sami smo pozorni na iztočnice, ki jih z bolnikom po potrebi dodatno obdelamo. Aktivno poslušanje je temeljni kamen sporazumevanja in jemanja anamneze *(3)*. Nepogrešljivo pa je tudi teoretično klinično znanje, ki morda sega vse do študentskih klopi, saj se bomo prav v takih primerih lahko srečali s primeri, za katere smo kljub bogatim izkušnjam menili, da jih najdemo samo v knjigah.

Pri mladih bolnikih težko sprejmemo, da so resno bolni, in jim pripisujemo, da simulirajo. Hitreje se odločamo za najpogostejše diagnoze. Če ima bolnica poleg vseh znakov nezapletene okužbe sečil še kakšen znak, ki ne sodi med tipične znake, npr. boleč ledveni poklep ali vročino ali se zelo slabo počuti, nas mora to opozoriti, da ima lahko pielonefritis, ali če jo trebuh na otip boli v ileocekalni točki, da ima vnetje slepiča. Čeprav ne pogosto, ampak včasih se pri ljudeh pojavita tudi po dve bolezni hkrati, zato nas ne smejo preslepiti ali zmesti prevladujoči znaki le ene bolezni.

MNENJE DRUGEGA ZDRAVNIKA NI DIAGNOSTIČNI TEST

14-letnico je zdravnik zaradi tipičnih bolečin napotil h kirurgu. Ta ob pregledu ugotovi, da pri bolnici ne gre za akutno kirurško bolezen. Starši deklico naslednji dan peljejo ponovno na pregled k istemu zdravniku, ki jih oborožen z izvidom kirurga odpravi z zdravili proti bolečinam, ki se začasno umirijo. Naslednji večer zaradi spet hujših bolečin deklico odpeljejo k dežurnemu zdravniku, ki pod vtisom prejšnjih odločitev bolnico napoti k pediatru, kjer jo celo noč zdravijo s protibolečinskimi infuzijami, dokler je naslednje dopoldne konziliarni kirurg le ne reši z napotitvijo na operacijo, ki ji pusti številne brazgotine po laparotomiji zaradi razlitega slepiča.

Zdravnik vedno dvomi. Zaupanje je eden temeljnih sestavin zdravniškega dela. Bolnik nam mora zaupati, da nam pove vse o svojih zdravstvenih težavah in da se podredi predlaganim ukrepom, zdravnik mora zaupati bolniku, ki ga vključi v zdravljenje, da mu je povedal vse in vse po resnici ter da bo upošteval navodila za spremljanje bolezni in izvajal predlagane ukrepe ter razumno ravnal ob spremembi zdravstvenega stanja. Zaupanje je temelj dela v ožjem in širšem timu in ga avtomatično prenašamo tudi na mnenja drugega zdravnika. To je predvsem racionalna odločitev, da ne ponavljamo nečesa, kar je opravil že nekdo drug in kar je pogosto tudi pravilna odločitev, saj si v načelu vsi prizadevamo za dobrobit bolnika. Kljub temu se moramo zavedati, da mnenje drugega ni diagnostični test, temveč interpretacija anamneze, pregledov, izvidov različnih preiskav in laboratorijskih testov ter razvoja dogodkov in morebitnih zdravilnih poskusov. Kadar koli se mnenja razlikujejo od našega začetnega seznama možnosti, nas mora intuitivno razmišljanje ob konkretnem bolniku vedno vrniti na začetek, da analitično proučimo časovno zaporedje občutij, znakov in sprememb le-teh pod vplivom zdravstvenih ukrepov ter si v tej luči pojasnimo lastno mnenje in mnenje drugih. Ponavljajoči se obiski zdravstvene službe zaradi iste težave so opozorilni znak za možnost nevarnega poteka.

Podoben problem predstavlja tudi slepo zaupanje v diagnostične preiskave. Zavedati se moramo omejitev testa, saj nam tako negativni kot pozitivni podatki o občutljivosti in ločljivosti nudijo napovedno vrednost *(7)*. Številni testi so namenjeni potrjevanju diagnoze, saj zvečajo napovedno vrednost naših pred-

videvanj, medtem ko negativen test ob vseh kliničnih znakih, ki govorijo v prid diagnoze določene bolezni, še ne pomeni nujno, da te bolezni ni.

SKLEPI

Rutinsko odločanje je sicer temelj našega dela, kar nam omogoča učinkovito in hitro ukrepanje ob večini težav naših bolnikov. Študij, podiplomsko usposabljanje in lastne izkušnje nam pomagajo pri ustvarjanju vzorcev, ki jih uporabljamo pri rutinskih odločitvah. Sporazumevanje – aktivno poslušanje – predstavlja pomemben element varnega dela. Prisluhniti moramo bolnikovim iztočnicam in utišati svoj notranji glas, ki bi nas prehitro speljal k sprejetju prve možne diagnoze, ki se nam je ponudila. Večina nas pri postavljanju diagnoze uporablja način prepoznavanja vzorcev, ki ustrezajo določeni diagnozi. Izogniti se moramo notranji težnji, da bi simptome in znake, ki odstopajo od tega vzorca poskušali bolj ali manj nasilno stlačiti v svoj pričakovani vzorec. Taka odstopanja od pričakovanega naj nam služijo kot opozorilo za ponovni razmislek o možnih diagnozah. Pogosto je prav to poleg širokega kliničnega znanja tisto, kar intuitivno privede do prepoznanja pravilne diagnoze.

LITERATURA

1. Richards SH, Pound P, Dickens A, et al. Exploring users' experiences of accessing out-of-hours primary medical care services. Qual Saf Health Care [internet]. 2007 [citirano 2012 Dec 2]; 16 (6): 469–77. Dosegljivo na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc /articles/PMC2653185/
2. Švab I, Petek-Šter M, Kersnik J, et al. Presečna študija o delu zdravnikov splošne medicine v Sloveniji. Zdrav varst. 2005; 44 (4): 183–92.
3. Kersnik J. Osnove družinske medicine. Maribor: Univerza v Mariboru; 2007.
4. Morineau T, Morandi X, Le Moëllic N, et al. Decision-making during pre-operative surgical planning. Human Factors [internet]. 2009 [citirano 2012 Dec 2]; 51: 67–77. Dosegljivo na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2653185/
5. Atkinson HL, Nixon-Cave K. A tool for clinical reasoning and reflection using the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) framework and patient management model. Phys Ther. 2011; 91 (3): 416–30.
6. Klemenc - Ketiš Z. Odločanje. In: Švab I, Rotar - Pavlič D, eds. Družinska medicina. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine; 2012. p. 199–206.
7. Kersnik J. Kaj moramo vedeti, preden naročimo diagnostično preiskavo, in kako nam izvid pomaga pri diagnostiki? In: Ivetić V, Kersnik J, eds. Diagnostične preiskave za vsakdanjo uporabo. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine; 2007. p. 14–8.

Zalika Klemenc - Ketiš[1]

Družinska anamneza kot osnovni napovedni genetski test v ambulanti družinske medicine

Family History as a Basic Predictive Genetic Test in Family Medicine

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: družinska anamneza, genetika, družinska medicina, primarna zdravstvena raven

Družinska medicina v zadnjem času poleg njene tradicionalne vloge dobiva tudi širšo razsežnost v smislu odkrivanja povečanega tveganja za razvoj multigenskih bolezni. Pozitivna družinska anamneza je namreč dejavnik tveganja za razvoj srčno-žilnih bolezni, sladkorne bolezni in rakavih obolenj. Zgolj s pomočjo družinske anamneze lahko tveganje za razvoj določenih bolezni delimo v običajno, zmerno povečano in zelo povečano. To že v ambulanti družinske medicine brez genetskih testov omogoča ustrezno ukrepanje in individualno prikrojene zdravstvene ukrepe.

ABSTRACT

KEY WORDS: family history, genetics, family medicine, primary care

In recent years, the traditional role of family medicine has expanded to the dimension of detecting increased risks for the development of multigene diseases. A positive family history has already been recognised as a risk factor for the development of cardiovascular diseases, diabetes and various cancers. One can determine the risk of developing certain diseases solely on the basis of family history by dividing them into the following stages: average risk, moderate risk and high risk. This enables the family physician to introduce appropriate measures and individually-tailored health measures without prior genetic testing.

[1] Doc. dr. Zalika Klemenc - Ketiš, dr. med., Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Slomškov trg 15, 2000 Maribor; Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana; zalika.klemenc-ketis@uni-mb.si

UVOD

Že stoletja predstavlja družinska anamneza neizbežni del posveta z bolnikom. Zdravniku omogoča vpogled v bolnikovo socialno okolje in mu pomaga ustvariti podlago za razumevanje bolnikovih simptomov; tako v smislu možnih vplivov družine, okolja in načina življenja, kot tudi v smislu bolnikovih dvomov glede narave njegove bolezni *(1)*.

Z bolnikovega zornega kota predstavlja družinska anamneza nekakšen napovedni dejavnik njegovega osebnega tveganja za razvoj bolezni, povezane z njegovimi lastnimi prepričanji glede dedovanja *(2)*. Dejansko pa novejša odkritja na področju molekularne medicine in njene uporabe za ocenjevanje genetskega tveganja to gledanje potrjujejo in na ramena zdravnikov družinske medicine počasi nalagajo tudi breme upoštevanja genetskega ozadja družinske anamneze *(3)*.

VLOGA GENETIKE V DRUŽINSKI MEDICINI

Do sedaj so bili zdravniki, ki delujejo na primarni ravni zdravstvenega varstva, le malo vključeni v ocenjevanje genetskega tveganja za razvoj bolezni. Potencialna vloga družinske medicine v tem kontekstu je bila zgolj v možnem zgodnjem odkrivanju bolezni, ki se dedujejo po Mendlovih pravilih dedovanja (tj. v njihov nastanek je vključen zgolj en gen). Tako se obravnava bolnika s krvavitvijo iz črevesa drastično razlikuje od običajne, če ima zdravnik družinske medicine pri tem podatek, da ima eden od bolnikovih staršev von Willenbrandovo bolezen. Podobno bi drugače kot običajne bolnike z novo odkrito arterijsko hipertenzijo obravnavali bolnika, ki bi v družinski anamnezi navedel policistično bolezen ledvic, ki se deduje avtosomno dominantno *(4)*.

Z osredotočanjem svoje pozornosti na takšne genetske bolezni zdravniki pravzaprav zamujamo izredno priložnost zgodnjega odkrivanja pogostih multifaktorskih bolezni *(4)*. Družinska anamneza je namreč že uveljavljen dejavnik tveganja za rak dojke, rak debelega črevesa in danke ter za rak jajčnika *(5–7)*.

Družinska anamneza neke določene bolezni običajno odseva kombinacijo vplivov genetskega nagnjenja, dejavnikov okolja in načina življenja – vendar ne zgolj posameznika, ampak celotne družine *(8)*. Tako se vrednotenje vloge družinske anamneze počasi premika z opazovanja posameznika na opazovanje celotne družine *(9)*.

Običajno po družinski anamnezi sprašujemo bolnike, ki so že razvili določene simptome, ki bi lahko kazali na začetek razvoja neke bolezni, npr. sladkorne bolezni, srčno-žilnih bolezni, raka, astme ipd. *(10, 11)*. Zelo redko po družinski anamnezi sprašujemo zdrave ljudi oz. ljudi, ki k nam pridejo zaradi običajnih samoomejujočih simptomov (npr. prehlad) *(8)*. Raziskave so pokazale, da je nezadostno poznavanje bolnikove družinske anamneze med ljudmi, ki redko prihajajo v stik z zdravstvenim sistemom, pomembna ovira, ki omejuje kakovostno obravnavo takšnih ljudi in pogosto vodi v prepozno zdravljenje *(12)*.

VLOGA GENETIKE PRI ODKRIVANJU KRONIČNIH BOLEZNI

Znano je, da je pozitivna družinska anamneza pogostih kroničnih bolezni povezana z 2–5-kratnim povečanjem relativnega tveganja za razvoj teh bolezni pri družinskem članu. To tveganje se še bolj poveča, če je prizadetih več sorodnikov *(13)*. Znano je namreč, da imajo sorodniki prvega kolena (starši, otroci, bratje in sestre) 50 % istih genov, sorodniki drugega kolena (tete, strici, stari starši, polbratje, polsestre, nečaki in nečakinje) 25 % istih genov in sorodniki tretjega kolena (sestrične, bratranci in prastari starši) 12,5 % istih genov *(14)*.

Raziskave so pokazale, da je pozitivna družinska anamneza dejavnik tveganja za razvoj srčno-žilnih bolezni, sladkorne bolezni in rakavih obolenj. Še več, družinska anamneza je neodvisni dejavnik tveganja za razvoj srčno-žilnih bolezni in sladkorne bolezni *(15)*.

Srčno-žilne bolezni

Tveganje oz. razmerje obetov za razvoj srčno-žilnih bolezni pri posamezniku, katerega sestra ali brat že ima srčno-žilno bolezen, je 2,0. Če pa imajo srčno-žilno bolezen starši, je razmerje obetov 1,5 *(16, 17)*. Moški, ki ima vsaj enega starša s srčno-žilno boleznijo, ima

v primerjavi s populacijo podvojeno 8-letno tveganje za razvoj srčno-žilne bolezni. Pri ženskah pa se to tveganje poveča za 70 % (v primerjavi z običajnim tveganjem populacije) *(18)*. Raziskave so pokazale, da ima vsaj 30 % zdravih posameznikov zvišano tveganje za nastanek srčno-žilnih bolezni *(19)*.

Sladkorna bolezen

Nastanek sladkorne bolezni je trdno povezan s prisotnostjo te bolezni pri materi (razmerje obetov je 3,4), pri očetu (razmerje obetov je 3,5) in pri obeh starših (razmerje obetov je 6,1) *(20)*. Vsaj 10 % zdravih posameznikov v populaciji ima zvišano tveganje za nastanek sladkorne bolezni *(19)*. Od 30 do 50 % zdravih odraslih ima vsaj enega sorodnika prvega kolena, ki ima sladkorno bolezen *(21)*.

Rakave bolezni

Raziskave so pokazale, da ima vsaj 30 % zdravih odraslih povečano tveganje za nastanek vsaj ene od rakavih bolezni *(22)*. Tako je imelo 5–10 % žensk z rakom dojke mamo ali sestro z rakom dojke in 20 % sorodnico prvega oz. drugega kolena z rakom dojke *(23)*. Poleg tega so ugotovili, da ima okoli 5 % zdravih odraslih vsaj enega sorodnika prvega kolena z rakom debelega črevesa in danke *(24)*.

OCENJEVANJE GENETSKEGA TVEGANJA

Velja, da je družinska anamneza povezana s pomembnim zvišanjem tveganja za razvoj določenih bolezni, ko se ista bolezen pojavi pri več družinskih članih, so oboleli družinski člani prvega ali drugega kolena in se bolezen pri družinskih članih razvije zgodaj *(13)*. Ameriški Center za preprečevanje in obvladovanje bolezni (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) je za ocenjevanje tveganja za razvoj bolezni na osnovi družinske anamneze predlagal naslednje stopnje *(25)*:

- običajno tveganje (le en obolel sorodnik drugega kolena z ene ali obeh strani družine ali negativna družinska anamneza),
- zmerno tveganje (en obolel sorodnik prvega kolena in en obolel sorodnik drugega kolena ali en obolel sorodnik prvega kolena ali dva obolela sorodnika drugega kolena z iste strani družine) ter
- visoko tveganje (vsaj dva obolela sorodnika prvega kolena (starši oz. sorojenci) ali vsaj en obolel sorodnik prvega kolena in dva obolela sorodnika drugega kolena (stari starši) z iste strani družine).

Izkazalo se je, da je za določanje genetskega tveganja za razvoj bolezni v družinski medicini treba vzeti popolno družinsko anamnezo za prvo, drugo in tretje koleno (spraševali naj bi po boleznih pri starših, sorojencih, tetah, stricih in starih starših – po obeh straneh družine) *(11, 14)*. Vprašanja naj bi obsegala starost, vzrok smrti in starost ob smrti (za umrle), etnično ozadje starih staršev, pomembne zdravstvene informacije (npr. teža in višina), vrsto bolezni in starost ob postavitvi diagnoze in informacije o morebitnih prejšnjih genetskih testiranjih, informacije o morebitni neplodnosti, spontanih splavih, mrtvorojencih ter težavah med nosečnostjo (tudi za sorojence) *(26)*. Ker nam takšno nabiranje podatkov vzame do 30 minut časa (ki ga po navadi nimamo na voljo), so razvili nekaj vprašalnikov in računalniških programov *(11, 26–29)*. Najbolj uporaben med njimi je *Family Healthware*, ki je že bil uporabljen v več raziskavah za ocenjevanje tveganja za razvoj rakavih bolezni, srčno-žilnih bolezni in sladkorne bolezni zgolj na osnovi družinske anamneze *(16, 19, 22)*.

Srčno-žilne bolezni

Na osnovi družinske anamneze lahko ugotovimo povečano tveganje za nastanek srčno-žilnih bolezni pri zdravih posameznikih, ki imajo v družini *(11)*:

- vsaj enega sorodnika prvega kolena s srčno-žilno boleznijo, ki se je pri moških pojavila pred 55. letom starosti in pri ženskah pred 65. letom starosti ter
- družinsko hiperholesterolemijo ali družinsko kombinirano hiperlipidemijo.

Pri teh posameznikih se svetuje redno merjenje krvnega tlaka vsaj enkrat na leto in redno merjenje holesterola v krvi vsaj enkrat letno od 18. leta starosti naprej *(11)*.

Sladkorna bolezen tipa 2

Na osnovi družinske anamneze lahko ugotovimo povečano tveganje za nastanek sladkor-

ne bolezni tipa 2 pri zdravih posameznikih, ki imajo v družini *(11)*:

- vsaj enega sorodnika prvega kolena s sladkorno boleznijo tipa 2,
- vsaj enega sorodnika z arterijsko hipertenzijo.

Pri teh posameznikih naj bi aktivno iskali sladkorno bolezen enkrat na leto od 45. leta starosti in še posebej skrbno svetovali zdrav življenjski slog *(11)*.

Rak dojke in/ali jajčnika

Na osnovi družinske anamneze lahko ugotovimo zmerno povečano tveganje za nastanek raka dojke in/ali jajčnika pri zdravih posameznikih, ki imajo v družini *(11)*:

- enega ali dva sorodnika prvega kolena, ki sta zbolela zaradi raka dojke/jajčnika pred 50. letom starosti,
- dva sorodnika drugega ali tretjega kolena na isti strani družine, ki sta zbolela zaradi raka dojke/jajčnika.

Na osnovi družinske anamneze lahko ugotovimo zelo povečano tveganje za nastanek raka dojke in/ali jajčnika pri zdravih posameznikih, ki imajo v družini *(11)*:

- tri ali več sorodnikov prvega ali drugega kolena z rakom dojke/jajčnika,
- dva ali več sorodnikov prvega kolena z rakom dojke/jajčnika (bilateralno, diagnoza pri 40. letu starosti ali prej, sočasno pojavljanje raka dojke in jajčnika, rak dojke pri moškem),
- enega sorodnika prvega ali drugega kolena z rakom dojke/jajčnika pri 45. letu starosti ali prej in vsaj enega sorodnika na isti strani družine s sarkomom, diagnosticiranim pri 45. letu starosti oz. prej,
- znano mutacijo gena za rak dojke pri katerem koli družinskem članu.

Pri teh posameznikih naj bi izvajali mamografijo enkrat letno od 40. leta starosti naprej in izvedli genetsko testiranje *(11)*.

Rak debelega črevesa in danke

Na osnovi družinske anamneze lahko ugotovimo zelo povečano tveganje za nastanek raka debelega črevesa in danke pri zdravih posameznikih, ki imajo v družini *(11)*:

- tri ali več obolelih sorodnikov prvega ali drugega kolena po isti strani družine,
- dva ali več obolelih sorodnikov po isti strani družine (več odkritih rakov debelega črevesa in danke pri eni osebi, več kot en sorodnik z odkritim rakom endometrija ali jajčnika, prisotnost mutacije pri družinskem članu).

Pri teh posameznikih se svetuje ugotavljanje prikrite krvavitve iz prebavil vsaj na dve leti od 50. do 80. leta starosti, kolonoskopije na 1–2 leti, z začetkom pri 25. letu starosti in napotitev h kliničnemu genetiku *(11)*.

SKLEPI

Ker je družinska anamneza neodvisni dejavnik tveganja za razvoj sladkorne bolezni in srčno-žilnih bolezni in ker dosedanje raziskave kažejo, da je možno stopnjo tveganja za razvoj določenih bolezni ugotoviti že s pomočjo družinske anamneze, je očitno, da mora postati družinska anamneza obvezen del rednih pregledov v družinski medicini tudi pri mlajši, zdravi populaciji *(15–17)*. Pomembno je tudi, da zdravniki družinske medicine o družinski anamnezi sprašujemo predvsem redke obiskovalce ambulant. Prav tako bi bilo nujno razviti javno-zdravstveni program, ki bi omogočal ugotavljanje tveganja za razvoj določenih bolezni že v otroški dobi. V veliko pomoč bi bila elektronska orodja, ki bi močno skrajšala čas jemanja družinske anamneze, omogočala hiter izračun tveganja in dovoljevala redno posodabljanje družinske anamneze. Prav tako bi bilo treba izobraziti ljudi glede kriterijev za genetsko tveganje in glede prednosti čim bolj natančnega podajanja družinske anamneze svojim zdravnikom družinske medicine. Znana celotna družinska anamneza bi zdravnikom družinske medicine omogočala izdelavo posamezniku prilagojenih nasvetov v zvezi z življenjskim stilom.

Posameznike, kjer bi na osnovi družinske anamneze ugotovili zmerno povečano tveganje za razvoj določenih bolezni, bi lahko vodili zdravniki družinske medicine. Posameznike z zelo povečanim tveganjem pa bi morali napotiti h kliničnemu genetiku.

LITERATURA

1. Brorsson A, Rastam L. The patient's family history: a key to the physician's understanding of patients' fears. Fam Pract. 1993; 10 (2): 197–200.
2. Smith R. All changed, changed utterly. Br Med J (Clin Res Ed). 1998; 316: 1917–8.
3. Treasure T. Lessons from the Bristol case. Br Med J (Clin Res Ed). 1998; 310: 1348–9.
4. Guttmacher AE, Collins FS, Carmona RH. The family history – more important than ever. N Engl J Med. 2004; 351 (22): 2333–6.
5. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. Am J Hum Genet. 1991; 48 (2): 232–42.
6. Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations. J Natl Cancer Inst. 1999; 91 (11): 916–32.
7. Stratton JF, Pharoah PD, Smith SK, et al. A systematic review and meta-analysis of family history and risk of ovarian cancer. Br J Obstet Gynaecol. 1998; 105 (5): 493–9.
8. Langlands AR, Prentice DA, Ravine D. A retrospective audit of family history records in short-stay medical admissions. Med J Aust. 2010; 192 (12): 682–4.
9. Jostins L, Barret JC. Genetic risk prediction in complex disease. Hum Mol Genet. 2011; 20 (R2): R182–8.
10. Iski G, Marton H, Ilyes I, et al. Correlations between obesity and asthma control in children: Hungarian primary care pilot study. Zdrav Var. 2012; 51 (2): 141–6.
11. Reid G, Emery J. Chronic disease prevention in general practice: applying the family history. Aust Fam Physician. 2006; 35 (11): 879–85.
12. Kaphingst KA, Goodman M, Pandya C, et al. Factors affecting frequency of communication about family health history with family members and doctors in a medically underserved population. Patient Educ Couns. 2012; 88 (2): 291–7.
13. Yoon PW, Sheuner MT, Peterson-Oehlke KL, et al. Can family history be used as a tool for public health and preventive medicine? Genet Med. 2002; 4 (4): 304–10.
14. Wattendorf DJ, Hadley DW. Family history: the three-generation pedigree. Am Fam Physician. 2005; 72 (3): 441–8.
15. Valdez R, Greenlund KJ, Khoury MJ, et al. Is family history a useful tool for detecting children at risk for diabetes and cardiovascular diseases? A public health perspective. Pediatrics. 2007; 120 Suppl 2: S78–86.
16. Yoon PW, Scheuner MT, Jorgensen C, et al. Developing family healthware, a family history screening tool to prevent common chronic diseases. Prev Chronic Dis. 2009; 6 (1): A33.
17. Scheuner MT, Whitworth WC, McGruder H, et al. Familial risk assessment for early-onset coronary heart disease. Genet Med. 2006; 8 (8): 525–31.
18. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. JAMA. 2004; 291 (18): 2204–11.
19. O'Neill SM, Rubinstein WS, Wang C, et al. Familial risk for common diseases in primary care: the Family Healthware Impact Trial. Am J Prev Med. 2009; 36 (6): 506–14.
20. Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. Diabetes. 2000; 49 (12): 2201–7.
21. Hariri S, Yoon PW, Moonesinghe R, et al. Evaluation of family history as a risk factor and screening tool for detecting undiagnosed diabetes in a nationally representative survey population. Genet Med. 2006; 8 (12): 752–9.
22. Rubinstein WS, Acheson LS, O'Neill SM, et al. Clinical utility of family history for cancer screening and referral in primary care: a report from the Family Healthware Impact Trial. Genet Med. 2011; 13 (11): 956–65.
23. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, et al. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Int J Cancer. 1997; 71 (5): 800–9.
24. Ramsey SD, Yoon PW, Moonesinghe R, et al. Population-based study of the prevalence of family history of cancer: implications for cancer screening and prevention. Genet Med. 2006; 8 (9): 571–5.
25. Scheuner MT, Raffel LJ, Larabell SK, et al. Family history: a comprehensive genetic risk assessment for chronic conditions of adulthood. Am J Med Genet. 1997; 71 (3): 315–24.
26. Rich EC, Burke W, Heaton CJ, et al. Reconsidering the family history in primary care. J Gen Intern Med. 2004; 19 (3): 273–80.
27. Frezzo TM, Rubinstein WS, Dunham D, et al. The genetic family history as a risk assessment tool in internal medicine. Genet Med. 2003; 5 (2): 84–91.
28. Qureshi N, Bethea J, Modell B, et al. Collecting genetic information in primary care: evaluating a new family history tool. Fam Pract. 2005; 22 (6): 663–9.
29. Emery J, Walton R, Murphy M, et al. Computer support for recording and interpreting family histories of breast and ovarian cancer in primary care: a comparative study with simulated cases. Br Med J (Clin Res Ed). 2000; 321 (7252): 28–32.

Tomaž Kocjan[1]

Nove smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze

New Guidelines for Detection and Treatment of Osteoporosis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bisfosfonati, kalcij, osteoporozni zlomi, vitamin D

Zdravljenje posameznikov z visokim tveganjem za zlom pomeni učinkovito preventivo osteoporoznih zlomov. V prvi vrsti zdravimo bolnice in bolnike po osteoporoznem zlomu vretenca ali kolka, kjer je pred uvedbo zdravil treba le še izključiti sekundarne vzroke osteoporoze. Pri drugih ženskah po menopavzi in moških po petdesetem letu lahko tveganje za zlom ocenimo s pomočjo kliničnih dejavnikov, ki jih vnesemo v računalniški algoritem FRAX ali pa na podlagi meritve mineralne kostne gostote, pri čemer moramo pri interpretaciji izvida upoštevati tudi starost in spol preiskovanca. Zdravljenje osteoporoze zahteva zdrav življenjski slog brez kajenja in pretiranega vnosa alkohola. Prehrana mora biti bogata s kalcijem in z beljakovinami. Redna telesna vadba ugodno učinkuje na kosti, pa tudi na mišice in na preprečevanje padcev. Obvezen je dodatek vitamina D. Izbiramo lahko med več zdravili, ki dokazano zmanjšajo tveganje za osteoporozne zlome.

ABSTRACT

KEY WORDS: bisphosphonates, calcium, osteoporotic fractures, vitamin D

The treatment of individuals at high risk of fracture means effective prevention of osteoporotic fractures. Primarily, we treat patients after osteoporotic vertebral or hip fracture, when it is required only to exclude secondary causes of osteoporosis prior to initiating treatment. For other women after menopause and men over the age of fifty, the risk of fracture could be assessed using clinical factors, which are entered into the computer-driven FRAX algorithm. The measurement of bone mineral density could also be used, but we have to take into account the age and sex of the subjects when interpreting the result. The treatment of osteoporosis requires a healthy lifestyle without smoking and excessive alcohol intake. The diet should be rich in calcium and proteins. Regular physical exercise has positive effects on bones as well as muscles and fall prevention. The addition of vitamin D is always recommended. We can choose between several drugs with proven efficacy against osteoporotic fractures.

[1] Doc. dr. Tomaž Kocjan, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; tomaz.kocjan@kclj.si

UVOD

Osteoporoza je sistemska skeletna bolezen, za katero je značilna povečana lomljivost kosti. Osteoporozni zlomi nastajajo že zaradi sile, ki je enaka ali manjša padcu s stojne višine. So izredno pogosti, znatno poslabšajo kakovost življenja bolnikov, ki zlome utrpijo, povečajo njihovo smrtnost in vodijo do ogromnih stroškov *(1)*.

DIAGNOSTIKA

Tveganje za zlom

Bistvo zdravljenja osteoporoze je preprečevanje osteoporoznih zlomov. Ker osteoporoza do pojava zlomov nima nikakršnih simptomov in znakov, je najbolj učinkovito iskanje bolnikov z visokim tveganjem za osteoporozni zlom *(2)*.

Mineralna kostna gostota (MKG), ki jo lahko izmerimo z metodo dvoenergijske rentgenske absorpciometrije (angl. *dual-energy X-ray absorptiometry*, DXA), močno korelira z lomljivostjo kosti v biomehanskih testih, v prospektivnih raziskavah pa predstavlja najpomembnejši posamični dejavnik tveganja za zlom pred prvim zlomom in pričetkom zdravljenja. Tveganje za zlom je gradient in z nižanjem MKG eksponentno narašča. To pomeni, da neki prag oziroma vrednost MKG, pod katero bi vsi bolniki utrpeli zlom, nad njo pa nihče, ne obstaja. Vrednosti MKG se pri ljudeh brez zlomov in bolnikih z osteoporoznimi zlomi prekrivajo. Ni nujno, da bodo bolniki z nizko MKG sploh utrpeli osteoporozni zlom, imajo pa višje tveganje zanj *(3)*.

Če upoštevamo le izvid DXA, spregledamo večji del bolnikov, ki bodo utrpeli zlom. V neki raziskavi je imelo le približno 44 % žensk, ki so utrpele nevretenčni zlom, osteoporozo glede na vrednost MKG *(4)*. V praksi je zato klasična diagnoza osteoporoze z DXA vse manj pomembna, saj nas zanima le, če gre pri bolniku za povečano tveganje za zlom ali ne, kar nekateri strokovnjaki že enačijo s klinično diagnozo osteoporoze *(5)*. K tveganju za zlom namreč pomembno prispeva tudi slaba kvaliteta kosti. Žal kvalitete kosti zaenkrat z rutinskimi neinvazivnimi kliničnimi metodami še ni moč enostavno izmeriti ali oceniti. Klinično jo lahko posredno ovrednotimo s podatki o dejavnikih tveganja za zlom, ki so neodvisni od MKG *(6)*. Obsežna analiza epidemioloških podatkov iz raziskav o osteoporoznih zlomih, ki jo je opravila delovna skupina Svetovne zdravstvene organizacije (SZO), je pokazala, da sta najpomembnejša neodvisna klinična dejavnika za zlom starost in spol, poleg tega pa še predhodni osteoporozni zlomi, indeks telesne mase, zlom kolka pri starših, kronična uporaba glukokortikoidov (metilprednizolon ali ekvivalent vsaj 4 mg dnevno vsaj tri mesece kadarkoli v življenju), kajenje, pretirano uživanje alkohola, revmatoidni artritis in drugi sekundarni vzroki osteoporoze. Ti dejavniki tveganja so mednarodno veljavni in preverjeni v različnih populacijah z znanimi podatki za starost, spol in vrsto zloma, ekonomsko sprejemljivi, zlahka razvidni iz anamneze in logični za družinskega zdravnika, poleg tega pa prispevajo k tveganju, na katerega lahko vplivamo z zdravili za osteoporozo *(1)*. Njihov skupni vpliv na tveganje za zlom lahko ovrednotimo s pomočjo računalniškega modela FRAX (angl. *fracture risk assessment tool*), v katerega vstavimo, če je na voljo, tudi podatek o izmerjeni MKG vratu stegnenice, ni pa to nujno potrebno. S pomočjo FRAX, ki je od februarja 2008 prosto dostopen na spletni strani http://www.shef.ac.uk/FRAX/, lahko tako za vse ženske po menopavzi in za moške nad 50 let izračunamo, kakšna je verjetnost v odstotkih oziroma absolutno tveganje, da bodo v naslednjih desetih letih utrpeli enega od štirih najpogostejših osteoporoznih zlomov (vretence, kolk, zapestje, nadlahtnica). FRAX upošteva konkretne epidemiološke podatke o incidenci zloma kolka v določeni državi, zato obstaja pravzaprav več modelov, in sicer za države, kjer so kvalitetni epidemiološki podatki sploh na voljo. Če lokalni FRAX ne obstaja, lahko uporabimo verzijo druge države s podobno epidemiologijo zlomov, v našem primeru Velike Britanije *(7)*.

Izključevanje sekundarnih vzrokov osteoporoze

Z DXA ugotovljeno pomembno znižanje MKG, izračunano visoko tveganje za zlom po FRAX ali osteoporozni zlom vretenca oziroma kolka še ne pomenijo, da gre za primarno osteoporozo. Pred pričetkom zdravljenja moramo zato obvezno izključiti sekundarne vzroke

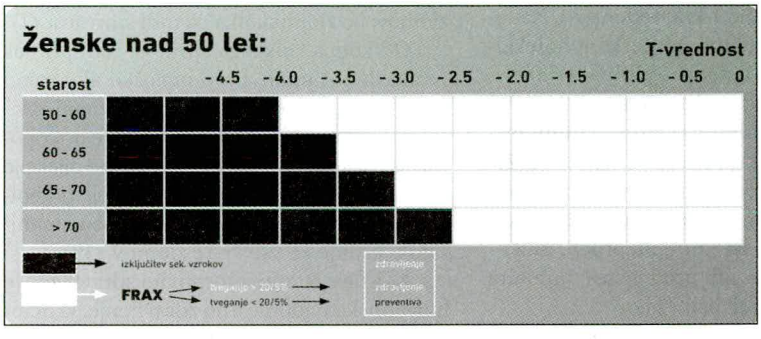
osteoporoze in druge bolezni kosti, predvsem osteomalacijo. Natančni anamnezi in kliničnemu pregledu naj vedno sledi še odvzem krvi za hemogram, kalcij, fosfat, kreatinin, alkalno fostatazo (AF), aspartat aminotransferazo (AST), alanin aminotransferazo (ALT) in tirotropin (angl. *thyroid-stimulating hormone*, TSH). Pri zlomu vretenca napravimo še proteinogram, pri moških bolnikih, ki imajo klinične simptome in znake hipogonadizma in/ali bi bili kandidati za nadomeščanje testosterona, pa tudi celokupni testosteron *(8)*.

KOGA ZDRAVITI Z ZDRAVILI ZA OSTEOPOROZO?

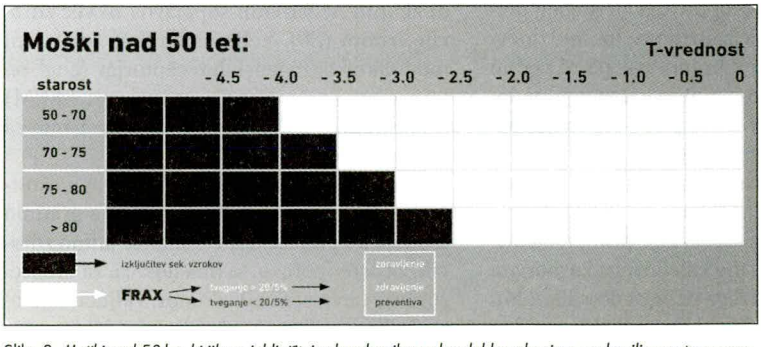
Ker FRAX, kot rečeno, deluje tudi brez MKG, se lahko za pričetek zdravljenja po novih slovenskih smernicah odločimo brez DXA. Dogovorjeni prag za zdravljenje z zdravili je vsaj 20 % tveganje za štiri najpogostejše osteoporozne zlome in/ali vsaj 5 % tveganje za zlom kolka. Merjenje MKG lahko še vedno uporabljamo pri spremljanju zdravljenja, pa tudi v pomoč pri odločitvi za zdravljenje z zdravili ali proti njemu, ko je izračunano tveganje po FRAX le zmerno, to je med 10 in 20 %.

Pomembno je vedeti, da po novem pri vrednotenju izvida DXA poleg najnižje T-vrednosti na dogovorjenih mestih (povprečje ledvenih vretenc, vrat stegnenice, celoten kolk, izjemoma 1/3 radius) upoštevamo še spol in starost preiskovanca, kot dva najpomembnejša neodvisna klinična dejavnika za zlom. V ta namen uporabljamo shemi, ki sta prikazani na sliki 1 za ženske nad 50 let in na sliki 2 za enako stare moške.

Osteoporozni zlom vretenca in kolka sta najpomembnejša zapleta osteoporoze, ki močno povečata tveganje za nove zlome, zato ne glede na izvid DXA zadoščata za diagnozo hude osteoporoze in za pričetek zdravljenja.



Slika 1. *Ženske nad 50 let, ki jih po izključitvi sekundarnih vzrokov lahko zdravimo z zdravili za osteoporozo. FRAX – angl. fracture risk assessment tool.*



Slika 2. *Moški nad 50 let, ki jih po izključitvi sekundarnih vzrokov lahko zdravimo z zdravili za osteoporozo. FRAX – angl. fracture risk assessment tool.*

ZDRAVLJENJE

Nefarmakološki ukrepi, vitamin D in kalcij

Na kosti dokazano škodljivo deluje kajenje in uživanje treh ali več enot alkohola dnevno. Nasprotno ima ugodne učinke redna telesna vadba, ki je pomembna tudi za preprečevanje padcev. Vsem bolnikom priporočamo zadosten vnos beljakovin (1 g/kg telesne teže dnevno) *(1)*.

Dodatek vitamina D in po potrebi tudi kalcija je obvezna komponenta pri preprečevanju in zdravljenju osteoporoze. Vitamin D ima ugodne učinke na skeletno-mišični sistem. Metaanalize kažejo, da dodatek vsaj 800 enot (E) vitamina D dnevno uspešno zmanjša tveganje za padce kot tudi za nevretenčne zlome, vključno z zlomom kolka *(9, 10)*. Pravilno je torej, da pri vseh z osteoporozo v prvem mesecu zdravljenja zapolnimo zaloge s holekalciferolom (vitamin D3) 2.000 E (50 µg) dnevno ali 14.000 E tedensko (Plivit® D3 10 kapljic dnevno ali 70 kapljic 1-krat tedensko). Nadaljujemo z vzdrževalnim odmerkom holekalciferola 800–1.000 E dnevno ali 5.600–7.000 E tedensko *(11)*. Ti odmerki vitamina D so varni in v skladu z aktualnimi mednarodnimi priporočili *(12)*. Dvakrat ali trikrat višje vzdrževalne dnevne odmerke vitamina D potrebujejo vsi z indeksom telesne mase (ITM) nad 30 kg/m^2, bolniki na antiepileptikih, glukokortikoidih in zdravilih proti virusu humane imunske pomanjkljivosti *(13)*.

Ženskam nad 50 let in moškim nad 70 let priporočamo v skladu z novimi ameriškimi priporočili 1.200 mg kalcija dnevno, mlajšim pa 1.000 mg dnevno *(14)*. Enako velja za bolnike in bolnice z osteoporozo *(1)*. Najbolj preprosto in naravno je zaužiti predpisano dnevno količino kalcija s hrano, kar pa ni vedno mogoče. Pretirano jemanje kalcijevih nadomestkov brez vitamina D po podatkih metaanalize nekoliko poveča tveganje za miokardni infarkt, morda pa tudi za druge srčno-žilne dogodke *(15)*. Večja avstralska randomizirana dvojno slepa raziskava, ki je primerjala učinek dodatka 1.200 mg kalcijevega karbonata dnevno in placeba tega sicer ni potrdila *(16)*. Nedavna metaanaliza, ki je vključila več kot 70.000 bolnikov, je ugotovila zmanjšanje umrljivosti le pri tistih starostnikih, ki so poleg vitamina D jemali tudi kalcij, medtem ko izključno dodajanje vitamina D takšnega ugodnega vpliva ni imelo *(17)*. Že znani stranski učinki kalcijevih nadomestkov so pogoste težave z zaprtjem, redko tudi pojav ledvičnih kamnov in morda paradoksno več zlomov kolka ob jemanju kalcija brez vitamina D *(18)*.

Zdravljenje z zdravili za osteoporozo

Izbiramo lahko med več antiresorptivi, stroncijevim ranelatom in teriparatidom. V prvi skupini so najbolj razširjeni bisfosfonati. Alendronat pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo in z zlomom vretenca ali brez njega zmanjša tveganje za nov zlom vretenca in nevretenčni zlom, vključno z zlomom kolka, približno za polovico. Zelo podobne učinke ima risedronat, medtem ko je ibandronat v raziskavi zmanjšal le tveganje za zlom vretenca. Zoledronska kislina v obliki kratke infuzije enkrat letno je pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo zmanjšala tveganje za vse vrste zlomov, po zlomu kolka pa tudi smrtnost *(1)*.

Od konca lanskega aprila je tudi pri nas v rabi denosumab, prvo biološko ali tarčno zdravilo, ki deluje kot najmočnejši znani zaviralec razgradnje kosti. Za zdravljenje osteoporoze ga dajemo v obliki ene podkožne injekcije na vsakih šest mesecev. V raziskavi je pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo zmanjšalo tveganje za vse vrste zlomov *(19)*.

Najstarejše antiresorptivno zdravljenje je hormonsko nadomestno zdravljenje, ki učinkovito preprečuje osteoporozo in zmanjša tveganje za vse vrste zlomov. V ta namen ga lahko uporabimo pri mlajših ženskah z menopavzalnimi težavami, v pozni pomenopavzi pa zaradi znanih negativnih sopojavov ni več zdravilo izbora *(20)*. Velja omeniti še selektivni modulator estrogenskih receptorjev (angl. *selective estrogen receptor modulator*, SERM) raloksifen, ki dokazano zmanjša tveganje za zlome vretenc *(1)*.

Stroncijev ranelat, ki istočasno zavira kostno razgradnjo in ugodno vpliva na gradnjo kosti, je po podatkih metaanalize edino zdravilo za osteoporozo, ki ima dokaze za preprečevanje nevretenčnih zlomov, vključno z zlomi kolka, tudi v skupini bolnic, ki so stare 75 let ali več in zato najbolj ogrožene za zlome *(21)*.

Dnevne podkožne injekcije osteoanabolnega zdravila teriparatid (PTH 1-34) smo od leta 2006 v Sloveniji s pridom uporabili že pri več kot 250 bolnicah in nekaj bolnikih z najhujšimi oblikami primarne in glukokortikoidne osteoporoze.

LITERATURA

1. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2012. V tisku 2012.
2. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. Osteoporos Int. 2005; 16: 581–9.
3. Blake GM, Fogelman I. The clinical role of dual energy X-ray absorptiometry. Eur J Radiol. 2009; 71: 406–14.
4. Schuit SCE, van der Klift M, Weel AE, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. Bone. 2004; 34: 195–202.
5. Siris ES, Boonen S, Mitchell PJ, et al. What's in a name? What constitutes the clinical diagnosis of osteoporosis? Osteoporos Int. 2012; 23: 2093–7.
6. Preželj J, Kocjan T, Pfeifer M, et al. Kvaliteta kosti – dejavnik tveganja za zlom. Isis. 2009; 18: 57–8.
7. Kanis JA, Oden A, Johansson H, et al. FRAX and its applications to clinical practice. Bone. 2009; 44: 734–43.
8. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, et al. Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. CMAJ. 2010; 182: 1864–73.
9. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2009; 339: b3692.
10 Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2005; 293: 2257–64.
11. Preželj J, Pfeifer M, Kocjan T, et al. Novosti o vitaminu D in kalciju v zdravljenju osteoporoze. Isis. 2008; 17: 74–5.
12. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. Osteoporos Int. 2010; 21: 1151–4.
13. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96: 1911–30.
14. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96: 53–8.
15. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. BMJ. 2010; 341: c3691.
16. Lewis JR, Calver J, Zhu K, et al. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. J Bone Miner Res. 2011; 26: 35–41.
17. Rejnmark L, Avenell A, Masud T, et al. Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97: 2670–81.
18. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effect of calcium supplementation on hip fractures. Osteoporos Int. 2008; 19: 1119–23.
19. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2009; 361: 756–65.
20. Kocjan T, Franić D. Osteoporoza in hormonsko nadomestno zdravljenje. Zdrav Vestn. 2008; 77 (SIII): III43–6.
21. Inderjeeth CA, Foo ACH, Lai MM, et al. Efficacy and safety of pharmacological agents in managing osteoporosis in the old old: review of the evidence. Bone. 2009; 44: 744–51.

Nena Kopčavar Guček[1]

Cepljenje in vloga družinskega zdravnika

Vaccination and the Role of the Family Physician

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: cepljenje, pnevmokok, konjugirano cepivo, polisaharidno cepivo, družinski zdravnik, dejavniki, ki vplivajo na precepljenost

Cepljenje proti pnevmokoku je učinkovita zaščita pred boleznimi in zapleti, ki jih povzroča pnevmokok. V slovenskem prostoru skladno z Zakonom o nalezljivih boleznih cepljenje izvajamo na stroške zdravstvene zavarovalnice z omejenimi indikacijami in svetujemo cepljenje krhkejšim, kronično bolnim, starejšim in manj odpornim. Sestavek prikazuje značilnosti okolja družinske medicine, kjer se izvaja cepljenje. Opisani so dejavniki, ki vplivajo na precepljenost: informiranost in stališče družinskega zdravnika, njegov zaupni odnos z bolnikom, finančne omejitve, obremenjenost zdravnika oz. ambulante, preventivna naravnanost zdravnika, možnosti mednivojskih povezav in nekateri primeri dobrih praks. V zvezi z različnimi vrstami cepiv in njihovo imunogenostjo pri najranljivejši populaciji obstaja še nekaj nerazjasnjenih področij, ki jih bodo bodoče raziskave nedvomno osvetlile.

ABSTRACT

KEY WORDS: vaccination, pneumococci, polysaccharide vaccine, conjugate vaccine, family physician, factors influencing vaccine uptake

Pneumococcal vaccine has been proven as an effective tool against the disease and its complications, caused by pneumococci. According to the Law on Communicable Diseases, the vaccination is performed for strictly appointed medical indications, in which case it is reimbursed by health insurance, while outside these indications the frail, elderly and chronically ill are self-funding patients. The article describes the family medicine environment where vaccination is performed. Some factors contributing to vaccine uptake are discussed: education and standpoints of the family physician, his communication and confidential partnership with the patient, financial limitations, workload of the family physician, possibility of interdisciplinary collaboration with clinical specialists. Likewise, some examples of good practice are mentioned. The variety of pneumococcal vaccines and their immunogenicity, especially in the elderly, has raised some questions that will no doubt be resolved through future research.

[1] Asist. mag. Nena Kopčavar Guček, dr. med., Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana; nenagucek@gmail.com

UVOD

Človek že stoletja išče zaščito pred boleznimi, za katere ni učinkovitih zdravil. Čeprav nekateri zapisi kažejo, da je tradicija boja proti črnim kozam v Indiji stara več kot tisočletje, so bile prve dokumentirane inokulacije izvedene leta 1724 *(1, 2)*. O njih je poročal dr. Emmanual Timoni, Montagujev osebni zdravnik v Istanbulu, skoraj pol stoletja pred Jennerjevim prelomnim odkritjem cepiva proti črnim kozam leta 1796 *(2)*. Globalni program cepljenja je pojavnost črnih koz bistveno zmanjšal, zadnji primer naravne okužbe je bil zabeležen 26. 10. 1977 *(3)*.

Preprečevanje okužb z virusi nalezljivih bolezni, ki povzročajo epidemije, usodne zaplete in visoko umrljivost, je stalen izziv zdravstvenim strokovnjakom. Črne koze so v času epidemij povzročale od 20 do 30 % umrljivost. V 18. stoletju naj bi bile črne koze v Evropi vzrok med 8 do 20 % vseh smrti.

Cepljenje je najučinkovitejša metoda za preprečevanje nalezljivih bolezni *(4)*. Prav ta ukrep je omogočil globalno eradikacijo črnih koz ter omogočil zaščito pred boleznimi, kot so poliomielitis, tetanus, antraks, steklina, ošpice, davica, oslovski kašelj ali gripa, ali vsaj njihovo zamejitev v večjem delu sveta. Danes se v raziskovalnih laboratorijih že iščejo možnosti za cepljenje proti boleznim, kot so aids, rak, borelioza ali Alzheimerjeva bolezen.

Za preprečevanje izbruhov nalezljivih bolezni vlade z javnozdravstvenimi ukrepi, s predpisi in z zakoni uveljavljajo cepljenja. V javnosti taki ukrepi od nekdaj zbujajo kontroverzne reakcije, t. i. cepilna skepsa je stara kot cepljenje. Strah pred stranskimi učinki cepljenja, vsebnost potencialno škodljivih konzervansov v cepivu, domnevni izključno komercialni motivi za promocijo cepljenja, upravičenost in utemeljenost zakonskih predpisov in uredb in njihova skladnost z Deklaracijo o človekovih pravicah burijo diskusije na strokovnih in laičnih področjih.

DOLŽNOSTI DRUŽINSKEGA ZDRAVNIKA V ZVEZI S CEPLJENJEM V REPUBLIKI SLOVENIJI

V Sloveniji je z Zakonom o nalezljivih boleznih predpisano obvezno cepljenje proti hemofilusu influence tipa b, davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, otroški paralizi, ošpicam, mumpsu, rdečkam in hepatitisu B – omejitve ustavne pravice do prostovoljnega zdravljenja namreč lahko predpiše le zakon. Zakone sprejema Državni zbor Republike Slovenije. O morebitnih spremembah zakonodaje odločajo poslanci Državnega zbora Republike Slovenije. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije (IVZ) pri tej odločitvi nima pristojnosti, saj je njegova vloga zgolj strokovna, in sicer, da na podlagi strokovnih, znanstveno dokazljivih dejstev oblikuje predlog vsebine programa cepljenja *(5)*.

V našem okolju je cepljenje proti nalezljivim boleznim opredeljeno z vsakoletnim Programom cepljenja in zaščite z zdravili *(6)*. Program opredeljuje naslednja področja:

- cepljenje in zaščito s specifičnimi imunoglobulini za predšolske otroke,
- cepljenje in zaščito s specifičnimi imunoglobulini za učence, dijake in študente za šolsko leto 2012/2013,
- cepljenje in zaščito z zdravili za osebe, ki so pri opravljanju dela izpostavljene nalezljivim boleznim,
- cepljenje in zaščito s specifičnimi imunoglobulini za druge skupine prebivalstva,
- cepljenje in zaščito z zdravili za potnike v mednarodnem prometu,
- zaščito z zdravili proti določenim nalezljivim boleznim in
- cepljenje in zaščito z zdravili za prebivalstvo v primeru izrednih razmer.

Cepljenja predšolskih in šolskih otrok po predvidenem programu se tradicionalno izvajajo na nivojih pediatričnih in šolskih dispanzerjev v okviru sistematskih preventivnih pregledov. To so cepljenja, ki so v programu cepljenja opredeljena pod točkama 1 in 2 *(6)*.

Vsa ostala cepljenja (v pravilniku pod točkami od 3 do 7) izvajajo specialisti različnih strok, edini pogoj je opravljeno izobraževanje s področja ravnanja s cepivi in vzdrževanja t. i. hladne verige. Seznam zdravnikov cepiteljev je javno dostopen in vsakoletno objavljen tudi v Uradnem listu *(7)*. Na seznamu prevladujejo specialisti pediatri, specialisti šolske medicine, specialisti splošne in družinske medicine, specialisti medicine dela, prometa in športa, specialisti urgentne medicine,

ginekologi, pulmologi, med navedenimi pa so tudi psihiatri, epidemiologi, kirurgi in drugi. Cepljenja, imunoprofilaksa in zaščita z zdravili, ki jo v Republiki Sloveniji izvajajo tudi družinski zdravniki, so prikazani v tabeli 1.

V zvezi s cepljenjem proti pnevmokoku letošnja priporočila svetujejo: »... hkrati s cepljenjem proti gripi je pri starejših osebah (65 let in več) in kroničnih bolnikih priporočljivo opraviti tudi cepljenje proti pnevmokoknim okužbam.« *(8)*. Namen tega cepljenja je zaščititi starejše osebe in bolnike s kroničnimi obolenji in stanji, pri katerih obstaja večje tveganje za invazivni potek pnevmokokne okužbe.

VLOGA DRUŽINSKEGA ZDRAVNIKA PRI CEPLJENJU

Cepljenje je preventivni ukrep, ki naj bi ga izvajali tudi v družinski medicini. V okviru svojega dela v skupnosti, kjer bolnike obravnava kot zdravnik prvega stika, celostno, kontinuirano, v kontekstu njihovega okolja, v smislu partnerstva pri zdravljenju in kjer je bolnik v centru obravnave, je cepljenje nujni in logični del njegovega dela *(9)*.

Prednost družinskega zdravnika je, da svojega bolnika najbolje pozna. Zanimivo je, da največ rizičnih bolnikov cepijo specialisti splošne/družinske medicine, najverjetneje zato, ker so s takimi bolniki tudi v najpogostejšem in najtesnejšem stiku. Naš rezultat se ujema s podatki iz literature, da je obisk pri osebnem izbranem zdravniku v zadnjem letu pred cepilno sezono eden od dejavnikov, ki je pomemben za precepljenost populacije *(10)*. Brull s sodelavci meni, da je vsako srečanje z bolnikom priložnost za promocijo preventivnih dejavnosti *(11)*. Glede na rezultate nekaterih anket naj bi prav družinski zdravnik v primerjavi z ostalimi javnimi poklici užival tudi izjemno veliko zaupanje svojih bolnikov (Ninamedia 2010).

Ne glede na zaupanje med družinskim zdravnikom in njegovimi bolniki pa se v zvezi s cepljenjem tudi v tem odnosu pojavljajo dvomi. Le-ti so stari vsaj toliko kot cepljenja sama in v nekaterih uglednih strokovnih revijah se pojavljajo že več desetletij *(12, 13)*.

Tabela 1. *Cepljenja, imunoprofilaksa in zaščita z zdravili po programu za odraslo populacijo v letu 2012. HIV – virus humane imunske pomanjkljivosti (angl. human immunodeficiency virus).*

Cepljenje	Zaščita s specifičnimi imunoglobulini	Zaščita z zdravili
davica	hepatitis B	meningokokni meningitis/sepsa
tifus	steklina	hemofilusni meningitis
meningokokne okužbe	tetanus	HIV/AIDS
hepatitis A		škrlatinka
hepatitis B		tuberkuloza
pnevmokokne okužbe		gripa
norice		aviarna influenca
klopni meningoencefalitis		oslovski kašelj
gripa		
hemofilus influence b		
otroška paraliza		
okužbe s humanimi virusi papiloma		
steklina		
tetanus		
oslovski kašelj		
ošpice		
rdečke		
mumps		
rumena mrzlica		
meningoencefalitis, ki ga prenašajo klopi ali komarji		

Povsem razumljivo je, da si posamezne države prizadevajo za čim večjo precepljenost, s tem pa tudi za boljšo zaščito pred boleznimi z manj izgubljenih delovnih dni, z manj zapleti, manj sprejemi v bolnišnico in z manjšo umrljivostjo. Pri cepljenjih, ki jih posamezne države in oblasti predpišejo kot obvezne, se zastavlja vprašanje človekovih pravic. Pri tistih, ki niso obvezna, se zastavljajo vprašanja koristi in finančne dostopnosti oziroma upravičenosti cepljenja. Prav družinski zdravniki imajo ob številnih stikih s svojimi bolniki največ priložnosti, da prepoznajo tiste, ki bi jim cepljenje koristilo, da jim ustrezno svetujejo in da jih motivirajo za cepljenje.

Nekateri dejavniki v okolju družinske medicine lahko pozitivno vplivajo na precepljenost. Odlična komunikacija med bolnikom in zdravnikom naj bi bila prvi pogoj za cepljenje *(14, 15)*. Seveda ima pri tem odločilno stališče nasvet posameznih zdravstvenih delavcev glede cepljenja. Na stališče do cepljenja vplivajo poleg osebnega prepričanja tudi dostopne informacije ter izobrazba zdravnikov in medicinskih sester na tem področju. Predvsem je pomembno spoznanje, da je cepivo varno in učinkovito in da dolgoročno pravzaprav zmanjšuje obremenitve zdravstvenega sistema, saj se zmanjšata tako zbolevnost kot število zapletov, nenazadnje pa tudi umrljivost *(16)*. Zakonodajalci, zdravniki in bolniki potrebujejo veljavne in točne podatke, da lahko upravičijo podporo takim strategijam.

Cena cepiva je v določenih okoljih pomembna ovira za cepljenje. Ekonomsko ovrednotenje cepljenja v posameznih državah lahko pripomore k subvencionirani ceni cepiva, saj se korist od cepljenja izkaže kot odločilen in pomemben dejavnik. V našem okolju je cepljenje po programu za gripo in pnevmokoka zagotovljeno najbolj ogroženim, svetovano pa številnim drugim posameznikom. Finančna dostopnost cepiva je le eden od dejavnikov, ki nedvomno vpliva na precepljenost *(17)*.

Definiranje skupin z večjim tveganjem, ustvarjanje registrov in uporaba informacijske tehnologije v okolju lastne ambulante so pomembna podpora za izvedbo cepljenja in doseganje večje precepljenosti. Še vedno se bo zgodilo, da cepljenje odklonijo tudi tisti, ki jim ga plača država oz. zavarovanje, a se je v primerljivih raziskavah v Skandinaviji izkazalo, da je bil pri aktivnem vabljenju in pri kritju stroškov cepljenja odziv prebivalcev na tako neobvezno cepljenje skoraj 100 % večji. Na Danskem so z vabili v pisni obliki rizičnim bolnikom in z brezplačnim cepivom zanje bistveno povečali precepljenost: odzvalo se je 72 % vabljenih *(18)*.

Preventivna naravnanost družinskih zdravnikov je za izvajanje cepljenja zelo pomembna. Leta 2001 smo izvedli raziskavo o stališčih družinskih zdravnikov do neobveznega cepljenja *(19)*. Skladno z nekaterimi rezultati podobnih raziskav smo, kot že navedeno, zaznali pretežno kurativno usmerjenost sodelujočih zdravnikov, ki so sicer vsi usposobljeni in registrirani kot zdravniki z dovoljenjem za cepljenje *(20)*. Kar 70,4 % sodelujočih se je strinjalo ali pa se je celo zelo strinjalo s trditvijo, da bi morala biti pri preventivi vloga splošnih/družinskih zdravnikov večja. Torej kljub kurativni naravnanosti (kot že navedeno mnenje večine sodelujočih zdravnikov, naj bi bolnik želel le ukvarjanje z njegovim problemom) zaznavamo pri teh zdravnikih določen interes za izvajanje preventive *(20)*.

Obremenjenost družinskih zdravnikov je glede na rezultate raziskave imela pomembno vlogo. Čeprav je 78,2 % vseh sodelujočih menilo, da bi v svoji pristojnosti lahko cepili več oseb, je natančnejša korelacijska analiza pokazala, da zelo obremenjeni zdravniki menijo, da v njihovi pristojnosti ni mogoče cepiti več oseb ($p = 0{,}004$). Predvsem večja obremenjenost s hišnimi obiski je zmanjševala možnost za cepljenje večjega števila ljudi ($p = 0{,}037$). Cepljenje proti gripi torej dodatno obremenjuje že sicer preobremenjene zdravnike. Vendar bi bil učinek cepljenja, kot so pokazale številne raziskave, dolgoročno razbremenjujoč. Avtorji v literaturi navajajo, da ima zvečano število pregledov v ambulanti negativen vpliv na preventivne dejavnosti *(21)*. Ne glede na navedeni mnenji pa v zadnjem času zdravniki na osnovnem nivoju zdravstvenega varstva opažamo večjo ozaveščenost, višja pričakovanja in boljšo poučenost javnosti glede preventive.

Mednivojske povezave in cepljenje na več nivojih zdravstvene oskrbe bi zagotovo pomenilo tudi boljšo precepljenost. Povezava in uskladitev med specialisti kliničnih strok in družinskimi zdravniki glede ceplje-

nja pri skupnih, kroničnih bolnikih bi bila nujna in koristna. Haley s sodelavci meni, da je spodbuda zdravstvenih delavcev zelo pomembna in naj bi jim svetovali glede cepljenja tudi v okviru poliklinicnih specialističnih dejavnosti *(22)*.

Tuji avtorji so v eni od raziskav ugotovili, da mlajši zdravniki in tisti, ki delajo v mestnem okolju, pogosteje promovirajo in izvajajo cepljenja med konzultacijami iz različnih vzrokov (npr. pri obisku zaradi kronične bolezni), hkrati izvedejo več kompatibilnih cepljenj (npr. gripa in pnevmokok), cepljenj na izrecno željo in cepljenj v bolnišničnem okolju *(23)*. Kot ovire pri cepljenju proti gripi in pnevmokokni pljučnici so zdravniki v isti raziskavi navedli zamujene preventivne obiske v 40 %, ceno cepiva v 24 %, pomanjkljivo zdravstveno zavarovanje v 24 %, nepopolno dokumentacijo oz. sledljivost podatkov o nepopolno cepljenih bolnikih (22 %), nepopolne podatke o cepljenju (12 %) in zamujene priložnosti za cepljenje (12 %).

CEPLJENJE PROTI PNEVMOKOKU PRI ODRASLIH V SLOVENIJI

V Sloveniji sta v uporabi dve vrsti cepiv: polisaharidno in konjugirano cepivo. Z letom 2012 je stopil v veljavo zakonski predpis o cepljenju otrok do petega leta s konjugiranim cepivom. Smernice za cepljenje so vsakoletno prilagojene in prosto dostopne na medmrežju *(24)*. Cepljenje naj bi svetoval in izvedel lečeči zdravnik, skladno z indikacijami in ne glede na specialnost. Družinski zdravnik je eden od možnih cepiteljev. Če je cepljenje nujno glede na medicinsko indikacijo, je plačnik za cepljenje zavarovalnica.

Cepljenje otrok proti pnevmokoknim okužbam s konjugiranimi pnevmokoknimi cepivi je namenjeno preprečevanju invazivnih bolezni, pljučnice in akutnega vnetja srednjega ušesa, ki jih povzročajo številni serotipi bakterije *Streptococcus pneumoniae*. Družinski zdravniki praviloma obravnavamo posameznike, ki so stari vsaj sedem let ali starejši. V področjih, ki niso pokrita s pediatrično službo, predvsem v ruralnih okoljih, pa družinski zdravniki obravnavajo tudi otroke.

Z visoko stopnjo precepljenosti otrok proti pnevmokoknim okužbam bi se predvidoma zmanjšalo število ambulantnih obravnav zaradi invazivnih pnevmokoknih okužb, pnevmokokne pljučnice in akutnega vnetja srednjega ušesa pri predšolskih otrocih, zmanjšalo bi se število zapletov zaradi invazivnih pnevmokoknih okužb in število bolnišničnih zdravljenj, manj bi bilo predpisanih antibiotikov, s tem pa bi se zmanjšala tudi odpornost *S. pneumoniae* na določene antibiotike, manj pa bi bilo tudi odsotnosti staršev z dela zaradi nege obolelih otrok *(5)*. Cepljenje ni obvezno, predvidevajo, da bi se zanj odločilo približno 70 % staršev. Proti pnevmokokni pljučnici naj bi se cepili vsi odrasli po presaditvi kostnega mozga, pa tisti s kroničnimi ledvičnimi boleznimi, pri anatomski ali funkcionalni aspleniji, po vstavitvi heliksa, bolniki z živčno-mišičnimi boleznimi, bolniki s tveganjem za aspiracijo, bolniki s sumom na likvorsko fistulo, tisti z malignimi neoplazmami, še posebej v hematopoetskem sistemu, in nekateri bolniki z internističnimi boleznimi. Za naštete skupine je cepljenje pokrito s strani zdravstvenega zavarovanja.

Cepljenje je priporočeno bolnikom z boleznimi srca in ožilja, jetrnimi boleznimi, boleznimi dihal in za vse starejše od 65 let. Ceno cepiva in cepljenja poravna prejemnik cepiva. V tej skupini je vloga družinskega zdravnika poglavitna. Med svojimi bolniki lahko:

- prepoznava ranljive posameznike,
- jih informira o posledicah in zapletih pnevmokokne pljučnice in o možnostih zaščite,
- jih motivira za cepljenje ter
- izvede cepljenje.

Domovi starejših občanov (DSO) so nedvomno okolje, kjer bi s cepljenjem morali doseči t. i. čredno imunost. Skladno z našimi podatki je precepljenost v DSO v Sloveniji 4,5 %. Čeprav so starost, krhkost in neusodne kronične bolezni zadostna indikacija za cepljenje, se svojci kot plačniki le redko odločajo zanj *(25)*.

V znanstvenih krogih se je razširila diskusija o učinkovitosti (imunogenosti) 23-valentnega polisaharidnega cepiva. V najbolj ranljivih skupinah se zdi imunogenost 7- in 13-valentnega cepiva višja in zaščita naj bi trajala daljše obdobje v primerjavi s 23-valent-

nim *(26)*. Boljšo imunogenost je pokazalo tudi 13-valentno konjugirano cepivo. Raziskave še trajajo in slovenske smernice bodo nemara doživele še kako revizijo.

ZAKLJUČEK

Cepljenja, imunoprofilaksa in zaščita z zdravili sodijo v delo družinskega zdravnika, ki v svojem okolju izpostavljene in ranljive posameznike najbolje prepoznava, jih informira o cepljenju, jih zanj motivira in cepljenje tudi izvede.

Cepljenje proti pnevmokoku je v Republiki Sloveniji za najbolj tvegane skupine krito s strani zdravstvenega zavarovanja, za nekatere skupine bolnikov pa je priporočljivo in torej samoplačniško. Korist cepljenja v smislu zmanjšane obolevnosti in umrljivosti je za obe skupini znanstveno dokazana.

Raziskave v tujini in pri nas so potrdile domnevo, da je odločitev v primeru neobveznih cepljenj močno odvisna od stališča osebnega izbranega zdravnika do preventivnih ukrepov in cepljenja nasploh. Dejavniki, ki vplivajo na precepljenost, so še informiranost zdravstvenih strokovnjakov in širše javnosti, dostopnost do objektivnih in z dokazi podprtih podatkov o učinkih cepljenja v specifičnem okolju, organiziranost cepljenja, skladna s primeri dobrih praks, in interes javnozdravstvene politike do cepljenja. Glede imunogenosti posameznih vrst cepiva proti pnevmokoku je tudi v znanstvenih krogih še nekaj nejasnosti, ki se bodo z nadaljnjimi raziskavami nedvomno rešile.

LITERATURA

1. Lund O, Nielsen MS, Lundegaard C. Immunological Bioinformatics. MIT Press; 2005.
2. Mary Wortley Montagu. Letters of the Right Honourable Lady Mary Wortley Montagu: written during her travels in Europe, Asia and Africa. Gale ECCO; 2010. p. 167–169.
3. Barquet N, Domingo P. Smallpox: the triumph over the most terrible of the ministers of death. Ann Intern Med. 1997; 127: 635–42.
4. CDC. A CDC framework for preventing infectious diseases [internet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2011 [citirano 2012 Dec 20]. Dosegljivo na: http://www.cdc.gov/oid/docs/ID-Framework.pdf
5. IVZ: Odločitev o obveznem cepljenju ni v pristojnosti Inštituta za varovanje zdravja RS [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2010 [citirano 2013 Jan 26]. Dosegljivo na: http://ivz.si/Mp.aspx?ni=76&pi=3&_3_id=2189&_3_PageIndex=0&_3_groupId=225&_3_newsCategory=&_3_action=ShowNewsFull&pl=76-3.0.
6. IVZ. Program cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2012 [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2012 [citirano 2012 Dec 20]. Dosegljivo na: http://img.ivz.si/janez/2016-5371.pdf
7. IVZ. Seznam zdravnikov izvajalcev cepljenja [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2012 [citirano 2012 Dec 21]. Dosegljivo na: http://www.spm.si/izbrane-teme/cepljenje/seznam-cepiteljev/seznam-zdravnikov-izvajalcev-cepljenja/at_download/file
8. IVZ. Center za nalezljive bolezni in okoljska tveganja. Oddelek za cepljenje. Cepljenje proti gripi v sezoni 2012/13 [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2012 [citirano 2013 Jan 11]. Dosegljivo na: http://img.ivz.si/janez/1316-5860.pdf
9. WONCA EUROPE. The European definition of general practice/family medicine [internet]. WONCA EUROPE; 2012 [citirano 2012 Dec 22]. Dosegljivo na: http://www.woncaeurope.org/sites/default/files/documents/Definition%203rd%20ed%202011%20with%20revised%20wonca%20tree.pdf
10. Hulscher M, van Drenth B, Mokkink H, et al. Barriers to preventive care in general practice: the role of organisational and attitudinal factors. Br J Gen Pract. 1997; 47: 711–4.
11. Brull R, Ghali WA, Quan H. Missed opportunities for prevention in general internal medicine. CMAJ. 1999; 160: 1137–40.
12. Ross WH. Problems in medical service. N Engl J Med. 1931; 205: 68–76.
13. Downing FD. The medical profession and social progress. Boston Med Surg J. 1917; 177: 237–48.
14. Atreja A, Bellam N, Levy SR. Strategies to enhance patient adherence: making it simple. MedGenMed [internet]. 2005 [citirano 2013 Jan 26]; 7: 4. Dosegljivo na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1681370/

15. Burgoon JK, Pfau M, Parrott R, et al. Relational communication, satisfaction, compliance gaining strategies and compliance in communication between physicians and patients. Commun Monogr. 1987; 54: 307–24.
16. Centers for Disease Control. Adult immunization: knowledge, attitudes and practices – DeKalb and Fulton Counties, Georgia, 1988. MMWR Mor Mortal Wkly Rep. 1988, 37: 657–61.
17. Whitlock EP, Orleans CT, Pender N, et al. Evaluation primary care behavioral counseling interventions: an evidence-based approach. Am J Prev Med. 2002; 22: 267–84.
18. Nexoe J, Kragstrup J, Ronne T. The impact of postal invitations and user fee on influenza vaccination in the elderly. A randomized controlled trial in general practice. Scand J Prim Health Care. 1997; 15: 109–12.
19. Kopčavar Guček N. Odnosi, stališča in ovire cepečih zdravnikov v Sloveniji do cepljenja proti gripi [magistrsko delo]. Ljubljana: Zdravstveni zavod Zdravje; 2005.
20. Rotar Pavlič D. Čimbenici koji utječu na preventivni rad liječnika opće medicine [magistrsko delo]. Zagreb: Medicinski fakultet; 2000.
21. Jean CR, Stange KC, Nutting PA. Competing demands of primary care: a model for the delivery of clinical preventive services. J Fam Pract. 1994; 38: 166–71.
22. Haley R, Pickworth H, Turner L, et al. Perceptions of influenza and influenza vaccination in patients attending hospital outpatient clinics. Commun Dis Public Health. 2002; 5: 13–6.
23. Szilagyi PG, Hager J, Roghmann KJ, et al. Immunisation practices of pediatricians and family physicians in the United States. Pediatrics. 1994; 94 (4): 517–23.
24. IVZ. Program cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2012 [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2012 [citirano 2013 Jan 26]. Dosegljivo na: http://www.ivz.si/cepljenje/strokovna_javnost/program_cepljenja?pi=18&_18_view=item&_18_newsid=2016&pl=243-18.0.
25. Marn Vodovnik A. Precepljenost, odnos in ovire starostnikov do cepljenja proti pnevmokoku v ambulanti družinske medicine [Specialistična naloga v izdelavi]. Ljubljana: Katedra za družinsko medicino; 2012.
26. Beović B. Preprečevanje pnevmokoknih okužb pri odrasli populaciji. Med Razgl. 2012; 51 Suppl 1: 7–15.

Simona Mitrovič[1]

Magistralna zdravila kot možnost za individualizacijo terapije

Pharmaceutical Preparations as an Opportunity for Individually Prepared Medicine

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: magistralna priprava, lekarna, zdravilo, farmacevtski pripravki, ocena tveganja

Magistralna priprava zdravil je pomemben del lekarniške dejavnosti, saj omogoča, da se z ustrezno farmacevtsko obliko in jakostjo pripravka usmerimo k individualizaciji terapije za posameznega bolnika. Za varnost in kakovost magistralnega zdravila je odgovoren farmacevt. Pred pripravo zdravila mora farmacevt opraviti oceno tveganja. Pri oceni mora farmacevt, ki pripravlja magistralno zdravilo, upoštevati vse dejavnike, ki lahko vplivajo na učinkovitost, kakovost, stabilnost in varnost pripravka. Kodeks magistralnih pripravkov, ki ga izdaja Lekarniška zbornica Slovenije, je farmacevtom v pomoč pri zagotavljanju pogojev za pravilno izdelane magistralne pripravke. Poenotenje receptur omogoča, da vsak bolnik dobi enak magistralni pripravek (enaka sestava in postopek izdelave) v katerikoli slovenski lekarni.

ABSTRACT

KEY WORDS: extemporaneous preparation, pharmacy, medicine products, pharmaceutical preparations, risk assessment

Extemporaneous preparation of medicine products (pharmaceutical preparations) is an important part of pharmacy work, since it allows that proper dosage form and strength of the medicine product are prepared to meet the special needs of each individual patient. Both safety and quality of pharmaceutical preparations are the responsibility of the pharmacist. Before preparing the medicine product, the pharmacist must undergo risk assessment. Based on the risk assessment, the pharmacist responsible for the preparation must ensure the quality of the pharmaceutical preparation throughout its shelf life. The codex of extemporaneous preparations, issued by the Slovene Chamber of Pharmacy, ensures pharmacists proper conditions for the preparation of pharmaceutical preparations. The standardization of recipes allows the patient to receive the medicine product of the same quality (of the same composition and manufacturing process) in all Slovenian pharmacies.

[1] Simona Mitrovič, mag. farm., Lekarna, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; simona.mitrovic@kclj.si

UVOD

Magistralna priprava zdravil v lekarnah je povezana s tradicijo lekarniške dejavnosti, saj so še pred stoletjem skoraj vsa zdravila izdelovali lekarniški farmacevti. V zadnjih desetletjih je skladno z razvojem farmacevtske industrije potreba po magistralni pripravi močno upadla. Vendar se predvidevanja o popolni nadomestitvi magistralnih pripravkov z industrijsko pripravljenimi zdravili niso izpolnila. Kljub številnim industrijsko pripravljenim zdravilom je za zdravljenje včasih treba predpisati magistralno pripravljeno zdravilo, ki je prilagojeno potrebam posameznega bolnika. Za varnost, kakovost in učinkovitost magistralnega zdravila je odgovoren farmacevt *(1)*.

DEFINICIJE IN ZAKONODAJA

V slovenskem okolju nas pri pripravi magistralnih pripravkov zavezuje Zakon o zdravilih, v evropskem okolju pa nam Evropska unija nalaga sprejetje Resolucije CM/ResAP(2011)1, ki govori o razlogih za pripravo magistralnega pripravka in o zahtevah za zagotavljanje kakovosti in varnosti zdravil, pripravljenih v lekarnah za specifične potrebe bolnikov. Monografija v Evropski farmakopeji z naslovom Farmacevtski pripravki nam natančno opredeljuje vrste in definicije farmacevtskih pripravkov, oceno tveganja in navodila za pripravo magistralnih pripravkov. Ocena tveganja v Evropski monografiji temelji na osnovi Resolucije CM/ResAP(2011)1.

Zakon o zdravilih

Zakon o zdravilih definira magistralni pripravek za uporabo v humani medicini kot zdravilo, ki ga izdelajo v lekarni po receptu za določenega uporabnika, oz. magistralni pripravek je tisto zdravilo, ki ga v lekarni pripravijo za določenega uporabnika po predpisani recepturi *(2)*.

Resolucija CM/ResAP(2011)1 o zahtevah za zagotavljanje kakovosti in varnosti zdravil, pripravljenih v lekarnah za specifične potrebe bolnikov

Cilj Sveta Evrope je doseči večjo enotnost med njegovimi članicami in ta cilj lahko med drugim zasledujemo s skupnim delovanjem na področju javnega zdravja, vključno s sprejetjem skupnih pravil. Odbor ministrov je 19. januarja 2012 sprejel Resolucijo CM/ResAP(2011)1, ki opredeljuje zahteve za zagotavljanje kakovosti in varnosti zdravil, pripravljenih v lekarnah za specifične potrebe bolnikov. Resolucija zajema samo zdravila za uporabo v humani medicini. Drugi izdelki, kot so medicinski pripomočki ali kozmetični izdelki, so zunaj področja uporabe te resolucije.

Resolucija opredeljuje magistralne pripravke kot farmacevtske pripravke, ki nimajo dovoljenja za promet in jih lekarne pripravijo za posebne potrebe bolnikov po primerljivih postopkih in pripravkih zdravil. Določba vključuje vse magistralne pripravke, tako sprotne in tiste na zalogi. Njihova uporabnost je odvisna od izidov ocene tveganja magistralnega pripravka. Resolucija govori, da je priprava zdravil v lekarnah nujno potrebna za zadovoljevanje posebnih potreb posameznih bolnikov v Evropi. Priprava magistralnega zdravila se lahko zahteva zaradi individualnega ali zdravstvenega stanja bolnika, če ustreznega zdravila ni oz. ni na voljo na trgu.

Z namenom izogniti se razlikam v kakovosti in varnosti med magistralnimi zdravili in tistimi, ki so pripravljena v industrijskem obsegu, resolucija nalaga, da vlade držav pogodbenic Konvencije o izdelavi Evropske farmakopeje prilagodijo svoje predpise v skladu z načeli, ki jih določa ta resolucija *(3)*:

- Vsi magistralni pripravki morajo biti pripravljeni z uporabo ustreznega sistema za zagotavljanje kakovosti.
- Pred pripravo je treba vedno opraviti oceno tveganja, da se določi raven sistema zagotavljanja kakovosti, ki se mora uporabiti za pripravo izdelka.
- Pri oceni tveganja moramo upoštevati: farmacevtsko obliko, pripravljeno količino, farmakološki učinek zdravila, postopek priprave in izdajo.

Monografija Farmacevtski pripravki v Evropski monografiji (Suplement 7.7)

Dodatek k 7. izdaji Evropske farmakopeje (Suplement 7.7) bo vseboval monografijo z naslovom *Pharmaceutical preparations* (N°: 2619).

Dodatek bo stopil v veljavo najkasneje do 1. aprila 2013.

Namen monografije je biti referenčni vir standardov v Evropski farmakopeji za zdravilne učinkovine, pomožne snovi in farmacevtske oblike, ki jih bomo v procesu priprave oz. izdelave vgradili v farmacevtske pripravke.

Monografija definira farmacevtske pripravke kot zdravila, ki ponavadi vsebujejo zdravilno učinkovino v kombinaciji s pomožnimi snovmi v ustrezni farmacevtski obliki. Farmacevtski pripravki se delijo na tiste, ki imajo dovoljenje za promet (dovoljenje izda pristojni regulatorni organ), in tiste, ki nimajo dovoljenja za promet oz. so neregistrirani in pripravljeni v skladu z zakonodajo za zadovoljevanje posebnih potreb bolnikov. Farmacevtski pripravki, ki nimajo dovoljenja za promet, se nato delijo še v dve kategoriji:

- magistralni ali »extempore« pripravki (angl. *extemporaneous preparations*): farmacevtski pripravki, pripravljeni za posameznega bolnika ali skupino bolnikov, izdajo se takoj po pripravi, in
- pripravki na zalogo (angl. *stock preparations*): farmacevtski pripravki, pripravljeni vnaprej na zalogo, shranjeni so do zahteve za izdajo.

Monografija navaja, da se morajo pri odločitvi za uporabo farmacevtskega pripravka, ki nima dovoljenja za promet, vsi udeleženi zdravstveni delavci (zdravnik, ki predpiše pripravek, in farmacevt, ki bo pripravil pripravek) zavedati svoje odgovornosti do bolnika. Pred pripravo je treba vedno opraviti oceno tveganja. Glede na rezultate ocene tveganja mora oseba, ki je odgovorna za pripravo, zagotoviti, da je farmacevtski pripravek ves čas roka uporabe ustrezne kakovosti in da ustreza svojemu namenu uporabe *(4)*.

RAZLOGI ZA PRIPRAVO MAGISTRALNEGA ZDRAVILA

Magistralna receptura omogoča zdravniku odločitev za izbor ustreznega zdravila, ki temelji na potrebi po točno določenem odmerku za posameznega bolnika. Industrijsko izdelana zdravila so prvi izbor za terapijo bolnika, v poštev moramo vzeti tudi terapevtsko substitucijo ali nabavo industrijskega zdravila, ki nima dovoljenja za promet v Republiki Sloveniji. Dopolnitev farmacevtskega prostora z magistralnimi pripravki pa omogoča bolnikom najustreznejšo in najbolj prilagodljivo obliko zdravljenja.

Pomanjkanje oz. nedosegljivost zdravila na trgu

Najpogostejši razlog za pripravo magistralnega zdravila je, da za bolnika primerno zdravilo v Sloveniji ni registrirano in/ali ga ni na trgu oz. ga proizvajalci umaknejo s trga. V vseh teh primerih lahko magistralno izdelano zdravilo zapolni vrzel pomanjkanja zdravila.

Neprimerna jakost zdravila

Zdravilo je na trgu, a je prisotno v za bolnika previsoki ali prenizki jakosti. Zdravila, ki imajo dovoljenje za promet, so prisotna v jakostih, ki ustrezajo večini bolnikov.

Neustrezna farmacevtska oblika

Določene farmacevtske oblike, kot so npr. tablete, predstavljajo za nekatere skupine bolnikov (starostniki, otroci) težavo pri zaužitju, zato jim v lekarni lahko pripravijo farmacevtske oblike, ki so za njih bolj primerne. Tudi zaradi narave bolezni določene farmacevtske oblike ne ustrezajo, zato jim magistralna priprava omogoča ustreznejše zdravljenje (protibolečinske raztopine, popolna parenteralna prehrana idr.).

Alergije na pomožne snovi

Magistralna receptura omogoča pripravo zdravila brez konzervansov, barvil ali drugih alergenov. V teh primerih se lahko zdravnik odloči za ustrezen magistralni pripravek, ki bo prilagojen bolnikom z intolerancami.

PREDPISOVANJE MAGISTRALNEGA ZDRAVILA

Magistralni pripravek je namenjen le bolniku, za katerega je predpisan in je za druge uporabnike lahko škodljiv ali tudi nevaren.

Receptura mora vsebovati:

- ime in količino zdravilne učinkovine,
- imena ter količine pomožnih snovi (takrat, ko je to potrebno, npr. pri poltrdnih

farmacevtskih oblikah), o izboru pomožnih snovi odloča farmacevt, ki bo pripravil pripravek, pri tem izboru pa mora preveriti medsebojno združljivost učinkovin in tudi združljivost učinkovin s podlago,
- farmacevtsko obliko,
- količino pripravka v osnovnem pakiranju in
- odmerjanje.

VRSTE MAGISTRALNIH PRIPRAVKOV

Poltrdni dermalni pripravki predstavljajo največji delež med magistralnimi pripravki. Največ magistralnih pripravkov zavzema redčenje kortikosteroidov in pripravo negovalnih krem ali mazil, pri čemer se olja vgrajuje v mazilne podlage *(4)*.

Velik delež magistralnih pripravkov predstavljajo tudi pripravki za oči, kot so kapljice in mazila. Med kapljicami prevladujejo antibiotične in antimikotične kapljice, ki jih pripravljamo iz ampuliranih oblik. Izbor antibiotika oz. antimikotika je odvisen od rezultata antibiograma.

V bolnišničnih lekarnah prevladujejo peroralne suspenzije, sirupi in raztopine za otroke. Do sedaj jih je na voljo več kot 50 vrst. Peroralne tekoče oblike so nadomestile pripravo peroralnih praškov. Osnova za pripravo tekočih farmacevtskih oblik za otroke so objavljene recepture in postopki priprave, ki zagotavljajo ustrezno formulacijo za peroralno uporabo z dokumentiranimi podatki o stabilnosti. Tekoče peroralne suspenzije, sirupe, raztopine pripravljamo iz tablet ali zdravilnih učinkovin. Odmerki so optimalni in so preračunani tako, da ni treba pripravljati nove višje ali nižje koncentracije. Po odpustu otroka se zdravljenje s peroralnimi tekočimi oblikami nadaljuje doma.

Peroralne praške za otroke praviloma pripravimo takrat, ko nimamo na razpolago objavljene recepture oz. ko otrok ne prenaša tekoče peroralne formulacije. Pri pripravi peroralnih praškov je zelo pomemben način priprave (s tehtanjem, z deljenjem), saj je od postopka zelo odvisna vsebnost zdravilne učinkovine v posameznem prašku in teža praška. Zelo težko je zagotavljati enakomernost vsebnosti pri pripravi praškov nizke koncentracije iz tablet in kapsul visoke koncentracije. Pri pripravi praškov vse slovenske lekarne upoštevajo enoten postopek priprave glede teže praška za otroke in odrasle, postopka priprave in uporabe polnila.

Priprava protibolečinskih raztopin v elastomernih črpalkah je tudi zelo pomemben del magistralne priprave v lekarnah. Enako kot pri pripravi praškov imajo tudi pri pripravi protibolečinskih raztopin vse lekarne poenoten postopek priprave.

OCENA TVEGANJA

Glede na to, da zdravila, ki jih izdeluje farmacevtska industrija, niso vedno odobrena ali niso na voljo za posebne potrebe posameznih bolnikov, je za zadovoljevanje teh potreb nujno potrebna priprava »neregistriranih« farmacevtskih pripravkov oz. magistralnih pripravkov. Pri odločitvi za uporabo magistralnega pripravka, ki nima dovoljenja za promet, se morajo vsi udeleženi zdravstveni delavci (zdravnik, ki predpiše pripravek, in farmacevt, ki bo pripravil pripravek) zavedati svoje odgovornosti do bolnika.

Magistralni pripravki morajo biti pripravljeni z uporabo ustreznega sistema za zagotavljanje kakovosti. Pred pripravo je treba vedno opraviti oceno tveganja in določiti raven pri pripravi uporabljenega sistema zagotavljanja kakovosti. Ocena tveganja mora zajemati *(5)*:
- kritičnost različnih parametrov, ki vplivajo na kvaliteto priprave (kvaliteta zdravilne učinkovine, pomožnih snovi in vsebnikov, postopek priprave, obseg in pomen testiranja, stabilnost pripravka),
- oceno tveganja, ki ga pripravek lahko ima na določeno skupino bolnikov, in
- glede na rezultate ocene tveganja mora oseba, ki je odgovorna za pripravo, zagotoviti, da je farmacevtski pripravek ves čas roka uporabe ustrezne kakovosti in da ustreza svojemu namenu uporabe.

Identifikacija tveganj

Tveganja lahko opredelimo glede na kakovost, varnost in učinkovitost.
Pri kakovosti upoštevamo naslednje:
- recepturo (znana oz. objavljena ali neznana receptura, validirana receptura, podatki o stabilnosti, navodila za pripravo),

- izdelek (mikrobiološko tveganje, določanje vsebnosti, sterilnosti),
- vhodni material (zdravilne učinkovine, gotova zdravila, pomožne snovi, vsebniki),
- prostore in opremo,
- procese (avtomatski, ročni),
- osebje (izobraževanje in usposabljanje) in
- dokumentacijo (zagotavljanje sledljivosti, pisna navodila).

Varnost in učinkovitost vključujeta:

- ustreznost sestave (inkompatibilnost, neustrezna receptura brez podatkov o stabilnosti),
- kontrolo predpisanega odmerka (ali je odmerek predpisan na bazo ali kot sol?),
- napake pri izračunavanju (vsak preračun mora biti dokumentiran, kontroliran in sledljiv),
- zdravilno učinkovino z ozkim ali s širokim terapevtskim oknom,
- lastnosti zdravilne učinkovine glede na podatke v varnostnem listu: zaščita pripravljavca,
- čas terapije oz. uporabe pripravka, ki vsebuje zdravilno učinkovino z ozkim ali s širokim terapevtskim oknom,
- vpliv na biološko uporabnost, če v magistralni pripravek vgradimo gotov izdelek (npr. drobljenje tablet, kapsule, ampule itd.) in
- vrsto bolnikov – občutljiva skupina bolnikov so novorojenčki, otroci, starejši bolniki, intubirani bolniki idr.

Ukrepi za zmanjševanje tveganj so *(6)*:

- objavljena receptura s podatki o stabilnosti in postopkom priprave,
- usposobljeno in kvalificirano osebje,
- zagotavljanje sledljivosti priprave,
- kratek čas uporabe pripravka,
- posvet z zdravnikom, ki je predpisal pripravek in
- posvet z drugim farmacevtom, s strokovno ustanovo.

SISTEM ZAGOTAVLJANJA KAKOVOSTI

Sistem zagotavljanja kakovosti omogoča doseganje zastavljenega cilja – stalna kakovost izdelka se dosega le s sodelovanjem vseh zaposlenih. Kakovost mora biti vgrajena v magistralni pripravek, ker elementov kakovosti ne moremo vedno določiti s končnim testiranjem pripravka *(6)*:

- Vsaka lekarna mora imeti prostor, namenjen za magistralno pripravo.
- Pred pripravo magistralnega pripravka mora farmacevt opraviti oceno tveganja ter upoštevati vse dejavnike, ki bi lahko prispevali k zmanjševanju stabilnosti pripravka.
- Pri pripravi moramo upoštevati vsa načela dobre proizvodnje prakse in zagotoviti, da bo pripravek učinkovit, kakovosten in varen.
- Ob vsaki nejasnosti se mora farmacevt posvetovati z zdravnikom.
- Za pravilno izdelavo, ki omogoča stabilnost pripravka in pravilnost označevanja, je odgovoren farmacevt.
- Vse potrebne izračune je treba zabeležiti v spremno dokumentacijo. Treba je opraviti dvojno kontrolo preračuna in s podpisom oz. parafo potrditi izračun.
- Zagotavljati moramo primerne pogoje za delo: temperatura, vlaga, svetloba, zaščitna obleka, kapa, rokavice.
- Za pripravo magistralnih pripravkov, ki vsebujejo nevarne učinkovine (npr. metronidazol, tretionin), moramo imeti ločeno posodo, čaše, žlice, mešala itd.
- Farmacevtska oblika pripravka in vsebnik morata zagotavljati ustrezno mikrobiološko kakovost pripravka glede na namen uporabe.
- Vsak magistralni pripravek mora biti opremljen s signaturo. Zahteve za označevanje magistralnih pripravkov so opredeljene v Pravilniku o označevanju magistralnih pripravkov in o označevanju ter navodilu za uporabo galenskih izdelkov. Dosledno označevanje v skladu z določili Pravilnika je nujno za zagotavljanje pravilne in varne uporabe magistralnega pripravka.

KODEKS MAGISTRALNIH PRIPRAVKOV

Pod okriljem Lekarniške zbornice Slovenije je bila leta 2009 imenovana Delovna skupina za pripravo Kodeksa magistralnih pripravkov. Namen dela je bil pregled in poenotenje magistralnih receptur, ki se predpisujejo v slovenskem okolju. Skupino sestavljajo stro-

kovnjaki farmacevti s področja oblikovanja in preizkušanja zdravil. Program dela je usmerjen predvsem na tiste magistralne pripravke, ki so s stališča izdelave in stabilnosti najbolj zahtevni. Skupina pri svojem delu upošteva potrebe in vprašanja lekarn oz. farmacevtov.

Nekatere magistralne pripravke (npr. peroralne suspenzije, sirupe in raztopine za otroke) so do predkratkim pripravljali v bolnišničnih lekarnah, zdaj pa jih preko monografij Kodeksa magistralnih receptur pripravljajo tudi v zunanjih lekarnah.

Kodeks vsebuje nekaj monografij magistralnih pripravkov, ki imajo enako sestavo kot zdravila z dovoljenjem za promet ali kot galenski izdelki, ki so razvrščeni na listo. Razlog za uvrstitev teh receptur v Kodeks je izpad »registriranih« gotovih zdravil na slovenskem trgu. V primeru, ko na trgu ni ustreznega gotovega zdravila, lahko lekarna glede na določila Navodila za predpisovanje in izdajanje magistralno pripravljenih zdravil v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja izda magistralni pripravek.

Vodilo pri izdelavi monografij je zagotavljati pogoje za varnost, kakovost in učinkovitost magistralnega pripravka. Pri izbiri sestave in izdelave se skupina strokovnjakov farmacevtov osredotoča na tiste, kjer so objavljeni in dokumentirani podatki o stabilnosti. Osnovna monografija je zaradi preglednosti enaka za vse magistralne pripravke. Monografija vsebuje naslednja poglavja: ime magistralnega pripravka (slovensko in latinsko poimenovanje), farmacevtsko obliko, sestavo, izdelavo, lastnosti pripravka, polnjenje in ovojnino, označevanje, shranjevanje, rok uporabnosti in opombe (tu so navedena različna opozorila in viri receptur) *(1)*.

Skupina je delo pričela leta 2009 in do sedaj pripravila več kot sto receptur. Takoj, ko skupina dokonča monografijo, se ta preko Lekarniške zbornice Slovenije pošlje v vse slovenske lekarne. Zbirka receptur se uvršča med obvezno literaturo v lekarnah. Kodeks je farmacevtom v pomoč pri zagotavljanju pogojev za pravilno izdelane magistralne pripravke. Poenotenje receptur omogoča, da vsak bolnik dobi enak (enaka sestava in postopek izdelave) magistralni pripravek v katerikoli slovenski lekarni.

ZAKLJUČEK

Magistralna priprava zdravil je pomemben del lekarniške dejavnosti, saj omogoča, da se z ustrezno farmacevtsko obliko in jakostjo pripravka usmerimo k individualizaciji terapije za posameznega bolnika. Za varnost in kakovost magistralnega zdravila je odgovoren farmacevt. Pred pripravo zdravila mora farmacevt opraviti oceno tveganja. Pri oceni moramo upoštevati vse dejavnike, ki lahko vplivajo na učinkovitost, kakovost, stabilnost in varnost pripravka. Potrebe bolnika oz. specifične skupine bolnikov so različne in samo z individualnim pristopom izbora terapije lahko zdravniki skupaj s farmacevti omogočimo ustrezno zdravljenje.

LITERATURA

1. Grm S. Kodeks magistralnih pripravkov. In: Lekarniška zbornica Slovenije. Prepoznavanje in zdravljenje sprememb na koži. Ljubljana: Lekarniška zbornica Slovenije; 2012. p. 7–11.
2. Zakon o zdravilih. Uradni list RS št. 31/2006.
3. Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients [internet]. Council of Europe, Comitee of Ministers; c2013 [citirano 2013 Jan 28]. Dosegljivo na: https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=1734101&Site=CM
4. Jermol A. Kodeks magistralnih pripravkov. In: Lekarniška zbornica Slovenije. Prepoznavanje in zdravljenje sprememb na koži. Ljubljana: Lekarniška zbornica Slovenije; 2012. p. 13.
5. Pharmaceutical preparations (N°: 2619): Ph. Eur 7th suplement 7.7.
6. Jackson M, Lowey A. Handbook of extemporaneous preparation. London: Pharmaceutical Press; 2010

Blaž Mlačak[1], Mateja Bulc[2]

Zdravljenje kronične bolezni ven v ambulanti družinske medicine

Treatment of Chronic Venous Insuficiency in Family Practice

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: vensko popuščanje, družinska medicina

Kronično vensko popuščanje pogosto spregledamo, ker podcenjujemo razširjenost te bolezni in njene simptome oboji, tako zdravstveni delavci kot bolniki. Izraz kronično vensko popuščanje označuje zvišan tlak v venah spodnjih okončin, ki povzroča številne bolezenske znake: bolečino, napetost, edem, kožne spremembe, ulceracije. Substrat so varikozne vene, ki nastanejo zaradi funkcijskih ali morfoloških sprememb žilne stene in zaklopk, bodisi primarno ali kot posledica venske tromboze. Ocene prevalence pojava so različne, od 5 do 30 % odraslih, pri ženskah se pojavijo 3-krat pogosteje. Dejavniki tveganja za nastanek kronične bolezni ven so starost, ženski spol v rodnem obdobju, nosečnost ter družinska anamneza, navajajo pa tudi (nedokazane) dejavnike: prekomerna telesna teža, flebitis, poškodbe goleni, pa tudi stoječe in sedeče delo. Varice vplivajo ne le na estetski izgled milijonov bolnikov, ampak imajo tudi pomemben vpliv na kakovost življenja. Prevalenco varikozne razjede ocenjujejo na okrog 0,3 %, akutne ali zaceljene ulceracije pa najdemo pri okrog 1 % odraslih. Glede na prevalenco in socioekonomski pomen kronične bolezni ven postaja poznavanje simptomatike, diagnostike in zdravljenja te bolezni v družinski medicini in na klinični ravni vse pomembnejše.

ABSTRACT

KEY WORDS: venous insufficiency, family medicine

Chronic venous disease is often overlooked by patients and care providers because of an underappreciation of the magnitude and impact of the problem. The term chronic venous insufficiency describes a condition that affects the venous system of the lower extremities with venous hypertension causing various pathologies including pain, swelling, edema, skin changes, and ulcerations. Varicose veins have an estimated prevalence from 5% to 30% in the adult population, with a female to male predominance of 3 to 1, although a more recent study supports a higher male prevalence. Risk factors found to be associated with chronic venous insufficiency include age, gender (females in their fertile period), pregnancy and family history of varicose veins as well as obesity, phlebitis, previous leg injury, and environmental or behavioural factors such as prolonged standing and perhaps a sitting posture at work. Varicose veins have a significant impact on healthcare resources, with millions of people annually seeking medical attention for their cosmetic appearance, which may adversely affect an individual's quality of life and can be associated with other manifestations (venous ulcers have an estimated prevalence of around 0.3%, although active or healed ulcers are seen in around 1% of the adult population). Given the prevalence and socioeconomic impact of the chronic venous disease, an understanding of the clinical manifestations, diagnostic modalities, and therapeutic options is warranted.

[1] Prof. dr. Blaž Mlačak, dr. med., Zdravstveni dom Metlika, Cesta bratstva in enotnosti 71, 8330 Metlika

[2] Prim. doc. dr. Mateja Bulc, dr. med., Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana; Zdravstveni dom Ljubljana – Šiška, Derčeva ulica 5, 1000 Ljubljana; bulc.mateja@gmail.com

UVOD

Vene spodnjih okončin delimo na tri sisteme *(1)*:

- povrhnje (*v. saphena magna*, *v. saphena parva* in pritoki),
- globoke (*v. tibialis anterior* in *posterior*, *v. peronea*, *v. poplitea*, *v femoralis profunda* in *superficialis*, *vv. iliacae*) in
- prevodne ali perforantne vene.

Izraz kronično vensko popuščanje je uvedel Nizozemec van der Molen leta 1957 *(2)*. Definicija se nanaša na heterogeno skupino bolezni, ki povzročijo kronično funkcionalno motnjo v venskem obtoku.

Bolezni ven na udih, predvsem na spodnjih, so zaradi svoje pogostosti, kroničnega poteka, absentizma, dolgotrajnega zdravljenja in sorazmerno pogostih zapletov pomemben socialno-medicinski problem *(3)*.

Kronično vensko popuščanje (KVP) označuje skupek znakov in simptomov, ki spremljajo kronično povečanje venskega tlaka v spodnjih udih in so rezultat strukturnih ali funkcionalnih nenormalnosti venskega sistema. V ospredju so cilindrične ali ampularne razširitve ven v povirju vene safene magne in parve (trunkusne varice), njunih številnih stranskih vej (retikularne varice), zbirnih ven in venul kože in podkožja (metličaste varice ali teleangiektazije) ter kožne spremembe, kot so pigmentacije, hipostazni dermatitis, lipodermatoskleroza ter golenja razjeda *(3)*. Objektivne znake KVP spremljajo številni subjektivni simptomi, kot so krči, bolečine, utrujenost in zatekanje goleni.

V ležečem položaju je pri človeku tlak v venah v višini gležnjev 9–11 mmHg, v stoječem položaju pa 90–110 mmHg. Ko pri hoji aktiviramo vensko črpalko, vsak gib noge namreč pri zdravih venah črpa kri po seriji venskih zaklopk, se tlak v njih zniža do 20 mmHg *(2)*. Pri KVP se tlak v venah med hojo ne spusti, nastaja venska hipertenzija – vene se stoje popolnoma napolnijo, zaklopke pa odprejo, hidrostatski tlak krvnega stolpca se viša, vse od glave do stopala *(1, 4)*.

Vzrok okvare venskih zaklopk je po navadi prirojena šibkost venske stene (ko se vena razširi ob normalnem tlaku, se sekundarno okvarijo tudi zaklopke), poškodbe, flebitis (Virchowova triada: staza, hiperkoagulabilnost in poškodba endotela), prirojeno spremenjene zaklopke, hormonske spremembe (nosečnost) ipd. *(1)*.

Zvišan venski tlak se prenaša iz venul na kapilare, kjer se levkociti (makrofagi) ujamejo in sproščajo proteolitične encime ter proste radikale, ki poškodujejo bazalno membrano kapilare. Plazemske beljakovine (fibrinogen) uhajajo v tkivo, fibrinski čep zmanjša oksigenacijo tkiv in povzroči vnetje ter fibrozacijo. Fibrozno tkivo ne prenese povišanega venskega tlaka, stena »popusti«, se izboči, nastane varica ali krtica ali krčna žila *(2)*.

Pri popuščanju povrhnjih ven so globoke vene normalne, kri uhaja iz globokega sistema in teče nazaj skozi razširjene povrhnje veke, kjer zaklopke ne delujejo več. Safenofemoralno ustje je najpogostejše mesto refluksa pri povrhnji venski insuficienci.

Popuščanje globokih ven nastane zaradi prirojene patologije zaklopke, še pogosteje pa po globoki venski trombozi.

Klippel-Trénaunay-Webrov sindrom vključuje kapilarne hemangiome (angl. *port-wine stains*), varice in hipertrofijo kostno-vezivnega tkiva, pri Parkes-Webrovi varianti pa še arteriovenske malformacije.

DEJAVNIKI TVEGANJA

Pogostnost kronične bolezni ven je dokazano povezana s starostjo, ženskim spolom v rodnem obdobju (hormoni) ter z družinsko anamnezo venske insuficience. Za ostale dejavnike (sedentarizem, prekomerna telesna teža, stoječi poklici, kajenje pri moških), ki jih najdemo v literaturi, pa ni dokazov *(2)*.

KAKŠNA JE REALNOST?

Kronična bolezen ven je pomemben zdravstveno-ekonomski problem. V Združenih državah Amerike ocenjujejo prevalenco vseh simptomov na 2–5 % vseh prebivalcev, od 7 do 60 % odraslih ima varice, refluks pa 40 %. Varikozno razjedo naj bi imelo 500.000 ljudi, v bolnišnico je sprejetih od 92.000 od 100.000 sprejemov *(1)*.

Pogostnost bolezni ven je večja v razvitem svetu in narašča s starostjo: pri ženskah je najpogostejša med 40. in 49. letom, pri moških pa šele med 70. in 79. letom. V vseh starostih

je incidenca večja pri ženskah (mladi moški – 10 %, ženske v rodni dobi – nad 50 %; moški nad 50. let – 20 %, ženske nad 50 let – 50 % incidenca) *(2–4)*.

Edinburška študija (angl. *Edinburgh Vein Study*) je med 1.566 pregledanimi z ultrazvočno diagnostiko našla venski refluks pri 9,4 % moških in 6,6 % ženskah, pogostnost je naraščala s starostjo (21,2 % pri moških po 50. letu in 12,0 % pri ženskah po 50. letu). *The San Valentino Vascular Screening Project* je med 30.000 pregledanimi klinično in z ultrazvočno metodo ugotovil 7 % prevalenco varic in 0,86 % prevalenco simptomatske bolezni ven, razlike med spoloma pa ne. Nastanek venske bolezni po *Framingham Heart Study* ocenjujejo z 2,6 % incidenco pri ženskah in 1,9 % pri moških.

V Sloveniji razpolagamo s podatki, ki jih je objavil Mlačak in se nanašajo na vzorec prebivalcev Metlike. Med 1.178 pregledanimi je avtor na vasi ugotovil krčne žile pri 29,4 % moških in 41 % žensk, starejših od 20 let, ter pri 15 % moških in 33,7 % žensk, starejših od 20 let, v mestu *(4)*. Družinsko nagnjenje k nastanku krčnih žil se pojavlja pri 85 % ljudi s krčnimi žilami *(3)*.

Razlike v prevalencah kronične bolezni ven so posledica raznolikosti klinične slike med različnimi razredi klasifikacije CEAP (angl. *Clinical Severity, Etiology or Cause, Anatomy, Pathophysiology*). Strokovnjaki jo ocenjujejo med 10 in 90 %, pri ženskah je tako prevalenca kot incidenca bistveno večja v rodni dobi, po 50. letu pa sta pri moških in ženskah približno enaki *(2–5)*.

KLINIČNA SLIKA

Kronična bolezen ven se kaže zelo različno, od telangiektazij in retikularnih ven do fibroze kože in razjed *(6)*.

Prevladujoči klinični znaki in simptomi so:

- varice,
- edem,
- bolečina in
- kožne spremembe.

Razvili so več sistemov za razvrstitev KVP. Za opredelitev KVP priporočajo CEAP-klasifikacijo, ki je mednarodno sprejeti konsenz za diagnostiko in zdravljenje KVP *(1–4)*.

Klinični del razvrstitve temelji na kliničnih znakih in zajema sedem razredov (tabela 1) *(2, 3)*. Če so prisotni simptomi bolezni, se za črko C doda še črka s, če pa je bolezen asimptomatska, se črki C doda a.

Razvrstitev CEAP natančno opisuje določen stadij bolezni, toda prehodi med posameznimi stadiji so dokaj togi in slabo opredeljeni, zato ta klasifikacija ni najbolj primerna za ocenjevanje učinkovitosti različnih metod zdravljenja KVP. To pomanjkljivost poskuša odpraviti sistem točkovanja kliničnih težav, ki ga je predlagal Ameriški venski forum *(7)*.

Prve tri razrede uvrščamo v kronično bolezen ven, razrede C3-C6 pa imenujemo kronično vensko popuščanje, stanje kronične venske hipertenzije *(2)*.

DIAGNOSTIKA

Anamneza

Zajame naj družinsko anamnezo prisotnosti KVP pri ožjih sorodnikih, trajanje znakov in težav (varic, oteklin, bolečin, krčev, težkih, utrujenih ali nemirnih nog, bolezni perifernega žilja, venske tromboze ali tromboflebitisa), poškodbe, presnovne in sistemske bolezni, splošno zdravstveno stanje, znane alergije, zdravila, ki jih bolnik redno ali občasno uživa, uporabo hormonske kontracepcije ali hormonskega nadomestnega zdravljenja, pri ženskah tudi število porodov ter socialno anamnezo (poklic, način življenja) *(3)*.

Usmerjen klinični pregled

Z usmerjenim kliničnim pregledom ugotavljamo prisotnost varic, *coronae phlebectacticae*, barvo kože, prisotnost otekline, kliničnih znakov okužbe, razjed in okolnih kožnih sprememb (povečana pigmentacija, lipodermatoskleroza in bela atrofija), tipljivost stopalnih pulzov, kapilarno polnitev, ocenimo temperaturo kože in obliko stopalnih lokov *(3)*.

Neinvazivne diagnostične metode

Neinvazivne diagnostične metode so namenjene objektivni potrditvi diagnoze in meritvam hemodinamike.

Tabela 1. *Klinični razredi razvrstitve po CEAP-klasifikaciji. CEAP – angl. Clinical Severity, Etiology or Cause, Anatomy, Pathophysiology.*

Stadij	Znaki
0	ni vidnih ali tipnih znakov venske bolezni
1	teleangiektazije ali retikularne vene
2	krčne žile (varice)
3	oteklina
4	kožne spremembe (hiperpigmentacije, dermatitis, lipodermatoskleroza)
5	kožne spremembe, opisane pri razredu 4, in zaceljena venska razjeda
6	zgoraj omenjene kožne spremembe in aktivna venska razjeda

Uporabljamo predvsem tri metode:

- meritve obratnega toka z ročnim doplerskim merilcem pretoka,
- ultrazvočni pregled ven in
- vensko pletizmografijo.

Po opravljeni klinični preiskavi je presejalna metoda za ugotavljanje KVP ročni doplerski detektor pretoka. Ultrazvočni pregled ven uporabljamo kot osnovno neinvazivno metodo za opredelitev bolezni ven na spodnjih udih *(4)*. Rentgensko kontrastno venografijo, magnetnoresonančno venografijo ali venografijo z računalniško tomografijo je treba izvesti le pri majhnem številu bolnikov, ki imajo anatomske venske anomalije, in pri tistih bolnikih, pri katerih načrtujemo kirurški poseg na globokem venskem sistemu *(2–4)*.

Ker vse težave v nogah niso vedno povezane s kroničnim venskim popuščanjem, je treba v diferencialni diagnozi upoštevati tudi periferno arterijsko žilno bolezen, nevrološke in ortopedske vzroke bolečin in krčev, zlasti pri CEAP-stadijih od 1 do 3.

KONZERVATIVNO ZDRAVLJENJE

Zdravljenje z zunanjo kompresijo

Za 80 % bolnikov s kroničnimi boleznimi venske cirkulacije je to zdravljenje osnovno, tudi za bolnike, pri katerih je indicirano kirurško zdravljenje. Zunanja kompresija pomeni izvajanje tlaka na okončino z nerazteznimi ali raztežnimi materiali, je osnova neoperativnega zdravljenja KVP in podporni ukrep pri vseh ostalih vrstah zdravljenja. Tretjino bolnikov se lahko uspešno zdravi samo s kompresijo, pri bolnikih s pridruženo periferno arterijsko boleznijo pa le, če je tlak v gležnju nad 80 mmHg. Različne vrste kompresijskih materialov imajo različne lastnosti in različne vplive na KVP in arterijsko prekrvitev *(5)*. Kompresijsko zdravljenje KVP lahko izvajamo tudi s kompresijskimi medicinskimi nogavicami, ki sodijo med raztegljive materiale in jih je treba ponoči sezuti. Običajne preventivne kompresijske nogavice izvajajo tlak 18 mmHg na gležnju in 8 mmHg na stegnu. Priporočila o kompresijskem zdravljenju KVP pri različnih kliničnih stopnjah po razvrstitvi CEAP so objavljenja v Smernicah za odkrivanje in zdravljenje kroničnega venskega popuščanja *(5)*.

Sklerozacijsko zdravljenje

Vbrizganje sklerozacijskih sredstev v varikozne vene povzroči žilni spazem, nato vnetno reakcijo, ki žilno steno spremeni v trdo brazgotino, ki naj zapolni svetlino varikozne vene in povzroči vezivno preoblikovanje nefunkcionalne varikozne vene. Sklerozacijsko zdravljenje dopolnjujemo z zunanjo kompresijo.

Za sklerozacijsko zdravljenje se praviloma odločamo le pri izbranih indikacijah, kot so teleangiektazije, varice premera 1–3 mm, zaostale varice po operativni terapiji, ponovne varice po kirurgiji, če izvirajo iz perforantne vene (< 4 mm), varice zaradi venskih malformacij, krvavitve zaradi počene varice, prebodna vena, manjša od 4 mm, in varice v okolici venske razjede.

Absolutne kontraindikacije so alergije na sklerozacijsko sredstvo, globoka venska tromboza in akutni tromboflebitis, antikoagulacijsko zdravljenje, protrombotični sindrom, hude motnje arterijske prekrvitve, akutna

febrilna stanja, nepomičnost in hude sistemske bolezni. Relativne kontraindikacije so nosečnost, uporaba peroralnih kontraceptivov, sladkorna bolezen, slabo sodelovanje bolnika in visoka starost *(5)*.

Zdravljenje z venoaktivnimi zdravili

Flavonoidi, zlasti diosmin, sodijo med redka zdravila s klinično dokazano učinkovitostjo v zdravljenju kronične venske insuficience, ker zmanjšajo vnetje v mikrocirkulaciji, prepustnost kapilar, izboljšajo tonus ven in posledično pospešujejo vensko in limfno drenažo. V Sloveniji strokovnjaki priporočajo jemanje mikroniziranega diosmina pri vseh stopnjah KVP le v kombinaciji s kompresijskim zdravljenjem ali z drugimi načini zdravljenja, razen če za druge načine zdravljenja obstajajo zadržki, npr. pri mešanih arteriovenskih razjedah, kjer je kompresija kontraindicirana *(5)*.

Zdravljenje tromboflebitisa

Tromboflebitis predstavlja sterilno vnetje povrhnje vene, v kateri nastane tromb, in vnetje okolice vene, ki se kaže kot značilna trakasta rdečina kože v poteku povrhnje vene. Če ostane omejen na povrhnje vene, ne povzroča pljučne embolije, vendar se lahko razširi v globoke vene skozi prebodne vene, zlasti skozi safenofemoralno ustje.

Pri zdravljenju izoliranega tromboflebitisa spodnje okončine je temeljno zdravljenje kompresijsko, bolnikom priporočamo tudi gibanje, simptomatsko pa jim lahko predpišemo nesteroidna protivnetna zdravila, če se ne odločimo za sočasno antikoagulacijsko zdravljenje.

Poleg kompresijskega predpisujemo tudi trimesečno antikoagulacijsko zdravljenje, kadar se obsežen tromboflebitis, ki je daljši od 10 cm, približa safenofemoralnemu ustju na manj kot 10 cm in če za antikoagulacijsko zdravljenje ni zadržkov *(5)*.

Zdravljenje venske razjede

Med kroničnimi razjedami na goleni, ki se ne zacelijo vsaj štiri tedne, je 60–80 % venskih razjed, 10–30 % razjed zaradi napredovale periferne arterijske bolezni (PAB) in 10–20 % »mešanih« razjed zaradi sočasnega KVP in PAB *(8)*.

Bolnikom z domnevno vensko razjedo goleni svetujemo ultrazvočno preiskavo, potrebna pa je tudi ocena arterijske prekrvitve uda z doplersko meritvijo arterijskega tlaka v gležnju in izračunom gleženjskega indeksa. Bolnike z vensko razjedo praviloma zdravimo ambulantno, lokalno oskrbimo razjede in priporočimo kompresijsko zdravljenje, ki naj mu predhodi umivanje razjede pod mlačno, pitno tekočo vodo. Okolico razjede ob znakih vnetja mažemo z razredčenimi kortikosteroidnimi mazili, zdravo pa z nevtralnimi mazili. Razjedo prekrivamo z oblogo, ki se ne sme lepiti na razjedo in njeno okolico in mora biti neboleča in cenovno dostopna za bolnika, a nimamo zanesljivih dokazov, da bi določena vrsta obloge pomembno pospeševala celjenje *(5)*. Pri zdravljenju venske razjede so koristna venoaktivna zdravila, zlasti mikronizirani diosmin *(8)*.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Kirurško zdravljenje krčnih žil spodnjih okončin poznamo že 100 let. Cilj te vrste zdravljenja je odstraniti obratni tok v deblu vene safene magne, prekiniti obratni tok v insuficientnih prebodnih venah in odstraniti vse vidne varice *(3–5)*.

Indikacije za operacijsko zdravljenje KVP so zunanji videz, bolečine, težke noge, hitra utrujenost spodnjih okončin, ponavljajoči se povrhnji tromboflebitisi, krvavitev iz počenih varic, hiperpigmentacije v okolici gležnja, lipodermatoskleroza, bela atrofija kože in venska razjeda.

Klasično kirurško zdravljenje KVP obsega odstranitev vene safene magne od dimelj do gležnja z dodatnimi flebektomijami, segmentno odstranitev vene safene z dodatnimi flebektomijami, podvezo vene safene in dodatne sklerozacije ali flebektomije ali zgolj flebektomije.

Novi kirurški tehniki na ravni vene safene magne sta metodi, od katerih je ena usmerjena v ohranitev vene safene magne za kasnejšo uporabo in druga v zmanjšano invazivnost posega (zunanja valvuloplastika z manšeto v predelu končnega dela vene safene magne, zapora vene safene magne z lasersko ali radijsko-frekvenčno energijo).

Endoskopsko subfascialno zdravljenje prebodnih ven priporočajo pri bolnikih v stadijih C2–C6 po razvrstitvi CEAP, ki imajo z ultrazvokom ugotovljeno insuficienco prevodnih ven.

Kirurško zdravljenje globokega venskega sistema, ki obsega notranjo valvuloplastiko, zunanjo valvuloplastiko in venske transpozicije ali presadke, je rezervirano za posebej izbrane bolnike in kirurge s posebnim znanjem v dobro opremljenih medicinskih centrih.

VLOGA DRUŽINSKEGA ZDRAVNIKA

Ambulanto družinskega zdravnika obiščejo, za razliko od ostalih specialistov, bolniki tudi tedaj, ko še ne zbolijo ali vsaj ne vedo, da jih ogroža splet dejavnikov tveganja *(9)*. Zato je vloga družinske medicine in ostalih strokovnjakov zdravstvenega tima družinske medicine v obvladovanju KVP izjemno pomembna in ključna na naslednjih področjih:

- sistematično ugotavljanje prisotnosti KVP,
- ocena stadija KVP,
- diagnostika,
- ocena vpliva KVP na kakovost življenja bolnika (vprašalnik CIVIQ),
- zdravljenje v ambulanti ali napotitev na sekundarno raven in
- dolgoročno vodenje in kontrole.

Zdravstvena vzgoja je pomemben sestavni del oskrbe bolnikov s KVP, cilj je bolnika usposobiti za dejavno sodelovanje pri zdravljenju svoje bolezni in s tem izboljšati prognozo, zmanjšati tveganje za akutne in kronične zaplete ter povečati kakovost življenja s kronično boleznijo. Zdravstvena vzgoja naj bo dostopna vsem bolnikom, obsega pa naj motivacijo za zdrav način življenja, predvsem za redno telesno dejavnost in normalno telesno težo ter življenje brez cigarete.

ZAKLJUČEK

Slovenske smernice za zdravstveno oskrbo bolnikov s KVP so stare dobrih sedem let *(5)*. Da bi se lahko smernice ustrezno uveljavile pri delu družinskih zdravnikov, je treba zagotoviti ustrezno in kontinuirano izobraževanje družinskih zdravnikov s področja KVP ter takšno obliko smernic, ki bo kratka, pregledna in uporabna v vsakem trenutku ter ustrezno posodobljena *(9)*.

Zdravniki družinske medicine morajo imeti možnosti slediti uveljavljenim kliničnim potem ter možnost konzultacije z zdravniki drugih specialnosti. Za izboljšanje kakovosti oskrbe bolnikov je nujna ustrezna, uporabniku (ne Zavodu za zdravstveno zavarovanje Slovenije) prijazna informacijska podpora ter okrepitev timov v ambulanti družinske medicine. Zgled so nam referenčne ambulante.

LITERATURA

1. Weiss R, James WD. Venous Insufficiency [internet]. Medscape; c1994–2013 [citirano 2013 Jan 28]. Dosegljivo na: http://emedicine.medscape.com/article/1085412-overview
2. Mlačak B, Ivka B, Gazvoda T, et al. Doplerska ultrazvočna preiskava in fotopletizmografija pri diagnostiki kroničnega venskega popuščanja. Zdrav Vestn. 2008; 77: 371–5.
3. Sándor T. Pathomechanism of chronic venous insufficiency and leg ulcer. Acta Physiol Hung. 2004; 91 (2): 131–45.
4. Mlačak B. Klinično pomembne varice v populaciji občine Metlika. Zdrav Vestn. 1988; 7: 163–5.
5. Šikovec A, Planinšek Ručigaj T, Košiček M, et al. Smernice za odkrivanje in zdravljenje kroničnega venskega popuščanja. Zdrav Vestn. 2005; 74: 193–202.
6. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. Circulation. 2005; 111 (18): 2398–409.
7. American Venous Forum. Promoting venous and lymphatic health [internet]. American Venous forum; c2013 [citirano 2013 Jan 18]. Dosegljivo na: http://www.veinforum.org/Medical-and-Allied-Health-Professionals/AVF-Initiatives/Screening.aspx
8. Weller C, Evans S. Venous leg ulcer management in general practice. Practice nurses and evidence based guidelines. Aust Fam Physician. 2012; 41 (5): 331–7.
9. Govc Eržen J, Bulc M. Bolnik s sladkorno boleznijo v družinski medicini: realnost in prihodnost. Med Razgl. 2010; 49 (1): 97–102.

Katja Perdan - Pirkmajer[1], Matija Tomšič[2]

Ali lahko upočasnimo napredovanje osteoartroze in zmanjšamo bolečino?

Can We Influence Osteoarthritis Progression and Reduce Pain?

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: osteoartroza, zdravljenje bolečine, zdravila

Osteoartroza je kronična bolezen sklepov, ki sodi med najpogostejše vzroke bolečine, zmanjšane funkcije in zmanjšane kvalitete življenja. Bistvenega pomena pri razvoju in napredovanju osteoartroze je degeneracija sklepnega hrustanca in subhondralne kostnine. V začetnih stopnjah bolezen poskušamo uravnavati s kombinacijo nefarmakoloških ukrepov, protibolečinskega in protivnetnega zdravljenja, vendar nobeden izmed teh ukrepov ne ustavi napredovanja bolezni. V končnem stadiju je edina rešitev zamenjava sklepa. V prispevku obravnavamo različne nefarmakološke in farmakološke pristope k zdravljenju osteoartroze, vključno z učinkovinami, ki morda napovedujejo obdobje zdravil, ki posegajo v strukturno napredovanje osteoartroze in bi sčasoma lahko zapolnila vrzel med obravnavo začetnih in končnih stopenj osteoartroze.

ABSTRACT

KEY WORDS: osteoarthritis, pain management, medications

Osteoarthritis is a chronic condition involving the degeneration of joint cartilage. It is the most common disabling joint disease worldwide, associated with pain, substantial disability, and a reduced quality of life. In the early stages of disease, general practitioners and rheumatologists may be able to help with non-pharmacological therapy combined with pain medication and anti-inflammatory drugs, but these will not stop the degenerative process. In the later stages, orthopaedic interventions are effective for some time, while joint replacement is the final solution. In the article, we discuss different non-pharmacological as well as pharmacological treatment approaches, including recent reports on the first successful disease-modifying treatment attempts.

[1] Asist. Katja Perdan - Pirkmajer, dr. med., Klinični oddelek za revmatologijo, Bolnica dr. Petra Držaja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova cesta 62, 1000 Ljubljana

[2] Prof. dr. Matija Tomšič, dr. med., Klinični oddelek za revmatologijo, Bolnica dr. Petra Držaja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova cesta 62, 1000 Ljubljana; matija.tomsic@revmatic.si

UVOD

Osteoartroza je sklepna bolezen z minimalnimi znaki vnetja in najpogostejša oblika prizadetosti sklepov. Za klinični sindrom osteoartroze so značilni sklepna bolečina, omejena funkcija in zmanjšana kakovost življenja. Bistvenega pomena pri razvoju in napredovanju osteoartroze je degeneracija sklepnega hrustanca in subhondralne kosti, s spremljajočimi spremembami periartikularne kostnine, sinovije, vezi in mišic *(1)*.

V začetnih stopnjah bolezni lahko izbrani zdravnik osteoartrozo zdravi s kombinacijo nefarmakoloških ukrepov, protibolečinskega in protivnetnega zdravljenja, vendar nobeden izmed teh ukrepov ne ustavi napredovanja bolezni. V napredovali stopnji poskušamo bolnikom pomagati z različnimi ortopedskimi posegi in pogosto je v končnem stadiju edina rešitev zamenjava sklepa *(2)*. Med začetnimi in končnimi stopnjami osteoartroze tako zeva ogromna vrzel, ki bi jo lahko zapolnili le z ukrepi, ki bi spremenili potek bolezni ali vsaj temeljito upočasnili napredovanje bolezenskega procesa *(3)*. Kljub neverjetnemu napredku pri zdravljenju številnih bolezni smo pri obravnavi osteoartroze še vedno omejeni predvsem na lajšanje bolečine. Obravnava bolečine in posledične motnje funkcije in kakovosti življenja pri osteoartrozi predstavlja enega največjih izzivov s pogosto nezadovoljivimi rezultati. Zaradi omejitve v učinkovitosti zdravljenja s čistimi analgetiki, kot je paracetamol, in protivnetnimi nesteroidnimi antirevmatiki (NSAR) bi tako potrebovali predvsem učinkovine, ki bi ob dolgoročnem izboljšanju simptomov upočasnile bolezenski proces in s tem napredovanje osteoartroze *(4)*. K sreči so nedavna spoznanja nakazala možnost, da se morda začenja obdobje farmakoloških pristopov, ko bomo lahko klinično posegli tudi na področje spreminjanja poteka osteoartroze.

NEFARMAKOLOŠKI UKREPI

Nefarmakološko zdravljenje je primarni pristop k obravnavi osteoartroze, ki pa je žal pogosto zapostavljen, čeprav dokazano pomembno prispeva k dolgoročnemu uspehu *(5)*. Tako Ameriško združenje za revmatologijo (angl. *American College for Rheumatology*, ACR) kot tudi Evropska liga za boj proti revmatizmu (angl. *European League Against Rheumatism*, EULAR) pri obravnavi osteoartroze močno priporočata različne oblike poučevanja bolnikov, družbene pomoči, zdravega načina življenja (aerobna vaja, zmanjšanje telesne teže), fizikalne in delovne terapije *(6–8)*. Učinkovitost nefarmakološkega pristopa je pogosto celo večja od farmakološkega zdravljenja, vendar zahteva večjo vztrajnost in vložek energije, zato pogosto ostane v ozadju *(5)*. Vsekakor se je treba zavedati, da nefarmakološki ukrepi predstavljajo osnovo zdravljenja osteoartroze, ki jo lahko nadgradimo z različnimi zdravili.

FARMAKOLOŠKI UKREPI

Zaradi pomanjkanja prostora sva se omejila samo na zdravljenje osteoartroze s paracetamolom, NSAR in glukozaminom. Slednjega omenjamo predvsem zaradi nadvse agresivnega trženja, pa tudi, ker je nekaj časa veljalo, da je glukozaminijev sulfat prvo zdravilo z vplivom na potek osteoartroze. Navedli smo tudi nekatera nova/stara zdravila, od katerih stroncijev ranelat obeta, da bo morda postal zdravilo z vplivom na potek osteoartroze.

Paracetamol

Paracetamol je v tako v ameriških kot v evropskih smernicah zdravljenja osteoartroze prvo zdravilo izbire za zdravljenje blage do srednje močne bolečine pri osteoartrozi kolena in kolka *(6)*. Analgetični učinek doseže predvsem z inhibicijo sinteze prostaglandinov v osrednjem živčevju, vendar pa natančen mehanizem delovanja paracetamola še vedno ni dognan *(9)*. Študije, ki so preučevale učinkovitost obravnave bolečine pri osteoartrozi, so dosledno pokazale manjšo učinkovitost paracetamola v primerjavi z NSAR, toda ob manj neželenih učinkih *(10)*. Čeprav sodi med najbolj varna zdravila pri obravnavi osteoartroze, pa je zaradi hepatotoksičnosti vendarle potrebna previdnost. Preveliko odmerjanje paracetamola lahko namreč povzroči akutno jetrno odpoved. Poleg tega lahko paracetamol že v priporočenih terapevtskih odmerkih (do 4 g dnevno) povzroči povišanje jetrnih encimov *(11)*. To še posebej velja za podhranjene bolnike in alkoholike. Previdnost pa je potrebna tudi pri soča-

snem jemanju zdravil, ki so induktorji jetrnih encimov (kot na primer rifampicin, karbamazepin, barbiturati) *(12)*. Problematično je tudi, da postane s staranjem farmakokinetika paracetamola precej nepredvidljiva *(13)*. Glede na najnovejša priporočila tako pri starejših bolnikih z osteoartrozo sicer ni potrebno rutinsko zniževanje priporočenega odmerka, vendar pa se pri bolnikih z zgoraj omenjenimi dejavniki tveganja odmerkom nad 3 g paracetamola dnevno raje izognemo *(12)*.

Nesteroidni antirevmatiki

Klasični (neselektivni) NSAR in selektivni NSAR so pri zdravljenju osteoartroze zdravilo izbora, kadar gre za prizadetost rok ali za s paracetamolom neobvladljivo bolečino osteoartroze kolen in kolka *(6)*. Njihova skupna značilnost je protivnetno, protibolečinsko in protivročinsko delovanje, ki jih dosežejo z inhibicijo cikloksigenaze 2 (angl. *cyclooxygenase*, COX), medtem ko povzročijo neželene učinke z zaviranjem COX 1 *(14)*. Zaradi neželenih učinkov na prebavila, srčno-žilni sistem in ledvice pa je pri njihovi uporabi vedno potrebna previdnost. Zato je pomembno, da se za uporabo NSAR odločamo za vsakega posameznika individualno in ocenimo razmerje med koristnostjo uporabe in morebitnimi neželenimi učinki. Algoritem odločanja o izbiri najprimernejšega NSAR z zaviralcem protonske črpalke ali brez presega obseg članka. Uporabo NSAR pri bolnikih, starejših od 75 let, običajno odsvetujemo in namesto njih, v kolikor s paracetamolom ne moremo obvladati bolečine, raje priporočamo kombinacije s tramadolom. Zanimivo pa je, da je primerjava tveganja zaradi neželenih učinkov pri uporabi klasičnih NSAR, koksibov ali pa opioidnih analgetikov pri starejših od 75 let pokazala bistveno višjo celokupno umrljivost pri uporabi opioidov *(15)*. Le-ta je bila predvsem posledica poškodb, zlomov in padcev ob uporabi opioidov.

Zdravila, ki bi lahko vplivala na napredovanje osteoartroze

Glukozamin

Primer snovi, pri kateri je sprva kazalo, da bo odprla nove poti zdravljenja osteoartroze, je glukozamin. Acetilirana oblika glukozamina je naravna sestavina glikozaminoglikanov v sklepnem hrustancu, medvretenčnih ploščicah in sinovialni tekočini. Številne *in vitro* študije so prikazale anabolne in protivnetne učinke glukozamina. Na podganjih in človeških hondrocitih so npr. prikazali, da glukozamin deluje kot antagonist učinkov interlevkina 1ß, pri čemer naj bi deloval protivnetno tudi z zaviranjem inducibilne sintetaze dušikovega oksida (iNOS) in COX 2 *(16, 17)*. Anabolne učinke na človeških hondrocitih in sinovicitih naj bi imel preko indukcije sinteze hialuronske kisline *(18)*. Kasneje so *in vitro* študijam očitali predvsem uporabo izjemno visokih koncentracij glukozamin sulfata ali pa glukozamin hidroklorida, ki jih glede na biološko uporabnost glukozamina po zaužitju v plazmi nikoli ne dosežemo *(19)*. Kljub tem očitkom so tudi na različnih živalskih modelih *in vivo* lahko prikazali možen zaščiten učinek glukozamina *(19)*. Žal pa so rezultati kliničnih študij nekonsistentni. Nekaj manjših zgodnjih študij je govorilo o učinkovitosti glukozamina, predvsem pri osteoartrozi kolen, kasneje izvedene večje študije pa tega niso potrdile. Cohranova analiza 20 študij z 2.750 bolniki z osteoartrozo ni mogla potrdili pomembne prednosti glukozamina v primerjavi s placebom pri zdravljenju bolečine *(20)*. Kasnejši pregled študij v Združenih državah Amerike je prikazal heterogene rezultate glede na različne preparate, ki so jih uporabljali (morebitni učinek je bil opazen le pri preparatih z glukozamin sulfatom), in možen vpliv proizvajalcev na izsledke študij *(21)*. Tudi ugodnega učinka na sklepne in obsklepne strukture niso mogli zanesljivo potrditi. Zaradi vprašljivosti glede njegove učinkovitosti ga tako ta hip niti ACR niti NICE (angl. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) v novejših smernicah zdravljenja osteoartroze ne priporočata *(5, 6)*. Dopuščajo sicer možnost blagega protibolečinskega delovanja glukozamin sulfata pri osteoartrozi kolen, vendar pa svetujejo prenehanje jemanja, če ne opazimo učinka v treh mesecih.

Statini

Clockaerts in sodelavci so nedavno poročali o počasnejšem rentgenskem napredovanju osteoartroze kolen pri bolnikih, ki so uporabljali statine *(22)*. Vendar pa Riddle in sode-

lavci kasneje niso uspeli potrditi vpliva statinov na zmanjšanje bolečine, izboljšanje funkcije ali rentgensko napredovanje osteoartroze kolen *(23)*. Statini zato zaenkrat ne sodijo med zdravila, ki bi jih uporabljali tudi za zdravljenje osteoartroze.

Inhibitorji inducibilne sintaze dušikovega oksida

Vedno več dokazov kaže, da pospešeno nastajanje vnetnega mediatorja dušikovega oksida pomembno prispeva k napredovanju osteoartroze. K prekomernemu nastajanju NO prispeva predvsem iNOS, ki so jo med drugim našli v sinovicitih, hondrocitih in hondroosteofitih bolnikov z osteoartrozo *(24, 25)*. Vendar pa v dveletni, multinacionalni, s placebom kontrolirani študiji s 1.048 bolniki z osteoartrozo kolen niso prikazali vpliva iNOS-inhibitorja cindunistata na napredovanje osteoartroze *(26)*.

Stroncijev ranelat

Nobeno izmed do sedaj obravnavanih zdravil ni zadostilo pogojem za registracijo v skupini zdravil z vplivom na potek osteoartroze (angl. *disease-modifying osteoarthritis drug*, DMOAD). Nedavno objavljena študija o učinkih stroncijevega ranelata pa morda nakazuje, da se je na tem področju odprlo novo okno. Stroncijev ranelat je sicer registriran za zdravljenje pomenopavzalne osteoporoze, pri čemer ima tako učinek na zmanjšanje resorpcije kot tudi na povečano nastajanje kostnine *(27)*. *In vitro* pridobljeni podatki nakazujejo, da učinkovina vpliva na nastajanje hrustančnega matriksa preko stimulacije anabolizma hondrocitov, ne da bi pri tem vplivala na katabolne poti *(28)*. Rezultati študije na psih nakazujejo, da upočasni napredovanje osteoartroze z inhibicijo ključnih proteaz v hrustancu in interlevkina-1ß v sinoviji *(29)*. Pri pomenopavzalnih ženskah pa med drugim spodbuja nastajanje inzulinu podobnega rastnega dejavnika (angl. *insulin-like growth factor 1*, IGF-1), ki je znan stimulans nastajanja hrustančnega matriksa *(30)*. Na preučevanje vpliva stroncijevega ranelata na potek osteoartroze so se usmerile tudi *post hoc* analize študij osteoporoze, kjer so naknadno ugotovili upočasnjeno napredovanje osteoartroze hrbtenice po treh letih uporabe stroncijevega ranelata *(31)*.

Konec leta 2012 so tako izšli prvi izsledki velike dvojno slepe, randomizirane, s placebom kontrolirane študije učinkovitosti in varnosti stroncijevega ranelata pri zdravljenju osteoartroze kolen *(32)*. V tej skoraj petletni študiji, za katero menijo, da je primer dobro zasnovane študije s primernim zbiranjem in analizo podatkov, so prikazali, da je stroncijev ranelat (1 ali 2 g dnevno) pomembno upočasnil rentgensko napredovanje zožitve sklepne špranje kolen *(2)*. Pri tem je bil bolj učinkovit nižji odmerek zdravila. Poleg tega so prikazali tudi protibolečinsko delovanje, pri čemer je bil vpliv 2 g stroncijevega ranelata dnevno po treh letih uporabe značilno večji v primerjavi s placebom *(32)*. Možno je, da je agresivnejša uporaba sklepa zaradi olajšanja bolečine pri bolnikih, ki so jemali višje odmerke zdravila, vodila v manjši učinek na napredovanje osteoartroze, kar bi razložilo manjši strukturni učinek večjega odmerka *(2)*.

Odkritje stroncijevega ranelata kot zdravila, ki bi lahko upočasnilo napredovanje osteoartroze, je vsekakor izredno pomemben mejnik, vendar pa bodo za potrditev potrebne nadaljnje študije. V kolikor bi učinek dejansko potrdili, so odprta tudi nova vprašanja, kot na primer, kateri bolniki se bodo ugodno odzvali na tovrstno zdravljenje in pri kateri stopnji bolezni bi bilo zdravilo najbolj učinkovito *(2)*. Jasno je namreč, da se različne skupine bolnikov z osteoartrozo različno odzovejo na specifična zdravljenja. Poleg tega je pomembno tudi tehtanje med zdravljenjem z učinkovino, ki zahteva dolgotrajno uporabo, in znanimi neželenimi učinki, kot je na primer protrombogeno delovanje. Iskanje zdravil za premostitev vrzeli med začetnimi stopnjami zdravljenja osteoartroze in zamenjavo sklepa se je tako šele dobro začelo.

LITERATURA

1. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. Lancet. 2011; 377: 2115–26.
2. Lafeber FP, van Laar JM. Strontium ranelate: ready for clinical use as disease-modifying osteoarthritis drug? Ann Rheum Dis. 2013; 72 (2): 157–61.
3. Mastbergen SC, Saris DBF, Lafeber FPJG. Functional tissue repair in our joints; is it here, near or never happening. Nature Rev Rheum. V tisku 2012.
4. Conaghan PG. Osteoarthritis in 2012: Parallel evolution of OA phenotypes and therapies. Nat Rev Rheumatol. 2013; 9 (2): 68–70.
5. NICE. Osteoarthritis: The care and management of osteoarthritis in adults [internet]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2008 [citirano 2013 Feb 2]. Dosegljivo na: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG59NICEguideline.pdf
6. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012; 64 (4): 465–74.
7. Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2004; 64: 669–81.
8. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2006; 65: 1312–24.
9. Smith HS. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. Pain Physician. 2009; 12: 269–280.
10. Pincus T, Koch G, Lei H, et al. Patient preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2004; 63: 931–9.
11. Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: A randomized controlled trial. JAMA. 2006; 296: 87–93.
12. O'Neil CK, Hanlon JT, Marcum ZA. Adverse effects of analgesics commonly used by older adults with osteoarthritis: focus on non-opioid and opioid analgesics. Am J Geriatr Pharmacother. 2012; 10 (6): 331–42.
13. Mitchell SJ, Hilmer SN, Murnion BP, et al. Hepatotoxicity of therapeutic short-course paracetamol in hospital inpatients: impact of ageing and frailty. J Clin Pharm Ther. 2011; 36: 327–35.
14. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. FASEB J. 2004; 18: 790–804.
15. Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, et al. The comparative safety of opioids for nonmalignant pain in older adults. Arch Intern Med. 2010; 170 (22): 1979–86.
16. Gouze JN, Gouze E, Popp MP, et al. Exogenous glucosamine globally protects chondrocytes from the arthritogenic effects of IL-1beta. Arthritis Res Ther, 2006, 8: R173.
17. Gouze JN, Bianchi A, Becuwe P, et al. Glucosamine modulates IL-1-induced activation of rat chondrocytes at a receptor level, and by inhibiting the NF-kappa B pathway. FEBS Lett. 2002; 510: 166–70.
18. Uitterlinden EJ, Koevoet JL, Verkoelen CF, et al. Glucosamine increases hyaluronic acid production in human osteoarthritic synovium explants. BMC Musculoskelet Disord. 2008; 9: 120.
19. Henrotin Y, Mobasheriand A, Marty M. Is there any scientific evidence for the use of glucosamine in the management of human osteoarthritis? Arthritis Res Ther. 2012; 14: 201.
20. Towheed T, Maxwell L, Anastassiades TP, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. 2009 Oct 7 [citirano 2013 Feb 2]. In: The Cochrane Database of Systematic Reviews [internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Ltd; c1999–2013. 756K. Dosegljivo na: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002946.pub2/abstract. Številka vpisa: CD002946.
21. Vlad S, LaValley MP, McAlindon TE, et al. Glucosamine for pain in osteoarthritis: why do trial results differ? Arthritis & Rheum. 2007; 56: 2267–77.
22. Clockaerts S, Van Osch GJ, Bastiaansen-Jenniskens YM, et al. Statin use is associated with reduced incidence and progression of knee osteoarthritis in the Rotterdam study. Ann Rheum Dis. 2012; 71: 642–7.
23. Riddle DL, Moxley G, Dumenci L. Associations between statin use and changes in pain, function and structural progression: a longitudinal study of persons with knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2013; 72 (2): 196–203.
24. Abramson SB, Attur M, Amin AR, et al. Nitric oxide and inflammatory mediators in the perpetuation of osteoarthritis. Curr Rheumatol Rep. 2001; 3: 535–41.
25. Nishida K, Doi T, Matsuo M, et al. Involvement of nitric oxide in chondrocyte cell death in chondro-osteophyte formation. Osteoarthritis Cartilage. 2001; 9 (3): 232–7.

26. Hellio le Graverand MP, Clemmer RS, Redifer P, et al. A 2-year randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of oral selective iNOS inhibitor, cindunistat (SD-6010), in patients with symptomatic osteoarthritis of the knee. Ann Rheum Dis. 2013; 72 (2): 187–95.
27. Marie PJ. Strontium ranelate: new insights into its dual mode of action. Bone. 2007; 40: S5–8.
28. Henrotin J-Y, LaBasse A, Zheng SX, et al. Strontium ranelate increases cartilage matrix ormation. J Bone Miner Res. 2001; 16: 299–308.
29. Pelletier JP, Kapoor M, Fahmi H, et al. Strontium ranelate reduces the progression of experimental dog osteoarthritis by inhibiting the expression of key proteases in cartilage and of interleukin-1β in the synovium. Ann Rheum Dis. 2013; 72: 250–7.
30. Gulhan I, Bilgili S, Gunaydin R, et al. The effect of strontium ranelate on serum insulin like growth actor-1 and leptin levels in osteoporotic post-menopausal women: a prospective study. Arch Gynecol Obstet. 2008; 278: 437–41.
31. Bruyere O, Delferriere D, Roux C, et al. Effects of strontium ranelate on spinal osteoarthritis progression. Ann Rheum Dis. 2008; 67: 335–9.
32. Reginster JY, Badurski J, Bellamy N, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis. 2013; 72 (2): 179–86.

Tonka Poplas Susič[1], Katerina Bubnič Sotošek[2]

Nasilni bolnik v ambulanti zdravnika družinske medicine

Violent Patients in Family Practice

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nasilje, zdravstveni delavci, komunikacija

Med vsemi profili poklicev se nasilje nad zdravstvenimi delavci izvaja najpogosteje. Izvajajo ga predvsem bolniki in njihovi svojci, ki imajo določene posebne lastnosti: imajo duševne motnje, težave z zasvojenostjo/odvisnostjo ali so bolj s socialnih robov družbe. Najpogosteje prizadeti kader so medicinske sestre, saj imajo navadno tudi prvi stik z bolniki. Oblike nasilja so različne, značilnosti vseh pa so, da je s strani policije težko ukrepati, dokler ne pride do kaznivih dejanj. Nasilneža lahko civilno toži oseba, ki je bila ogrožena. Nasilje je možno zmanjšati s profesionalnim odnosom do bolnikov in z večjimi komunikacijskimi veščinami ter ustreznimi sistemskimi ukrepi.

ABSTRACT

KEY WORDS: violence, health care workers, communication

Violence and aggression towards healthcare workers is the most frequent one. The perpetrators of the violence are patients and those accompanying them. They usually display specific characteristics: mental health problems, drug and alcohol dependence and low social status. Nurses are the most frequently attacked workers, probably because they are at the front door. It is difficult for the police to take action if there is no criminal offence. To prevent violence and improve management strategies, training which focuses on communication skills and is specific to the professional context needs to be designed and implemented. A strong organizational commitment is imperative to reduce violence.

[1] Doc. dr. Tonka Poplas Susič, dr. med., Zdravstveni dom Ljubljana, Metelkova ulica 9, 1000 Ljubljana; Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana; tonka.poplas-susic@mf.uni-lj.si

[2] Katerina Bubnič Sotošek, dr. med., Zdravstveni dom Ljubljana, Metelkova ulica 9, 1000 Ljubljana

UVOD

Nasilje na delovnem mestu je splošno znan pojem po celem svetu *(1)*. Opredeljeno je kot pojav, ko je oseba v zvezi s svojim delom zlorabljena, ogrožena ali napadena, vključno ko prihaja ali odhaja z delovnega mesta, in kadar je posredno ali neposredno ogroženo njeno dobro počutje, zdravje ali varnost *(2, 3)*. Tudi za zdravstvene delavce je nasilje v zvezi z delom eno izmed stalno spremljajočih se dogajanj v službi, predvsem pa izraženo precej pogosteje kot pri drugih poklicnih skupinah.

NASILJE NAD ZDRAVSTVENIMI DELAVCI V SVETU

Glede na raziskave po svetu nasilje nad zdravstvenimi delavci izvajajo predvsem obiskovalci iz vrst bolnikov ali njihovih svojcev *(4, 5)*. Posebej jih označujejo nekatere naslednje lastnosti: odvisni so od alkohola in prepovedanih drog, imajo duševne bolezni, so socialno-ekonomsko prikrajšani, nasilje izvajajo ljudje, ko težko dostopajo do zdravstvenih storitev, oz. ko naletijo na dolge čakalne dobe. Zaradi tega zdravstveni delavci iščejo različne rešitve, da bi se izognili nasilju: nekateri zdravniki družinske medicine v Angliji so se začeli izogibati obravnavi bolnikov, odvisnih od drog, ali bolnikov iz zelo revnih socialno-ekonomskih območij, izrazili pa so tudi potrebo, da bi omejili dostop osebam z duševnimi motnjami *(6)*.

Med zaposlenimi zdravstvenimi delavci nasilje največkrat doživijo medicinske sestre, ki navadno predstavljajo tudi prvi stik z bolniki *(7, 8)*. Lau v svoji študiji opisuje, da je 60–90 % medicinskih sester v službi doživelo nasilje, ki so ga povzročili bolniki ali njihovi svojci oz. spremljevalci *(9)*.

NASILJE NAD ZDRAVSTVENIMI DELAVCI V SLOVENIJI

Zdravniška zbornica Slovenije je v svoji raziskavi, ki jo je izvajala pred nekaj leti, poskušala ugotoviti, kako je z nasiljem nad zdravniki v Sloveniji. Ugotovila je, da so tudi slovenski zdravniki v precejšnji meri izpostavljeni določenim vrstam nasilja. Kot oblika nasilja predvsem prednjačijo prepiri, nesramno ali nespoštljivo vedenje, žalitve, nadlegovanje, zastraševanje, ustrahovanje, pisne grožnje, žuganje s pestmi, spolno nadlegovanje z obscenim govorjenjem, metanje predmetov, udarci in brce. Vsebine, nad katerimi se obiskovalci najpogosteje pritožujejo, so nezadovoljstvo z zdravstvenim sistemom kot celoto, z obliko in obsegom pravic iz obveznega zdravstvenega zavarovanja ter s čakalnimi dobami *(10)*.

Glede motivov, ki sprožijo nasilje, prednjači želja pridobiti zdravila, ki ne pripadajo glede na predpise Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS), v preko 70 %. Na drugem mestu je izsiljevanje napotitev k specialistu ali na preiskavo s 50,7 %, na tretjem z 38 % doseči daljši bolniški dopust, na četrtem in petem mestu izzvati škandal in pridobiti lažna potrdila, oboje s po 15,5 %, sledi dokazovanje duševnega obolenja z 11,3 % in na zadnjem mestu je z 8,5 % pridobiti več medicinsko-tehničnih pripomočkov *(11)*.

Razlog za nasilje s strani bolnikov je verjetno tudi v tem, da so ljudje, ko prihajajo v ambulanto, izjemno občutljivi, saj imajo zdravstveni problem. Zdravje kot tako je pri vsakem posamezniku prioriteta, ki je visoko postavljena, zato jo želijo braniti in ščititi na vsak način. Poleg tega v Sloveniji v zadnjih letih mediji predstavljajo zdravstvene delavce in zdravstvo na splošno kot relativno neučinkovito v organizacijskem smislu, kot sistem, ki dopušča napake, in obenem stalno obveščajo javnost o visokih zaslužkih posameznih zdravnikov, ki pa jih natančneje ne razdelajo in obrazložijo. To dodatno vpliva na obiskovalce ambulant, da želijo z odločnejšim, nasilnejšim načinom doseči to, kar bi glede na poročila medijev težko dosegli drugače.

NASILJE NAD ZDRAVSTVENIMI DELAVCI IN ZAKONSKA OPREDELITEV

Nasilje oz. vse tisto, kar naj bi bilo s tega področja prepovedano izvajati na delovnem mestu, in tisto, kar bi moral delodajalec zagotoviti za neizvajanje nasilja, je opredeljeno v kar nekaj zakonih: Ustavi Republike Slovenije, Zakonu o delovnem razmerju, Zakonu o javnih uslužbencih, Zakonu o varnosti in zdravju pri delu, Zakonu o uresničevanju načela enakega obravnavanja, Kazenskem zakoniku, Zakonu o policiji, Resoluciji o nacionalnem

programu za enake možnosti žensk in moških, Pravilniku o načinu izdelave izjave o varnosti z oceno tveganja in verjetno še kje.

Vatovčeva v svojem prispevku na Zadravčevih dnevih natančneje opisuje možna ukrepanja ob nasilnih dejanjih v ambulanti: »Kadar nastaja sum nasilja, grožnja z nasiljem ali nasilen dogodek že poteka, o tem čim hitreje obvestimo policijo in se samozaščitno obnašamo. Policija mora v okviru predpisov ukreniti vse, kar je potrebno, da od skupnosti ali posameznika odvrne nevarnost ali prepreči ravnanja, ki ogrožajo varnost, red in mir. Če je utemeljen sum, da je oseba storila kaznivo dejanje ali prekršek z elementi nasilja ali je bila zalotena pri takem kaznivem dejanju ali prekršku in obstajajo razlogi za sum, da bo ogrozila življenje, osebno varnost ali svobodo osebe, smejo policisti odrediti prepoved približevanja določenemu kraju oziroma osebi« *(12)*.

Policija predvsem preiskuje kazniva dejanja ter išče storilce in dokaze v povezavi s konkretnim dogodkom, zato v normalnih varnostnih okoliščinah (tj. ko se ne pričakuje storitve kaznivega dejanja) policijskega varovanja ne moremo pričakovati. Zato naj zdravstveno osebje od policije v preventivnem smislu ne pričakuje več, kot izhaja iz njene pristojnosti *(12–14)*. V kolikor gre pri nasilnem dejanju za prekršek, oškodovanec prijavi prekršek policiji in lahko sproži civilno tožbo ter zahteva odškodnino neposredno od povzročitelja škode. Odškodnina oškodovancu pripada tudi glede na zavarovanje za poškodbo pri delu, za katero so obvezno zavarovani vsi delavci po pogodbi o zaposlitvi ali podjemni pogodbi. Delavec ima lahko odškodninski zahtevek do delodajalca zaradi materialne in še zlasti nematerialne škode, do katere pride zaradi nasilnega dogodka, ki bi ga bilo mogoče predvideti in preprečiti ali vsaj omiliti z ustreznimi ukrepi varstva pri delu *(12)*.

Kazensko pravo kot tako ni namenjeno zaščiti konkretne možne žrtve, temveč možne storilce odvrača od dejanj s tako imenovano splošno preventivo, to je z grožnjo, da bodo v primeru storitve kaznivega dejanja kaznovani. Tudi kazen v osnovi ni varstveni ukrep, ki bi storilcu fizično onemogočal ponovitev dejanja (zapor je kazen in ne varovalni ukrep!), temveč deluje predvsem psihološko v smislu posamične preventive, to je storilcu predstavlja svarilo, ki naj ga odvrne od ponovitev kaznivih dejanj v prihodnje. Konkretni kazenski postopki se začnejo šele, ko je dejanje storjeno ali vsaj poskušano, tako da je kazenskopravni poseg za konkretni primer velikokrat ali celo praviloma prepozen.

Tudi besedno nasilje ima lahko znake kaznivega dejanja. Najbolj tipična in hkrati najblažja oblika je razžalitev, sem pa sodijo tudi grožnje, izsiljevanja ter napeljevanje k prekoračitvi pooblastil. Vse našteto predstavlja tako kaznivo dejanje kot podlago za odškodninski zahtevek, vendar je treba poudariti, da se dejanja zoper čast in dobro ime tako v kazenskem kot v civilnem pravu obravnavajo le v zasebnih tožbah, v tem primeru zdravstvenega delavca proti bolniku. Delodajalec lahko v nekaterih takšnih primerih zagotovi in denarno podpira le pravno pomoč.

POSLEDICE NASILJA NAD ZDRAVSTVENIMI DELAVCI

Nasilje je zagotovo dejavnik, ki pri tistem, ki ga doživlja, sproža različne odzive. Študije v tujini ugotavljajo, da taki zdravstveni delavci največkrat doživljajo občutek strahu, stresa, jeze in izgorelosti ter navajajo tako fizično kot psihično slabo počutje, kar posredno vpliva tudi na kakovost njihovega dela. Začnejo dvomiti vase, počutijo se nemočne, razočarane in ogrožene *(15–17)*.

Nadalje študije ugotavljajo, da je za izboljšanje izhoda nasilja koristna ustrezna spretnost sporazumevanja, temelječa na strogo strokovnih odnosih in usmerjena k bolniku, kar pomeni, da v središče postavlja izključno bolnika in rešitev njegovih tegob *(18)*. Ob tem je potrebna stroga organizacijska zavezanost tem pravilom, ki je nujna za uspešno rešitev spora. Trening spretnosti sporazumevanja pri zdravstvenih delavcih pa hkrati, ko sporazumevanje usmerjajo k bolniku, povečuje zadovoljstvo slednjih, saj so z vsemi potrebnimi podatki glede zdravljenja in njegovega trajanja bolje seznanjeni *(19)*. Predvsem zdravstveni delavci poudarjajo, da naj bo tak trening sporazumevanja čim bolj realističen, da se bodo v vsakdanji praksi kasneje laže znašli *(20)*.

ZAKLJUČEK

Da se lahko pred nasiljem obvarujemo, je pomembno vedeti, kateri bolniki oz. svojci so najbolj nasilni, in seveda poznati osnovne mehanizme, kako s takimi bolniki ravnati. Bolj kot individualni pristop je pomemben sistemski, kjer bi načrtno vzpostavljali sistem, ki bi zmanjševal nasilje s strani bolnikov in krepil usposobljenost zdravstvenih delavcev, da bi ustrezno ravnali z nasilnimi obiskovalci ambulant. Pomoč inštitucij, ki bi bile pooblaščene za ukrepanje pri zaščiti zdravstvenega delavca, in ustrezna zakonodaja sta ključnega pomena.

LITERATURA

1. Hahn S, Müller M, Needham I, et al. Measuring patient and visitor violence in general hospitals: feasibility of the SOVES-G-R, internal consistency and construct validity of the POAS-S and the POIS. J Clin Nurs. 2011; 20 (17–18): 2519–30.
2. Europäische Agentur für Sicherheit und Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz. Gewalt bei der Arbeit. Facts. 2002; 24.
3. di Martino V. Workplace violence in the health sector – relationship between work stress and workplace violence in the health sector. Geneva: ILO, ICN, WHO, PSI; 2003.
4. Tolhurst H, Baker L, Murray G, et al. Rural general practitioner experience of work-related violence in Australia. Aust J Rural Health. 2003; 11 (5): 231–6.
5. Magin P, Adams J, Joy E, et al. Violence in general practice: perceptions of cause and implications for safety. Can Fam Physician. 2008; 54 (9): 1278–84.
6. Magin P, Adams J, Ireland M, et al. The response of general practitioners to the threat of violence in their practices: results from a qualitative study. Fam Pract. 2006; 23 (3): 273–8.
7. Winstanley S, Whittington R. Aggression towards health care staff in a UK general hospital: variation among professions and departments. J Clin Nurs. 2004; 13 (1): 3–10.
8. Hahn S, Muller M, Needham I, et al. Factors associated with patient and visitor violence experienced by nurses in general hospitals in Switzerland: a cross-sectional survey. J Clin Nurs. 2010 (23–24); 19: 3535–46.
9. Lau JBC, Magarey J, McCutcheon H. Violence in the emergency department: a literature review. Aust Emerg Nurs J. 2004; 7: 27–37.
10. Rotar Pavlič D. Nasprotujemo vsem oblikam nasilja v zdravstvu – prizadevanja strokovno-etičnega odbora. In: Klemenc-Ketiš Z, Zelko E, eds. II. Zadravčevi dnevi. Nasilje v zdravstvu in novosti v preventivi. Zbornik predavanj; 2009 Sep 11–12; Grad Beltinci, Slovenija. Beltinci: Združenje zdravnikov družinske medicine; 2009.
11. Pečnik M, Kopčavar - Guček N. Pojavnost nasilnih vedenj v ambulanti zdravnika družinske medicine. In: Klemenc - Ketiš Z, Zelko E, eds. II. Zadravčevi dnevi. Nasilje v zdravstvu in novosti v preventivi. Zbornik predavanj; 2009 Sep 11–12; Grad Beltinci, Slovenija. Beltinci: Združenje zdravnikov družinske medicine; 2009.
12. Vatovec-Progar I. Nasilje v zdravstvu – Kako nam je v pomoč Zdravniška zbornica Slovenije. In: Klemenc-Ketiš Z, Zelko E, eds. II. Zadravčevi dnevi. Nasilje v zdravstvu in novosti v preventivi. Zbornik predavanj; 2009 Sep 11–12; Grad Beltinci, Slovenija. Beltinci: Združenje zdravnikov družinske medicine; 2009.
13. Zakon o policiji 2009. Uradni list RS št. 66/2009.
14. Kazenski zakonik 2004. Uradni list RS št. 95/2004.
15. Arnetz JE, Arnetz BB. Violence towards health care staff and possible effects on the quality of patient care. Soc Sci Med. 2001; 52 (3): 417–27.
16. Evers W, Tomic W, Brouwers A. Aggressive behaviour and burnout among staff of homes for the elderly. Int J Ment Health Nurs. 2002; 11 (1): 2–9.
17. Winstanley S, Whittington R. Violence in a general hospital: comparison of assailant and other assault-related factors on accident and emergency and inpatient wards. Acta Psychiatr Scand Suppl. 2002; 412: 144–7.
18. Hahn S, Hantikainen V, Needham I, et al. Patient and visitor violence in the general hospital, occurrence, staff interventions and consequences: a cross-sectional survey. J Adv Nurs. 2012; 68 (12): 2685–99.
19. Nørgaard B. Communication with patients and colleagues. Dan Med Bull. 2011; 58: B435918.
20. Farrell GA, Shafiei T. Workplace aggression, including bullying in nursing and midwifery: a descriptive survey (the SWAB study). Int J Nurs Stud. 2012; 49 (11): 1423–31.

Robert Praček[1]

Vloga policije pri obravnavi nasilnega bolnika v ambulanti

Violent Patients in Clinics – Role of the Police

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bolnik, nasilje, policija

Zdravnik je pri svojem delu strokovno neodvisen in se odloča na osnovi spoznanj znanosti in strokovno preverjenih metod. S takimi odločitvami se včasih bolniki ne strinjajo in tako prihaja do konfliktov med zdravnikom in bolnikom. V teh konfliktih se s strani bolnikov lahko izražajo tudi različne oblike groženj, na katere pa zdravstveno osebje ni vedno pripravljeno. Prispevek opisuje vrste groženj in predvsem vlogo policije pri obravnavanju groženj do zdravstvenega osebja.

ABSTRACT

KEY WORDS: patient, violence, police

The doctor is professionally independent and his decisions are based on knowledge of science and verified methods. Not every patient is satisfied with the doctor's decisions and this is the reason for conflicts between the doctor and the patient. Patients can show their disagreement through different types of threats that the medical personnel is not always ready to handle. The article is about the role of the police in such situations and the way medical personnel should react when dealing with these threats.

[1] Robert Praček, višji kriminalistični inšpektor specialist, Uprava kriminalistične policije, Generalna policijska uprava, Štefanova ulica 2, 1501 Ljubljana; robert.pracek@policija.si

UVOD

Slovar slovenskega knjižnega jezika opisuje zdravstvo kot dejavnost, ki se ukvarja z zdravljenjem bolnikov in varovanjem zdravja. Že iz te poljudne definicije je razvidno, da gre v osnovi za odnos med stranko – bolnikom (natančneje opredeljen kot: »... *Pacient je bolnik ali drug uporabnik zdravstvenih storitev v odnosu do zdravstvenih delavcev in zdravstvenih sodelavcev oziroma izvajalcev zdravstvenih storitev ne glede na svoje zdravstveno stanje*«) in izvajalcem – zdravnikom, ki morata vzpostaviti sožitje, saj lahko le tako postopek zdravljenja poteka primerno *(1)*. Velja poudariti, da je zdravnik sicer res temeljni in odgovorni nosilec opravljanja zdravstvene dejavnosti, kot nas pouči Zakon o zdravniški službi, vendar pa v samem procesu zdravstvene oskrbe nastopa tudi drugo zdravstveno osebje, kot so medicinske sestre, administrativno osebje in ne nazadnje tudi varnostniki ter receptorji *(2)*. Vloga vseh udeleženih v tem procesu je bolnikom omogočiti enakomerno, primerno, kakovostno in varno zdravstveno oskrbo, ki temelji na zaupanju in spoštovanju med bolnikom in zdravnikom ali drugim zdravstvenim delavcem *(1)*.

Ne glede na plemenitost zdravstvene dejavnosti se dogajajo tudi posamezni primeri groženj zdravstvenemu osebju in v skrajnih primerih tudi nasilja in napadi. Kriminalistična praksa žal iz preteklosti že pozna primer umrle zobozdravnice, ki kaže predvsem na nezaščitenost zdravstvenega osebja pri opravljanju dejavnosti, kar je s stališča varovanja zdravnikove nepristranskosti in neodvisnosti izvajanja zdravniške službe gotovo ključni pogoj za delo. Zdravnik je namreč pri sprejemanju strokovnih odločitev neodvisen. Svobodno izbere način zdravljenja, pri svojem delu mora ravnati po spoznanjih znanosti in strokovno preverjenih metodah, predvsem pa je za svoje delo strokovno odgovoren *(2)*.

Kje torej nastane konflikt? Verjetno v definiciji in razumevanju bolnikove vloge v postopku zdravljenja, kjer njegova pričakovanja niso vedno v skladu s pričakovano zdravniško oskrbo ali celo z zdravnikovo odločitvijo. V takih primerih zdravstveno osebje mnogokrat ne zazna nevarnosti, ki mu morebiti grozi ob izraženi grožnji, pri čemer pa tako zaradi neznanja kot neprimernega odziva zamudi tisti ključni trenutek, ki je še kako pomemben za nadaljnje operativno delo policije.

Policija je organ, katerega osnovna naloga je varovanje človekovega življenja, osebne varnosti in premoženja ljudi. V okviru svojih pooblastil preprečuje, odkriva in preiskuje kazniva dejanja in prekrške, odkriva in prijema storilce kaznivih dejanj in prekrškov ter jih izroča pristojnim organom *(3)*. Pri tem pa je treba poudariti, da policija neposredno varuje le z zakonom določene osebe in objekte oz. v z zakonom določenih okoliščinah ogrožanja, ostali pa si varovanje zagotovijo po lastni presoji, npr. preko zasebnih varnostnih podjetij. Taka ureditev velja tudi za zdravstvene ustanove. Z uvedbo varovanja se nivo varnosti zdravstvenega osebja dvigne, v primerih zaznav kaznivih dejanj ali prekrškov pa se policija vključi v reševanje oz. preiskavo konflikta, ki je lahko kaznivo dejanje ali prekršek. Na vprašanje, kdaj in v katerih okoliščinah, bo poskušal odgovoriti pričujoči članek.

KONFLIKT MED ZDRAVNIKOM IN BOLNIKOM

Nezadovoljstvo uporabnikov zdravniške oskrbe je delno vgrajeno v sistem zdravstvenih storitev, saj bolnik njenega delovanja včasih ne dojema kot delovanje s ciljem zadovoljevanja njegovih potreb, temveč kot oviro do zadovoljevanja le-teh. Uravnoteženje različnih interesov, različno razumevanje bolezni s strani zdravnika in bolnika ter posledično ocenjevanje tveganja ob neprimernem zdravljenju bolezni povzročajo nezadovoljstvo bolnikov. Zdravstveno osebje je zato občasno izpostavljeno neprimernemu vedenju in ravnanju bolnikov, njihovim »navodilom«, »spodbudam« ter različnim oblikam pritiskov in ustrahovanj, in sicer z namenom, da bi bilo njihovo delo usmerjeno v odločitve, ki so po bolnikovem mnenju zanj ugodnejše. Tako vedenje se občasno razvije tudi v različne oblike groženj, tako neposredne kot tudi posredne. Grožnje izrekajo po telefonu ali na druge posredne načine, zaradi katerih je dokazovanje še težje. Prav tako se lahko zgodi izrekanje groženj preko posrednikov, v skrajnih primerih pa prihaja tudi do poškodovanj lastnine zdravstvenega osebja, kot je npr. poškodovanje vozil. Primer

iz Urgentnega bloka ljubljanskega Kliničnega centra kaže celo na zasledovanje, zvonjenje na domačih vratih in »naključnih« srečevanjih na ulicah. Ne nazadnje se nezadovoljstvo bolnikov kaže tudi v podajanju kazenskih ovadb, prijav na Zdravniško zbornico ali pisanju na javnih omrežjih, kjer gre predvsem za namen osebne diskreditacije naslovljenega zdravnika ali osebja. Pojavljajo se tudi primeri koruptivnih dejanj, pri čemer se zdravstveno osebje izpostavlja kot tiste prejemnike koristi, ki lahko uredijo nekaj za bolnika, bolnik pa pri tem sebe ne vidi v koruptivno obremenjenem dejanju, pač pa v družbeno sprejemljivem ravnanju.

Koliko je pravzaprav tega, bi verjetno podala šele poglobljena analiza, kar bi prav gotovo pričujoči članek oplemenitilo. Na osnovi dosedanjih stikov pa lahko trdimo, da je dejanj, ki kažejo na kaznivo dejanje grožnje, največ, čemur je vsebina tega prispevka tudi namenjena.

Grožnja

Kazenski zakonik Republike Slovenije v zvezi z grožnjo navaja *(4)*:

- Kdor komu, zato da bi ga ustrahoval ali vznemiril, resno zagrozi, da bo napadel njegovo življenje ali telo ali prostost ali uničil njegovo premoženje velike vrednosti, ali da bo ta dejanja storil zoper njegovo bližnjo osebo, se kaznuje z denarno kaznijo ali zaporom do šestih mesecev.
- Kdor stori dejanje iz prejšnjega odstavka proti dvema ali več osebam ali z grdim ravnanjem ali z orožjem, nevarnim orodjem, drugim sredstvom ali na tak način, da se lahko telo hudo poškoduje ali zdravje hudo okvari, se kaznuje z denarno kaznijo ali zaporom do enega leta.
- Pregon za dejanje iz prvega odstavka tega člena se začne na zasebno tožbo.
- Pregon za dejanje iz drugega odstavka tega člena se začne na predlog.

Kaznivo dejanje grožnje spada med kazniva dejanja zoper človekove pravice in svoboščine. V prvem odstavku je navedena osnovna oblika kaznivega dejanja, kjer je poudarjena resna grožnja z namenom, da bi osebo ustrahoval ali vznemiril, pri tem pa je objekt ogrožanja razširjen tudi na njegovo premoženje in bližnje osebe. V drugem odstavku je opisana kvalificirana oblika grožnje, saj poleg osnovnih razlik tako v opisu objekta kot tudi predmetov storitve kaznivega dejanja poudarja predvsem način – »grdo ravnanje«, za razliko od »resne grožnje« v prvem odstavku. Za grdo ravnanje se štejejo posegi v telesno in duševno celovitost osebe (udarci, praske, odrgnine, ipd.), ki ne dosegajo praga lahke telesne poškodbe. Grožnja mora biti resna, torej je treba upoštevati objektivno možnost uresničitve. Tako torej stopnja storilčevega neposrednega strahovalnega naklepa presega stopnjo, do katere lahko pride pri morebitnih kršitvah javnega reda in miru. S tem je v temeljni obliki kaznivega dejanja ustrezneje poudarjena višja stopnja nevarnosti kot sicer velja za prekrške s primerljivim opisom (1. odstavek 6. člena Zakona o varstvu javnega reda in miru – ZJRM-1), ki jih definira kot: »... *Kdor izziva ali koga spodbuja k pretepu ali se vede na drzen, nasilen, nesramen, žaljiv ali podoben način ali koga zasleduje in s takšnim vedenjem pri njem povzroči občutek ponižanosti, ogroženosti, prizadetosti ali strahu, se kaznuje z globo ...*«. Razlika je v okoliščini, da se vsebina grožnje (in s tem občutek ogroženosti) pri kaznivem dejanju nanaša na neposredni napad zoper življenje in telo ter druge navedene najpomembnejše dobrine konkretnega oškodovanca, pri čemer je podan neposredni namen storilca v smeri ustrahovanja ali vznemirjenja prav določene osebe. S tem in z zahtevo, da gre za »resno grožnjo«, se kaznivo dejanje jasneje odmika od prekrška, pri katerem je v ospredju predvsem ravnanje (vedenje) storilca, osebni občutek ogroženosti oškodovancev kot oseb, ki so lahko le naključno vpletene v dogodek, pa je spremljajoča posledica takega ravnanja, ki je usmerjeno zoper (splošno) varnost javnega reda in miru pred nasilnim ter drznim vedenjem *(5)*.

RAVNANJE V PRIMERU KONFLIKTA

Izogibanje konfliktu

Seveda je izogibanje konfliktu najelegantnejša oblika, ki reši marsikateri problem. Tudi na policiji se uči mlade policiste, naj bodo pri svojem delu dosledni in strokovni, pri tem pa ne smejo nikoli posegati v dostojanstvo osum-

ljenca oz. kršitelja. Še posebej to velja takrat, ko je na preizkušnji dostojanstvo samega policista. Ocena dostojanstva pa je subjektivna in na strani stranke. Prispevek sicer opisuje grožnjo in druga neprimerna ravnanja kot posledico konfliktnih situacij. Zavedati pa se je treba, da temu ni vedno tako, saj je tako ravnanje bolnika lahko tudi posledica njegovega splošnega stanja, vzpodbujenega z drugimi dejavniki iz njegovega okolja.

Umik na varno

Kakorkoli že se neprimerno ravnanje bolnika izraža, naj vendar velja pravilo, da se zdravstveno osebje ne sme izpostavljati fizičnemu »umirjanju« situacije. Če se je napad bolnika na zdravstveno osebje že zgodil, torej je trenutek izogibanja minil, se je treba umakniti na varno, poklicati policijo na telefonsko številko 113, pri tem pa naj morebitno varnostno osebje prevzame postopek v okviru svojih pooblastil. Takemu bolniku omogočimo čimprejšnji odhod iz prostorov. V takih primerih so namreč lahko v nevarnosti tudi drugi bolniki in zdravstveno osebje, sam bolnik pa je največkrat preko osebnih zdravstvenih podatkov že znan in torej policiji dosegljiv za nadaljnje postopke. Za te postopke so predvsem pomembni opisi storilcev (če so neznani) in njihovih ravnanj v času konflikta.

Policijska intervencija

Policija se na klic odzove in pride na kraj dogajanja, kjer z osebo izvedejo postopek, ki ga predpisuje taktika in metodika policijskega dela (slika 1). Pri tem zbere obvestila in se odloča o nadaljnjih postopkih.

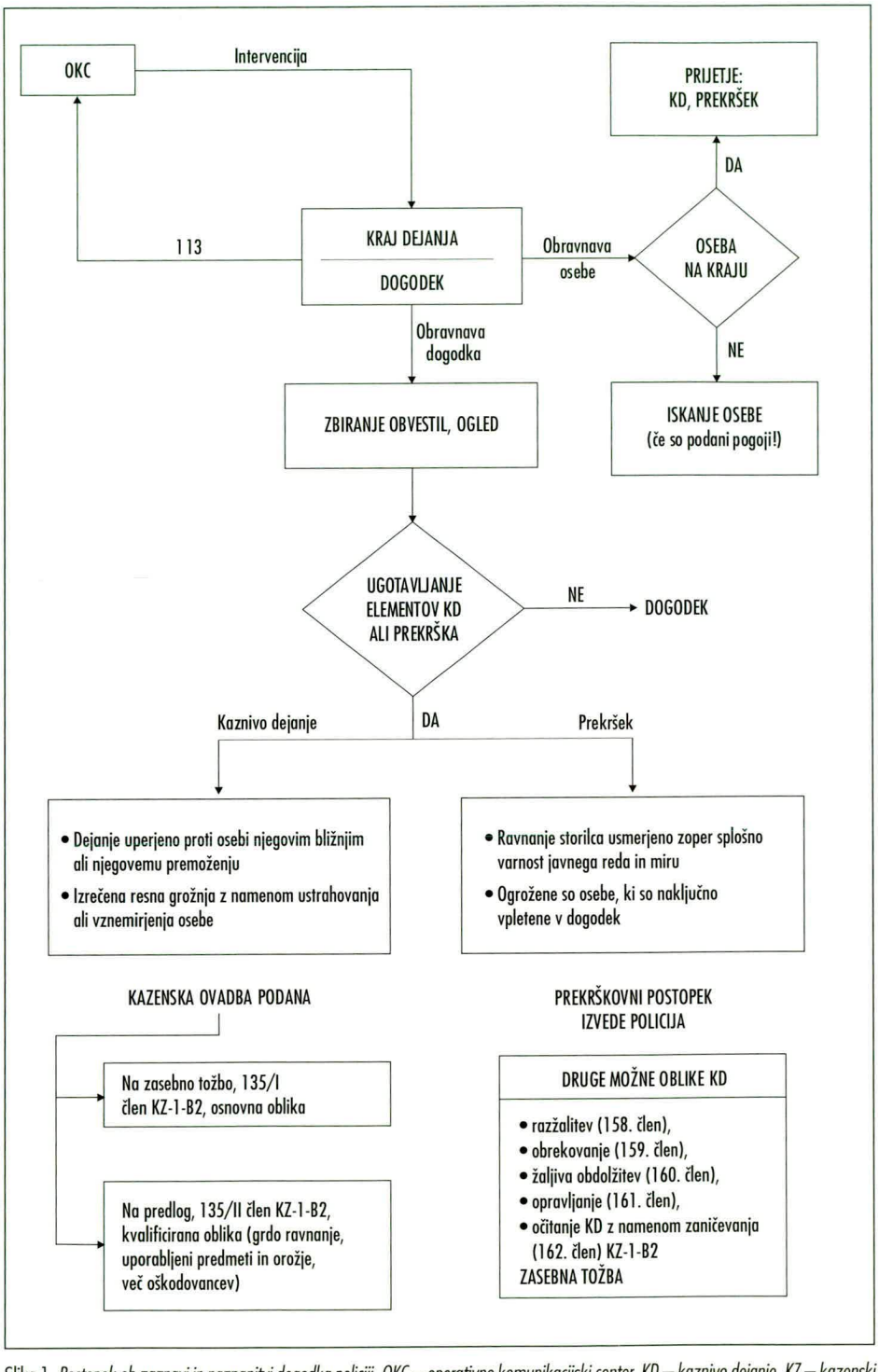
Nadaljnji postopki policije in oškodovancev

Ali gre za prekršek ali za kaznivo dejanje, je odvisno od okoliščin, ki so opisane zgoraj. Pomembno je, da se ob prijavi vse okoliščine napada čim bolje opišejo, saj je v kasnejšem postopku vsaka, še tako majhna podrobnost, pomembna za zadovoljitev vseh pravnih standardov, pa naj gre za kazensko ovadbo ali pa predlog za prekršek. V kolikor gre za kaznivo dejanje, opisana situacija največkrat izhaja iz 2. odstavka 134. člena Kazenskega zakonika. V tem primeru se pregon začne na predlog oškodovanca, katerega le-ta poda neposredno policistu oz. kriminalistu (ta pot je za upravičenca najlažja). V kolikor predloga za pregon oškodovanec ne poda, policija opravi oz. sme opraviti le tista dejanja, ki ne trpijo odlašanja. Za sam kazenski pregon preko državnega tožilca pa se mora upravičenec najprej izjasniti, ali podaja predlog. Torej je že v tej kvalificirani obliki potrebna neka aktivnost oškodovanca, da se kazenski pregon zoper osumljenca sploh začne. Na srečo pa je takih primerov med zdravstvenim osebjem relativno malo. Verjamemo pa, da je 1. odstavek istega člena pogosteje prisoten v zdravstveni službi. Tudi za to dogajanje se zdravstveno osebje največkrat obrne na policijo, ki pa prijavo sicer sprejme in zabeleži, vendar pa se sam pregon začne šele na zasebno tožbo, na kar policija tudi opozori prijavitelja. Zasebna tožba se vloži pri pristojnem sodišču, pri tem pa mora pravočasno vložiti obtožnico in zahtevo zasebnega tožilca za preiskavo. Zasebna tožba mora vsebovati opis kaznivega dejanja in okoliščine ter podatke o storilcu.

Tudi v drugih primerih ogrožanj in nadlegovanj se je dobro posluževati obveščanja policije. Le-to se lahko izvede s klicem na policijo, vendar je treba vedeti, da so intervencijske enote na terenu namenjene predvsem interventnim dogodkom. Zato velja vedno razmisliti o načinu podajanja ovadbe neposredno na policijski postaji, kjer bodo policisti lažje razložili, kakšni so nadaljnji ukrepi policije in seveda tudi oškodovancev za vsak posamezen primer. Vedeti je treba, da je policija tudi neke vrste naravni zbiralnik informacij in da so se ti isti bolniki že lahko znašli v tem zbiralniku, kar pa ob morebitnem nadaljnjem postopku dodatno okrepi obremenilne dokaze v kazenskem postopku.

ZAKLJUČEK

V zaključku prispevka lahko podamo le vzpodbudo zdravstvenemu osebju, da je pri svojem delu pozornejše na razne oblike groženj in na njih tudi odgovarja s t. i. ničelno toleranco. Odgovarjajo lahko tako s prijavo policiji kot tudi z zasebno tožbo v obliki zasebnega tožilca. Morda bi s pričujočim prispevkom lahko vzpodbudili vodstvo zdravstvenih ustanov k temu, da bi se na nivoju lastnih pravnih



Slika 1. *Postopek ob zaznavi in naznanitvi dogodka policiji. OKC – operativno-komunikacijski center, KD – kaznivo dejanje, KZ – kazenski zakonik.*

služb vzpostavila tudi pomoč pri podaji obtožnice in zahtevka zasebnega tožilca za preiskavo, saj bi na ta način vzpodbudili prava nevešče zdravstvene delavce k ukrepanjem, ki dolgoročno prav gotovo lahko zmanjšajo število groženj. Ne smemo pa pozabiti, da tudi na področju družbene varnosti preventivno ravnanje velja več kot vsako kasnejše kurativno delovanje, kjer se službi zdravstva in policije srečata. Zato velja tudi poziv vodstvom zdravstvenih ustanov, da na tem področju sistemsko naredijo več; del tega pa je prav gotovo tudi povabilo policije na Schrottove dneve.

LITERATURA

1. Zakon o pacientovih pravicah. Uradni list RS št. 15/2008.
2. Zakon o zdravniški službi. Uradni list RS št. 72/2006.
3. Zakon o policiji. Uradni list RS št. 66/2009.
4. Kazenski zakonik. Uradni list RS št. 50/2012.
5. Matjaž Ambrož, Hinko Jenull. Razširjena uvodna pojasnila KZ-1B, p. 127–9. Uradni list RS št. 91/2011.

Alenka Premuš Marušič[1], Jana Mrak[2], Jurij Fürst[3]

Sodelovanje kliničnega farmacevta z družinskimi zdravniki – predstavitev modela v razvojni nalogi Skupine kakovostnega predpisovanja zdravil in Farmacevt-svetovalec

The Implementation of Clinical Pharmacist Services in Primary Health Care – Presentation of the Development Program Pharmacotherapy Groups and Clinical Pharmacist's Consultations

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: farmacevt svetovalec, skupine kakovostnega predpisovanja, farmakoterapijski pregled, polifarmacija, klinični farmacevt

Območna enota Murska Sobota je regija z najvišjo porabo zdravil na prebivalca in z najvišjo prevalenco polipragmazije v Sloveniji. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije je pristopil k razvojni nalogi Skupine kakovostnega predpisovanja zdravil in Farmacevt-svetovalec. Člani Skupin kakovostnega predpisovanja zdravil so zdravniki splošne oziroma družinske medicine v zdravstvenih domovih in zasebniki, v skupino je vključen tudi specialist ali specializant klinične farmacije, ki ima hkrati popoldansko ambulanto v zdravstvenem domu ali domu starejših občanov. Farmacevt svetovalec v ambulanti pregleda terapijo z zdravili bolnikov, ki mu jih z napotnico pošljejo zdravniki. Izvid poda v obliki farmakoterapijskega pregleda, ki ga dobi zdravnik. S to razvojno nalogo je prvič sistematično vzpostavljeno sodelovanje kliničnih farmacevtov z zdravniki splošne oziroma družinske medicine. Cilja razvojne naloge sta izboljšati varnost in učinkovitost zdravljenja z zdravili ter obvladovati neposredne stroške za zdravila.

ABSTRACT

KEY WORDS: clinical pharmacist consultant, pharmacotherapy groups, pharmacotherapy medical review, polypharmacy, clinical pharmacist

The Murska Sobota region is one of the regions with the highest consumption of medication and polypharmacy in Slovenia. The Health Insurance Institute of Slovenia started developing a program called Pharmacotherapy Groups and Clinical Pharmacist's Consultation. The members of pharmacotherapy groups are general practitioners and clinical pharmacists or pharmacists specializing in clinical pharmacy who also run their own afternoon practice in a community health centre or retirement home. Within the program, the clinical pharmacist reviews the treatment of patients. A pharmacotherapy report is made and sent back to the general practitio-

[1] Alenka Premuš Marušič, mag. farm., Splošna bolnišnica Murska Sobota, Ulica dr. Vrbnjaka 6, 9000 Murska Sobota; alenka.premus@sb-ms.si

[2] Mag. Jana Mrak, dr. med., Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Miklošičeva cesta 24, 1507 Ljubljana

[3] Prim. mag. Jurij Fürst, dr. med., Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Miklošičeva cesta 24, 1507 Ljubljana

ner for potential therapy change. This development program stimulates further integration of a clinical pharmacist into primary health care and also the optimization of pharmacotherapy for the patient. The result of this integration is safer and more efficient pharmacotherapy for patients, provided by the cooperation of clinical pharmacists and general practitioners.

UVOD

Število predpisanih zdravil na bolnika v Sloveniji iz leta v leto narašča, zato se povečuje tudi pojavnost polipragmazije. Največ zdravil se predpiše ljudem, starejšim od 65 let. Tudi ostale države se soočajo s podobnim problemom, saj polipragmazija s sabo prinese tudi več težav, povezanih z zdravili, in zvišuje stroške zdravljenja *(1)*.

Vsaka država se obvladovanja stroškov, povezanih z zdravili in predpisovanjem, loteva na svoj način. V Veliki Britaniji so že pred nekaj leti razširili krog predpisovalcev zdravil na strokovne kadre, ki so posebej izobraženi za predpisovanje zdravil določenih terapevtskih skupin (farmacevti predpisovalci, medicinske sestre predpisovalke). Uredili so zakonsko podlago in strokovna pravila. Uvedli so farmacevte svetovalce v osnovnem zdravstvenem varstvu *(2, 3)*.

Tudi Nizozemci so vpeljali model farmacevta svetovalca v osnovnem zdravstvenem varstvu in farmakoterapevtske skupine. V zdravstvenih domovih je na določeno število zdravnikov prisoten farmacevt svetovalec. Farmakoterapevtske skupine delujejo enotno, usmerja jih državna agencija za kakovost predpisovanja zdravil. Skupine sestavljajo splošni zdravniki in farmacevt, imajo 8–12 članov, kar še omogoča dobro komunikacijo in izmenjavo mnenj. Treba je omeniti, da je na Nizozemskem tudi v bolnišnicah dobro razvita klinična farmacija, ki ob dobri informacijski podpori deluje optimalno. Klinični farmacevt pred vsako izdajo zdravil pregleda terapijo glede interakcij in ustreznost odmerjanja *(4)*.

V Sloveniji poraba zdravil narašča. Poraba zdravil v letu 2011, merjena v definiranih dnevnih odmerkih (angl. *defined daily dose*, DDD), se je glede na predhodno leto zvišala za 2,6 %. V zadnjih petih letih se poraba povečuje povprečno za 5,2 % letno. Vsaj en zeleni recept je v letu 2011 prejelo 1.490.288 (72,7 %) prebivalcev. Poraba zdravil na prejemnika se je v zadnjih petih letih povečala povprečno za 4,5 % letno *(5)*.

Vse večja poraba zdravil s posledičnim naraščanjem polipragmazije sta bila vodilna razloga, da je Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) pristopil k razvojni nalogi Skupine kakovostnega predpisovanja zdravil in Farmacevt-svetovalec.

NAMEN IN CILJI VKLJUČEVANJA KLINIČNEGA FARMACEVTA V PROCES ZDRAVLJENJA

Namen razvojne naloge je s sodelovanjem dveh komplementarnih strok izboljšati varnost in učinkovitost zdravljenja z zdravili, s tem pa tudi povečanje zdravja zavarovancev in zmanjšanje neposrednih stroškov za zdravila kot tudi stroškov za zdravstveno varstvo (ambulantne obravnave, bolnišnična zdravljenja) zaradi zapletov zdravljenja z zdravili. To je mogoče doseči le s stalnim izobraževanjem in timskim delom. Po izkušnjah iz tujine je najprimernejši pristop delo v skupinah, v katerih sodelujejo zdravniki in farmacevti, in vključitev farmacevta v tim osnovnega zdravstvenega varstva. Zato so v okviru razvojne naloge v zdravstvenih domovih organizirane Skupine kakovostnega predpisovanja, hkrati pa so tako v zdravstvene domove kot v domove starejših občanov uvedene tedenske ambulante farmacevta svetovalca. Cilj razvojne naloge je večja varnost in učinkovitost zdravljenja z zdravili, zlasti pri bolnikih s polifarmacijo, ter posledično obvladovanje neposrednih stroškov za zdravila.

POVEZANOST SKUPIN KAKOVOSTNEGA PREDPISOVANJA IN AMBULANT FARMACEVTA SVETOVALCA

Na osnovi podatkov iz analitskega sistema ZZZS – STIRE DDD je bila za ugotovitev praktičnosti in učinkovitosti modela vključevanja kliničnega farmacevta v proces zdravljenja v osnovnem zdravstvu izbrana območna enota Murska Sobota, ki ima najvišjo prevalenco polipragmazije. Tako je bilo v štirih zdravstvenih domovih v tej območni enoti organiziranih pet Skupin kakovostnega predpisovanja zdravil – člani so zdravniki splošne oziroma družinske medicine, zaposleni v zdravstvenih domovih, in zasebni zdravniki s koncesijo. Skupno je v projekt vključenih 56 zdravnikov splošne oziroma družinske medicine. Dodatno so na sestanke skupin vabljeni tudi pediatri.

Pet farmacevtov deluje kot farmacevt svetovalec: dve specialistki klinične farmacije in trije specializanti v tretjem letu specializacije. Vsak od njih je tudi član ene od Skupin kakovostnega predpisovanja, kar pomeni, da se aktivno udeležuje sestankov in za svojo skupino deluje kot farmacevt svetovalec. Zdravniki iz skupine po lastni presoji v svetovalno ambulanto svojega farmacevta svetovalca napotijo bolnike s polifarmacijo.

Specializacija iz klinične farmacije je triletna specializacija, ki jo izvaja Lekarniška zbornica Slovenije v sodelovanju s Fakulteto za farmacijo. Specialisti klinične farmacije imajo poglobljeno znanje o optimiziranju farmakoterapije in delu v zdravstvenem timu.

Delo skupine ob podpori Zavoda usmerja vodja skupine po programu dela skupin, ki je bil pripravljen v soglasju s Katedro za družinsko medicino Medicinske fakultete v Mariboru. Program je bil predložen Zdravniški zbornici Slovenije, ki mu je dodelila točke za stalno podiplomsko izobraževanje. Tako je projekt podprt s strani medicinske stroke, krajevnih mnenjskih vodij, pa tudi stanovske organizacije, kar je dobra motivacija za udeležbo.

Skupine se sestajajo na dva meseca. Namen sestankov je zlasti izmenjava znanja in izkušenj ter oblikovanje skupnih stališč glede zdravljenja s skupinami zdravil, ki so v strokovni literaturi pri starejših bolnikih označena kot potencialno neprimerna zdravila. Na sestanku je tako najprej predstavljena osnovna tema kot strokovno teoretično izhodišče, ki pa se takoj poveže s prakso, saj so v nadaljevanju predstavljeni primeri optimiziranja zdravljenja iz vsakdanje prakse zdravnikov v skupini.

Razvojno nalogo je v soglasju z vodstvi zdravstvenih domov in v sodelovanju s kliničnimi farmacevti iz območne enote Murska Sobota pripravil ZZZS, ki jo tudi organizira, spremlja in financira. Skupine so pričele z delom novembra 2012, naloga se bo zaključila spomladi 2014.

DELO AMBULANTE FARMACEVTA SVETOVALCA

Delo farmacevta svetovalca poteka v obliki tedenske popoldanske posvetovalnice v zdravstvenem domu oziroma v domu starejših občanov (delo med obema je smiselno časovno razporejeno), kjer pregleda terapijo bolnikov, ki mu jih napotijo zdravniki. Zdravnik lahko napoti bolnika osebno, da se farmacevt svetovalec z njim tudi pogovori, ali pa pošlje medicinsko dokumentacijo, iz katere so razvidne bolezni in njihovo zdravljenje. V vsakem primeru izpolni posebno napotnico, v kateri tudi označi, zakaj želi farmakoterapijski pregled predpisanih zdravil (npr. polifarmacija, sum na neželeni stranski učinek zdravila in podobno). Farmacevt svetovalec sodeluje z zdravnikom na področju predpisovanja zdravil tako, da naredi farmakoterapijski pregled predpisanih zdravil (pregleda tudi medicinsko dokumentacijo, ki je pomembna za odločitve glede zdravljenja) in izda pisni predlog optimiziranja zdravljenja z zdravili. Osnova za pristop k oblikovanju farmakoterapijskega pregleda so Smernice za obvladovanje polifarmacije in dodatna literatura *(6–10)*. Farmakoterapijski pregled obsega *(10, 11)*:

- pregled predpisanih zdravil glede na bolnikov odziv (ali je zdravilo učinkovito) in ob upoštevanju bolnikovih bolezni (npr. okvara ledvic, sladkorna bolezen),
- pregled predpisanih zdravil pri starostnikih glede na listo potencialno neprimernih zdravil (PRISCUS lista),

- pregled odmerkov predpisanih zdravil, njihovega števila in časa dajanja, tudi glede na obroke hrane in ostala zdravila,
- pregled predpisanih zdravil glede na morebitno medsebojno nezdružljivost ali slabo združljivost ter glede na alergije,
- pregled klinično pomembnih interakcij med zdravili z bazo *Lexi-Comp On-line*,
- pregled optimalnega kombiniranja zdravil in
- pregled stroškovne učinkovitosti predpisanega zdravljenja.

Izdelan farmakoterapijski pregled prejme zdravnik, ki nato v dogovoru z bolnikom optimizira zdravljenje: prilagodi odmerke in čas jemanja zdravil, zamenja ali ukine zdravila. V primeru nejasnosti ali različnih mnenj se zdravnik dodatno posvetuje s farmacevtom svetovalcem.

OCENJEVANJE RAZVOJNE NALOGE

Glede na zapletenost procesa predpisovanja zdravil in številne dejavnike, ki vplivajo nanj, ter različno osebno dojemljivost za posredovana sporočila je pričakovati precejšnje razlike med posameznimi zdravniki v odnosu do problema polifarmacije in v vsakdanji obravnavi le-te. Na tej osnovi štejemo za kriterij uspeha pozitiven odnos zdravnikov do Skupin kakovostnega predpisovanja in zmanjšanje indeksa rasti števila bolnikov s polifarmacijo na letni ravni.

Učinki razvojne naloge bodo spremljani s prevalenco polifarmacije v območni enoti, s kazalnikoma kakovosti 7 in 8 iz projekta Kakovost predpisovanja v družinski medicini, ob zaključku projekta pa tudi s vprašalnikom o delu Skupin kakovostnega predpisovanja in Farmacevta-svetovalca *(12)*.

ZAKLJUČEK

Z razvojno nalogo v Območni enoti Murska Sobota, ki obsega Skupine kakovostnega predpisovanja zdravil in ambulante Farmacevta-svetovalca, je bilo sistematično vzpostavljeno sodelovanje med kliničnimi farmacevti in družinskimi zdravniki na področju kakovosti zdravljenja, ki omogoča neodvisno učenje. Projekt poteka pod vodstvom ZZZS ob podpori stroke, njegov namen je izboljšati varnost in učinkovitost zdravljenja (optimizirati farmakoterapijo), kar pomeni za bolnika kakovostnejšo obravnavo na področju zdravljenja z zdravili. Rezultate naloge bomo ovrednotili in objavili.

LITERATURA

1. Bushardt RL, Massey E, Simpson TW, et al. Polypharmacy: misleading, but manageable. Clin Interv Aging. 2008; 3 (2): 383–9.
2. Improving Patients' Access to Medicines: A Guide to Implementing Nurse and Pharmacist Independent Prescribing within the NHS in England [internet]. Department of Health; 2006 [citirano 28 Dec 2012]. Dosegljivo na: http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_4133747.pdf
3. Hospital pharmacy practice in the UK and the responsible pharmacist requirements [internet]. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain [citirano 28 Dec 2012]. Dosegljivo na: http://www.psni.org.uk/documents/384/Hospital+Guidance+Responsible+Pharmacist.pdf
4. Scheepers-Hoeks A, Seidling H. How to grow clinical pharmacy and keep adding value. 16th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists; 2011 Mar 30–Apr 1; Vienna, Austria. Vienna; 2011.
5. Zdravila na recepte v obveznem zdravstvenem zavarovanju v letu 2011. Bilten Recept. 2012; 1.
6. NHS Scotland. Polypharmacy Guidance October 2012. NHS Scotland; 2012.
7. Scott IA, Gray LC, Martin JH, et al. Minimizing inappropriate medications in older populations: a 10-step conceptual framework. Am J Med. 2012; 125 (6): 529–37.
8. Scott IA, Gray LC, Martin JH, et al. Effects of a drug minimization guide on prescribing intentions in eldery persons with polypharmacy. Drugs Aging. 2012; 29 (8): 659–67.

9. Matanović SM, Vlahovic-Palcevski V. Potentially inappropriate medications in the eldery: a comprehensive protocol. Eur J Clin Parmacol. 2012; 68: 1123–38.
10. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. Dtsch Arztebl Intl. 2010; 107: 543–51.
11. Podatkovna baza Lexi-Comp Online [internet]. Wolters-Kluwer, UpToDate Marketing Professionals; 2012 [citirano 28 Dec 2012]. Dosegljivo na: http://www.uptodate.com
12. Bagari Bizjak N, Fürst J, Kramberger B, et al. Kakovost predpisovanja zdravil v družinski medicini. Bilten Recept. 2011; 9 (1): 93–5.

Simona Repar Bornšek[1], Barbara Mazej Poredoš[2]

Preprečevanje klopnega meningoencefalitisa v ambulanti zdravnika družinske medicine

Tick-borne Encephalitis Prevention in Family Practice

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: virus klopnega meningoencefalitisa, zdravnik družinske medicine, endemična območja, preprečevanje, cepljenje proti klopnemu meningoencefalitisu

Klopni meningoencefalitis je v Sloveniji endemičen in razmeroma pogost. S samo boleznijo se najprej srečamo v ambulanti družinske medicine, saj je zdravnik družinske medicine prvi, ki s temi bolniki prihaja v stik. Glede na pogostost klopnega meningoencefalitisa v Sloveniji in resnost klinične slike, ki jo lahko povzroči, je zelo pomembno preprečevanje bolezni. Specifičnega zdravila zoper klopni meningoencefalitis namreč zaenkrat ne poznamo, nasprotno pa lahko bolezen z razmeroma enostavnimi in s cenovno dostopnimi ukrepi učinkovito preprečujemo. Pričujoči članek obravnava predvsem pomen cepljenja proti okužbi z virusom klopnega meningoencefalitisa ter druge možnosti preprečevanja njenega širjenja in zbolevanja z vidika zdravnika družinske medicine ter določene prednosti in slabosti omenjenih ukrepov.

ABSTRACT

KEY WORDS: tick-borne encephalitis virus, family practitioner, endemic areas, preventive measures, tick-borne encephalitis vaccination

In Slovenia, tick-borne encephalitis is endemic and relatively common. A family practitioner is usually the one to treat this disease, which can be either asymptomatic and self-limiting or it can manifest itself through rather ominous clinical signs. The latter is actually the main reason for preventive measures. There is no known specific cure yet, though simple, relatively cost-effective and efficient disease-preventive strategies are available. In the following article, we mainly discuss the meaning and purpose of vaccination and also several other preventive options, their advantages and disadvantages.

[1] Simona Repar Bornšek, dr. med., Zdravstveni dom Ljubljana Vič, Šestova ulica 10, 1000 Ljubljana; simona.repar-bornsek@zd-lj.si

[2] Barbara Mazej Poredoš, dr. med., Zdravstveni dom Ljubljana Vič, Šestova ulica 10, 1000 Ljubljana

UVOD

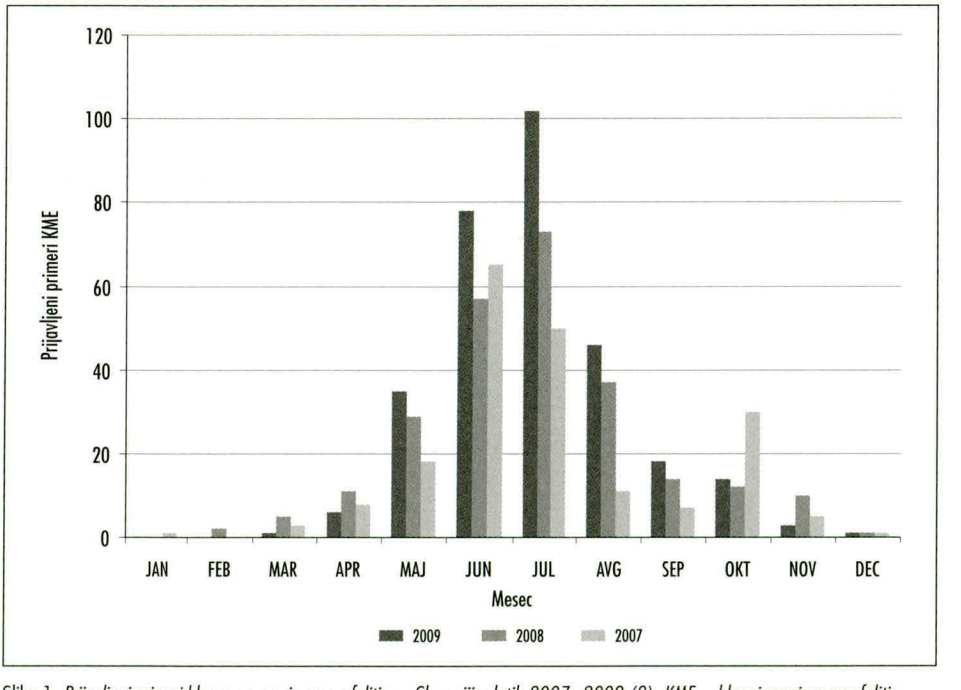
Klopni meningoencefalitis (KME) je virusna zoonoza, ki se prenaša z ugrizom klopa iz rodu *Ixodes ricinus*. Vbod klopa je neboleč in zato pogosto neopažen, saj ima njegova slina anestezijski učinek. Če je klop okužen z virusom KME, ga med sesanjem s slino vbrizga v kožo gostitelja. Virus se sprva razmnožuje na mestu ugriza, nato pa se preko mezgovnic širi v področne bezgavke, iz njih prehaja v kri in končno napade občutljive organske sisteme. Vsak klop ni okužen in tudi po vbodu okuženega klopa ne pride vedno do okužbe gostitelja *(1, 2)*.

EPIDEMIOLOGIJA

Klopi se nahajajo v grmovju vlažnih mešanih gozdov, njihovi podrasti, v travi in tudi na vrtu. Najdemo jih vse do nadmorske višine okrog 1.600 m, največ pa jih je do višine 600 m. Nevarnost okužbe s KME traja od februarja do novembra. Bolezen se pojavlja sezonsko, najpogosteje od maja do oktobra, kar je razvidno iz slike 1 *(1, 2)*.

V Sloveniji je bolezen endemična. Endemična območja obsegajo predvsem Gorenjsko, Štajersko in Koroško. V zadnjem času se okužbe pojavljajo tudi v poprej neendemičnih območjih, zato je preprečevanje okužbe smiselno v vsej Sloveniji *(1, 2, 3)*. Bolezen je endemična tudi v drugih evropskih državah, predvsem v sosednji Avstriji, na Madžarskem, Hrvaškem, Češkem, Slovaškem, Poljskem, v osrednji Nemčiji in Skandinaviji *(1–4)*.

Po podatkih Inštituta za varovanje zdravja Republike Slovenije se število obolelih za KME iz leta v leto spreminja in v precejšnji meri niha, kar je prikazano v tabeli 1. Povprečno letno število prijav v zadnjih petih letih je bilo 285. Za boljšo ponazoritev letnega nihanja pojava bolezni naj omenimo, da je bilo na primer leta 2006 prijavljenih kar 373 primerov bolezni, leto kasneje pa le 199. Povprečna letna incidenca KME v Sloveniji v zadnjih petih letih je 14,1/100.000 prebivalcev. Po podatkih iz Eurosurveillance je bila Slovenija leta 2003 po incidenci med 13 evropskimi državami na tretjem mestu – takrat je letna incidenca KME znašala 13,6/100.000 prebivalcev *(3)*.



Slika 1. *Prijavljeni primeri klopnega meningoencefalitisa v Sloveniji v letih 2007–2009 (2). KME – klopni meningoencefalitis.*

Tabela 1. *Prijavljeni primeri klopnega meningoencefalitisa v Sloveniji v letih 1999–2009 po mesecih (2).*

	januar	februar	marec	april	maj	junij	julij	avgust	september	oktober	november	december	SKUPAJ
1999	0	0	1	3	7	23	45	22	11	22	12	4	**150**
2000	1	0	0	2	14	34	54	34	15	14	24	5	**197**
2001	0	0	7	13	33	61	66	24	11	25	19	1	**260**
2002	1	2	5	10	21	65	88	31	22	6	9	2	**262**
2003	0	0	0	5	39	84	80	26	11	30	6	1	**282**
2004	0	0	0	15	27	33	66	33	10	10	8	2	**204**
2005	0	0	2	6	24	51	89	59	41	20	4	1	**297**
2006	2	0	0	9	36	79	103	51	51	26	10	6	**373**
2007	1	0	3	8	18	65	50	11	7	30	5	1	**199**
2008	0	2	5	11	29	57	73	37	14	12	10	1	**251**
2009	0	0	1	6	35	78	102	46	18	14	3	1	**304**

POTEK BOLEZNI

Na mestu vboda klopa navadno ni vidnih kožnih sprememb *(2)*. Bolezen poteka večinoma asimptomatsko ali z neznačilnimi simptomi oziroma znaki (na primer kot blaga vročinska bolezen). Čas inkubacije znaša v povprečju 7–14 dni, čeprav je lahko – sicer zelo redko – tudi krajši (3 dni) ali traja celo 4 tedne.

Za klinično obliko bolezni zboli 10–30 % okuženih. Potek bolezni je običajno dvofazen. Prva faza, ki jo imenujemo faza viremije, se kaže z nespecifičnimi simptomi, kot so slabo počutje, utrujenost, bolečine v mišicah, glavi, trebuhu, križu in subfebrilna temperatura. Redko se pojavita bruhanje in driska. Prvi fazi sledi asimptomatsko obdobje, ki običajno traja od 1 dneva do 20 dni.

Nato nastopi druga faza, ki se kaže s specifičnimi simptomi in znaki prizadetosti osrednjega živčevja – bodisi kot meningitis, meningoencefalitis, meningoencefalomielitis ali meningoencefaloradikulitis. Od naštetih oblik sta najpogostejši prvi dve. Zanju so značilni visoka vročina (tudi nad 39 °C), hud glavobol, slabost, bruhanje, zaspanost ali druge motnje zavesti, tremor rok in/ali jezika ter žariščni nevrološki izpadi. Prisotni so tudi znaki meningealnega draženja. Virus KME lahko povzroči tudi miokarditis ali prizadene jetra in druge organe *(1, 2, 4–6)*.

VLOGA ZDRAVNIKA DRUŽINSKE MEDICINE PRI ODKRIVANJU IN ZDRAVLJENJU BOLEZNI

Kadar v ambulanti družinske medicine na podlagi anamneze, simptomov in/ali znakov posumimo na KME, bolnika pod nujno napotimo k infektologu. Pred tem lahko opravimo osnovne laboratorijske preiskave krvi, ki so nam na voljo (C-reaktivni protein, hemogram, diferencialna krvna slika). Z njimi lahko v prvi fazi bolezni ugotavljamo levko- in/ali trombopenijo, v drugi pa nevrofilno levkocitozo. Lahko so zvišane vrednosti aspartat aminotransferaze, alanin aminotransferaze, laktat dehidrogenaze in kreatin kinaze. Ob sumu na miokarditis posnamemo EKG *(1, 4, 6)*. Pregled pri infektologu vključuje dodatno diagnostiko. Bolnik je praviloma zdravljen v bolnišnici. Bolnišnično zdravljenje je različno dolgo – od 3 do celo 40 tednov *(1, 4)*.

POSLEDICE BOLEZNI IN POMEN PREPREČEVANJA KLOPNEGA MENINGOENCEFALITISA

V večini primerov je okrevanje po bolezni dobro in popolno, vendar lahko v nekaterih primerih traja več mesecev ali celo let. Možne so tudi trajne posledice v obliki glavobo-

la, zmanjšane delovne sposobnosti ali koncentracije, parez ali celo ohromelosti. Pri odraslih je lahko bolezen tudi smrtna, in sicer pri 1–2 % bolnikov *(1, 2, 5)*.

Ker je zdravljenje KME zgolj simptomatsko in se lahko konča tudi s smrtjo, je preprečevanje bolezni izrednega pomena. To lahko zelo učinkovito dosežemo s cepljenjem. Brez cepljenja so pred ponovno okužbo zaščiteni le tisti, ki so bolezen že preboleli *(1–6)*.

NAČINI PREPREČEVANJA BOLEZNI

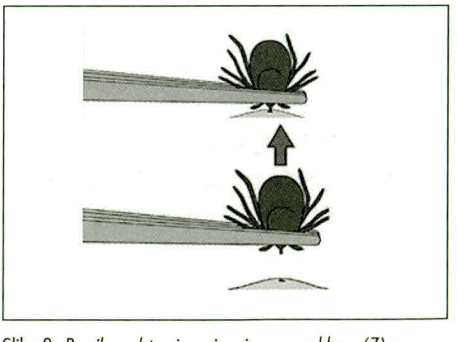
Okužbo z virusom KME preprečujemo na tri načine:

- s preprečitvijo vboda klopa,
- s pasivno imunizacijo in
- z aktivno imunizacijo – cepljenjem.

Preprečevanje vboda klopa

Pred vbodom klopa se lahko zaščitimo na več načinov. Eden od njih je primerna obleka, ki naj bo po možnosti svetla, da klopa lažje opazimo. Čim več kože naj bo pokrite. Drug način je uporaba repelentov, katerih vonj klopa odganja in tako varuje pred okužbo.

Po prihodu z endemičnega območja je treba čim prej pregledati celotno telo, obleko in ostale predmete ter morebitnega prisesanega klopa čim prej odstraniti. Pri tem uporabimo dobro pinceto, s katero lahko klopa zgrabimo čisto ob koži in ga odločno potegnemo iz kože. Kožo nato umijemo z milom in s toplo vodo. Uporaba mazil, krem, laka za nohte, petroleja ali česarkoli drugega se ne priporoča. Čim hitreje klopa opazimo in pravilno odstranimo, manjša je možnost okužbe *(1, 2, 5, 7)*. Odstranjevanje klopa je prikazano na sliki 2.



Slika 2. *Pravilno odstranjevanje prisesanega klopa (7).*

Pasivna imunizacija

Pasivna imunizacija pomeni uporabo specifičnih imunoglobulinov, ki preprečijo pojav bolezni. Dajati jih je treba v roku do 96 ur po vbodu klopa, vendar se zaradi možnosti pojava hujšega kliničnega poteka bolezni zelo malo oziroma sploh ne uporabljajo. Znana so namreč poročila o primerih, ko je dajanje specifičnega gamaglobulina celo podaljšalo znake KME *(1, 4)*. Bolj uporabna in učinkovita je aktivna imunizacija – cepljenje.

Aktivna imunizacija – cepljenje proti klopnemu meningoencefalitisu

Cepljenje je najbolj učinkovit ukrep za zaščito pred KME. Cepivo je varno in praktično stoodstotno učinkovito. Njegove prednosti in slabosti so prikazane v tabeli 2. Na slovenskem tržišču je na voljo cepivo iz inaktiviranega virusa *(1, 2)*.

Cepljenje proti KME je po slovenskem programu imuno- in kemoprofilakse obvezno za vse osebe, ki so pri svojem delu ali praktičnem pouku izpostavljene okužbi z virusom KME (npr. gozdarji, lovci, kmetje, vojaki, laboratorijski delavci). Priporočamo ga vsem starejšim od enega leta, ki se veliko gibljejo v naravi v endemičnem območju, ki zajema večino severne in zahodne Slovenije *(1, 4, 5, 8)*.

Za optimalno zaščito so potrebni trije odmerki cepiva. Prvemu odmerku sledi drugi po 1–3 mesecih, tretji pa po 9–12 mesecih. Prvi poživitveni odmerek za ohranjanje imunosti se priporoča tri leta po prvem cepljenju, naslednji pa vsakih pet let. Priporočljivo je, da se cepljenje s prvima dvema odmerkoma opravi v zimskih mesecih z enomesečnim razmakom, saj se tako vzpostavi zaščita pred boleznijo še pred aktivnostjo klopov. Če začnemo s cepljenjem kasneje, npr. v poletnih mesecih, je priporočljivo dobiti drugi odmerek cepiva že dva tedna po prvem, da čim prej dosežemo zaščitni nivo protiteles *(1, 2, 4)*.

Kontraindikacije za cepljenje so akutne vročinske bolezni in nosečnost. Proti KME se ne smejo cepiti osebe s hudo alergično reak-

Tabela 2. *Razlogi za cepljenje proti virusu klopnega meningoencefalitisa in razlogi proti cepljenju.*

Za	Proti
• Cepivo je varno in učinkovito. • Po treh odmerkih zaščiti 97–98,5 % prejemnikov. • Stranski učinki so redki, blagi in večinoma lokalni (lokalna rdečina, oteklina, bolečina). • Dobra dostopnost (ambulanta izbranega osebnega zdravnika, Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, področni zavodi za zdravstveno varstvo).	• Obstaja možnost resnejših stranskih učinkov. • Resni stranski učinki so redki – kažejo se lahko z vročino do 38 °C, ki po največ 24 urah izzveni, ali bruhanjem. • Cepivo lahko povzroča težave pri bolnikih z avtoimunskimi boleznimi (npr. multiplo sklerozo). • Neobvezno (prostovoljno) cepljenje je samoplačniško.

cijo po predhodnem odmerku cepiva ali s hudo alergijo na jajčne beljakovine *(1, 2, 4)*. Cepljenje poteka v vseh območnih zavodih za zdravstveno varstvo in tudi pri izbranih osebnih zdravnikih *(2)*.

VLOGA ZDRAVNIKA DRUŽINSKE MEDICINE PRI PREPREČEVANJU KLOPNEGA MENINGOENCEFALITISA

Zdravnik družinske medicine prihaja v prvi stik z bolnikom s KME. Za njegovo pravilno ukrepanje je pomembno zlasti pravočasno prepoznavanje bolezni ali zgolj sum nanjo. Glede na to, da je v Sloveniji povprečno nekaj manj kot 300 primerov KME letno, lahko pričakujemo, da bo vsak zdravnik družinske medicine pri svojem delu srečal takšnega bolnika. Kot je bilo že omenjeno, je zaradi dobre možnosti zaščite pred boleznijo bistveno cepljenje proti KME. Izvajanje samega cepljenja v ambulanti zdravnika družinske medicine je v veliki meri odvisno od časa, ozaveščenosti in zavzetosti izbranega osebnega zdravnika. Slednje ugotavlja tudi Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, ki namerava ozaveščanju zdravnikov družinske medicine o pomembnosti cepljenja proti KME nameniti še več pozornosti *(2, 3)*.

Ker je v Sloveniji cepljenje proti KME po zakonu obvezno le za določeno populacijo, je precepljenost ostalega prebivalstva v veliki meri odvisna od lastne motivacije za cepljenje, ki jo lahko spodbuja tudi ustrezna promocija s strani nacionalnih inštitucij. Vloga in cilj zdravnika družinske medicine je torej za cepljenje in izvajanje ostalih preventivnih ukrepov čim bolj motivirati ostalo prebivalstvo, predvsem v okviru svojih opredeljenih bolnikov. Pri tem je lahko v veliko pomoč tehnika motivacijskega intervjuja, s katero skušamo ugotoviti bolnikove morebitne pomisleke, skrbi in zadržke. V pomoč pri tem pogovoru so nam lahko tudi različne zloženke in ostali mediji. Seveda je treba bolniku realno predstaviti vse koristi, ki jih pričakujemo od cepljenja, in tudi možne stranske učinke.

V zadnjih letih se v ambulanti zdravnika družinske medicine vedno bolj uveljavlja projekt t. i. referenčnih ambulant. Z referenčno ambulanto je zdravnik družinske medicine dobil pomembno novo sodelavko, ki se veliko ukvarja s preventivo. Glede na njeno vlo-

Tabela 3. *Cepljenje proti virusu klopnega meningoencefalitisa po starostnih skupinah v letu 2010 (3). KME – klopni meningoencefalitis.*

Starostna skupina	Cepljeni proti KME				
	1. odmerek	2. odmerek	3. odmerek	revakcinacija	SKUPAJ
0–18	6.016	5.728	6.074	3.144	**20.962**
19–64	10.303	9.634	10.303	9.549	**39.789**
≥65	896	820	1.345	1.567	**4.628**
SKUPAJ	**17.215**	**16.182**	**17.722**	**14.260**	**65.379**

Tabela 4. *Cepljenje proti virusu klopnega meningoencefalitisa po zdravstvenih regijah v letu 2010 (3). KME – klopni meningoencefalitis, odm – odmerek, štud. – študenti.*

Regija	Indikacija	Cepljeni proti KME				
		1. odm.	2. odm.	3. odm.	revakcinacija	SKUPAJ
CELJE	izpostavljenost pri delu	105	98	120	291	614
	izpostavljenost pri vajah (dijaki, štud.)	40	36	51	0	127
	ostali	1.306	1.245	1.249	1.144	4.944
	SKUPAJ	1.451	1.379	1.420	1.435	5.685
NOVA GORICA	izpostavljenost pri delu	368	329	100	200	997
	izpostavljenost pri vajah (dijaki, štud.)	0	0	31	3	34
	ostali	687	671	812	322	2.492
	SKUPAJ	1.055	1.000	943	525	3.523
KOPER	izpostavljenost pri delu	52	40	68	83	243
	izpostavljenost pri vajah (dijaki, štud.)	136	127	137	15	415
	ostali	442	399	453	261	1.555
	SKUPAJ	630	566	658	359	2.213
KRANJ	izpostavljenost pri delu	104	102	76	190	472
	izpostavljenost pri vajah (dijaki, štud.)	98	98	101	14	311
	ostali	2.413	2.341	3.324	2.944	11.022
	SKUPAJ	2.615	2.541	3.501	3.148	11.805
LJUBLJANA	izpostavljenost pri delu	913	678	653	845	3.089
	izpostavljenost pri vajah (dijaki, štud.)	741	801	675	293	2.510
	ostali	4.619	4.258	4.472	2.992	16.341
	SKUPAJ	6.273	5.737	5.800	4.130	21.940
MARIBOR	izpostavljenost pri delu	206	260	163	391	1.020
	izpostavljenost pri vajah (dijaki, štud.)	149	164	179	2	494
	ostali	2.666	2.565	2.649	1.940	9.820
	SKUPAJ	3.021	2.989	2.991	2.333	11.334
MURSKA SOBOTA	izpostavljenost pri delu	67	62	171	100	400
	izpostavljenost pri vajah (dijaki, štud.)	11	11	11	10	43
	ostali	526	512	534	598	2.170
	SKUPAJ	604	585	716	708	2.613
NOVO MESTO	izpostavljenost pri delu	296	209	149	204	858
	izpostavljenost pri vajah (dijaki, štud.)	1	0	0	0	1
	ostali	425	353	404	237	1.419
	SKUPAJ	722	562	553	441	2.278
RAVNE	izpostavljenost pri delu	18	12	6	9	45
	izpostavljenost pri vajah (dijaki, štud.)	39	39	0	0	78
	ostali	787	772	1.134	1.172	3.865
	SKUPAJ	844	823	1.140	1.181	3.988
SLOVENIJA	izpostavljenost pri delu	2.129	1.790	1.506	2.313	7.738
	izpostavljenost pri vajah (dijaki, štud.)	1.215	1.276	1.185	337	4.013
	ostali	13.871	13.116	15.031	11.610	53.628
	SKUPAJ	**17.215**	**16.182**	**17.722**	**14.260**	**65.379**

go in delo bi lahko predstavljala idealno promotorko cepljenja, za kar pa bi jo bilo treba dodatno izobraziti. Z njeno pomočjo bi lahko v večji meri kot doslej pristopili k osveščanju bolnikov, ki tudi pred takšno odločitvijo, kot je cepljenje, za nasvet najraje vprašajo svojega izbranega zdravnika, saj mu tudi najbolj zaupajo. Le z osveščanjem celotnih timov referenčnih ambulant lahko pričakujemo večjo zavzetost medicinskega osebja in boljši odziv bolnikov.

PRIMER DOBRE PRAKSE IN PRIMERJAVA S SLOVENIJO

Prekuženost zoper KME je v različnih endemičnih področjih različna. V Sloveniji znaša 5–34 %, na Češkem 3–38 %, v Avstriji 4–8 %. Ravno sosednja Avstrija predstavlja dober primer učinkovitega zmanjšanja pojavnosti KME. V Avstriji se je delež precepljenega prebivalstva v zadnjih letih zvišal z 79 % na 87 %, incidenca bolezni pa je zgolj 1,1/100.000 prebivalcev. Zbolijo namreč samo necepljene osebe ali tisti, ki niso bili cepljeni po priporočeni shemi. Izvajajo tudi kampanje cepljenja za prebivalce, ki so poklicno izpostavljeni okužbi *(3, 4)*.

V Sloveniji največji delež precepljenih oseb predstavljajo tisti iz starostne skupine 19–64 let, ki se cepijo prostovoljno. Oboje je podrobneje prikazano v tabeli 3.

V letu 2010 se je število prijavljenih primerov KME v primerjavi z letom 2009 znižalo skoraj za polovico. Poraba cepiva proti KME postopoma narašča, cepi se vse več mlajših od 18 let.

Vseeno je precepljenost proti KME v Sloveniji še vedno zelo nizka. Raziskava na reprezentativnem vzorcu iz leta 2007 je pokazala, da je bilo cepljenih le okrog 12,4 % prebivalcev Slovenije, starih 15 let ali več. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije ocenjuje, da se zoper KME cepi le okrog 5 % prebivalstva. Podrobnosti za leto 2010 kaže tabela 4.

ZAKLJUČEK

Cepljenje ostaja edina zanesljiva in varna metoda za učinkovito preprečevanje KME. Zdravnik družinske medicine je zelo pomemben člen v ozaveščanju prebivalstva – predvsem svojih opredeljenih bolnikov – glede preprečevanja omenjene bolezni. V kolikšni meri se bo tega posluževal, je odvisno predvsem od njegove lastne ozaveščenosti in zavzetosti, ki je lahko ob veliki obremenjenosti zdravnikov družinske medicine v ambulantah (povprečno 7 minut na bolnika) nekoliko zapostavljena. Cepljenje lahko izvaja v svoji lastni ambulanti, kjer je za svoje opredeljene bolnike najbolj dostopen. Glede na endemičnost in pogostost okužbe s KME v Sloveniji ter relativno nizko stopnjo precepljenosti prebivalstva bo vsekakor potrebno še precej truda in dodatne strategije promocije na nacionalni ravni.

V prihodnosti bi lahko diplomirana medicinska sestra v referenčni ambulanti predstavljala idealno promotorko cepljenja proti KME. Z njeno pomočjo bi lahko v večji meri dejavno pristopili k osveščanju svojih bolnikov. Le z osveščanjem celotnih timov referenčnih ambulant lahko pričakujemo večjo zavzetost medicinskega osebja in boljši odziv bolnikov.

LITERATURA

1. Radšel-Medvešček A. Klopni meningoencefalitis. In: Marolt-Gomišček M, Radšel-Medvešček A, eds. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Tangram; 2002.
2. Klopni meningoencefalitis [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2010 [citirano 2013 Jan 17]. Dosegljivo na: http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=146&pi=5&_5_id=1026&_5_PageIndex=0&_5_groupId=279&_5_newsCategory=&_5_action=ShowNewsFull&pl=146-5.0
3. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. Analiza izvajanja cepljenja v Sloveniji v letu 2010. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja; 2011.

4. Likar M. Cepiva, vodnik za zdravnike. Ljubljana: Zdravniška zbornica Slovenije; 2007.
5. Kovanen J. Encefalitis. In: Kunnamo I, Kersnik J, Švab I, eds. Na dokazih temelječe medicinske smernice. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine; 2006.
6. Kaye MK. Arboviridae, Arenavidiae and Filoviridae. In: Porter RS, Kaplan JL, eds. The Merck manual of diagnosis nad therapy. 19th ed. Whitehouse Station: Merck Research Laboratories, Division of Merck & Co.; 2011.
7. CDC: Tick removal [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2012 [citirano 2013 Jan 17]. Dosegljivo na: http://www.cdc.gov/ticks/removing_a_tick.html
8. Pravilnik o določitvi Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2012. Uradni list RS št. 42/2012.

Barbara Salobir[1]

Je izbira antihipertenziva postala rutinsko opravilo?

Has the Choice of Antihypertensive Drug Become a Routine Task?

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, antihipertenzijsko zdravljenje

Arterijska hipertenzija, ki je pri bolnikih s sladkorno boleznijo pogost problem, ima pomemben vpliv na srčno-žilno obolevnost in umrljivost. Z zgodnjim ugotavljanjem in učinkovitim zdravljenjem visokega krvnega tlaka in drugih pridruženih dejavnikov tveganja lahko srčno-žilne zaplete preprečimo. Truditi se moramo, da krvni tlak znižamo do ciljnih vrednosti, kar pa lahko dosežemo le z intenzivnim izvajanjem nefarmakoloških ukrepov in kombinacijo različnih antihipertenzijskih zdravil, ki naj bi vključevala zaviralec renin-angiotenzinskega sistema.

ABSTRACT

KEY WORDS: arterial hypertension, diabetes mellitus, antihypertensive treatment

Arterial hypertension, which is a common problem in patients with diabetes, has a significant impact on cardiovascular morbidity and mortality. Early detection and effective treatment of high blood pressure and other risk factors may prevent cardiovascular events. Efforts must be made to reduce blood pressure to target level. To reach blood pressure goal, intensive lifestyle intervention and combination of different antihypertensive drugs must be initiated. In combination treatment a renin-angiotensin system blocker should be included.

[1] Mag. Barbara Salobir, dr. med., Klinični oddelek za hipertenzijo, Interna klinika, Bolnica dr. Petra Držaja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova cesta 62, 1000 Ljubljana; barbara.salobir@kclj.si

UVOD

Po priporočilih zadnjih smernic za zdravljenje arterijske hipertenzije naj bi krvni tlak znižali pod 140/90 mmHg. Pri bolnikih z visokim tlakom in s povečanim srčno-žilnim tveganjem, kamor sodijo tudi bolniki s sladkorno boleznijo, pa naj bi krvni tlak znižali do 130–135/80–85 mmHg *(1)*.

Zdravljenje vključuje nefarmakološke ukrepe in zdravila. Po smernicah med zdravila prvega izbora sodijo tiazidni diuretiki, β-blokatorji, kalcijevi antagonisti, inhibitorji angiotenzinske konvertaze (angl. *angiotensin converting enzyme*, ACE) in antagonisti angiotenzina II (slika 1) *(1)*.

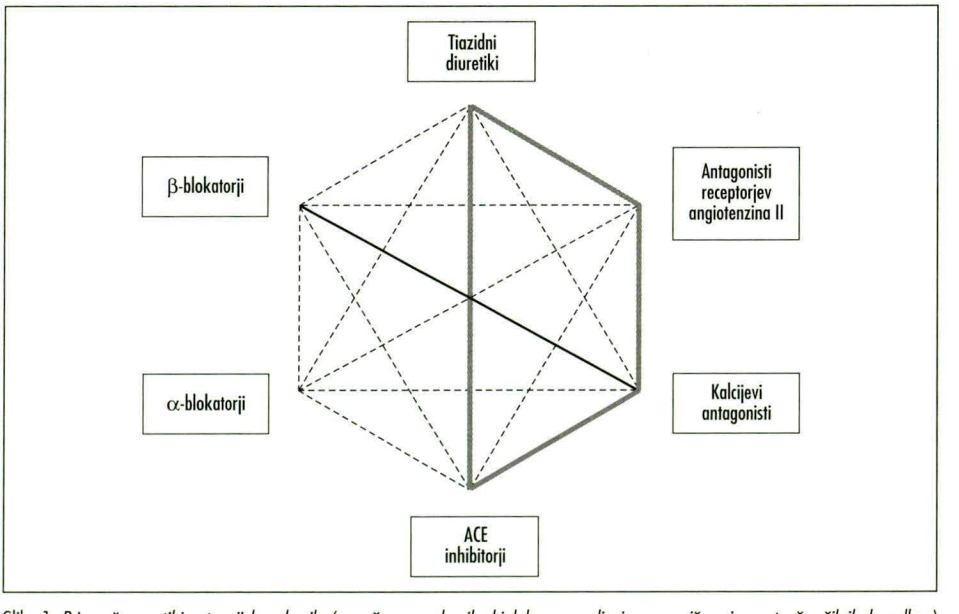
NEFARMAKOLOŠKI UKREPI

Nefarmakološki ukrepi za znižanje arterijskega tlaka, kot so omejitev uživanja soli, zdrava uravnotežena prehrana, redna telesna aktivnost, zmanjšanje prekomerne telesne teže, opustitev kajenja in omejitev uživanja alkohola, predstavljajo pomemben ukrep. Ob učinkovitem izvajanju nefarmakoloških ukrepov bo bolnik najverjetneje potreboval manj antihipertenzijskih zdravil *(2)*. Zaradi povečane ogroženosti bolnikov z arterijsko hipertenzijo in sladkorno boleznijo jih tudi pri blago zvišanem krvnem tlaku (> 140/90 mmHg) uvajamo hkrati z zdravili *(2)*.

ANTIHIPERTENZIJSKA ZDRAVILA

Tiazidni diuretiki, β-blokatorji, kalcijevi antagonisti, ACE-inhibitorji in antagonisti angiotenzina II so, po priporočilih zadnjih evropskih in slovenskih smernic za zdravljenje arterijske hipertenzije, primerna zdravila za zdravljenje arterijske hipertenzije tudi pri bolnikih s sladkorno boleznijo, saj dokazano učinkovito zmanjšajo pojavnost srčno-žilnih zapletov *(3)*. Ta učinek je v veliki meri posledica znižanja krvnega tlaka in ni odvisen od vrste antihipertenzijskega zdravila. Niso pa vsa antihipertenzijska zdravila enaka. Zdravljenje moramo prilagoditi vsakemu posameznemu bolniku glede na prisotne dejavnike tveganja, prizadetost tarčnih organov in pridružene bolezni.

Antihipertenzijska zdravila se med seboj razlikujejo tudi glede na diabetogeni učinek.



Slika 1. *Priporočena antihipertenzijska zdravila (označena so zdravila, ki dokazano vplivajo na manjšo pojavnost srčno-žilnih dogodkov) in najprimernejše kombinacije (povzeto po evropskih smernicah za zdravljenje arterijske hipertenzije, 2009). ACE – angiotenzinska konvertaza (angl. angiotensin converting enzyme).*

Verjetnost za novonastalo sladkorno bolezen znaša 0,62 (0,51–0,77) pri zdravljenju z zaviralci angiotenzina II, 0,67 (0,57–0,79) pri ACE-inhibitorjih, 0,79 (0,67–0,92) pri kalcijevih antagonistih in 0,93 (0,78–1,11) pri β-blokatorjih v primerjavi z diuretiki (referenčno zdravilo = 1) *(4)*. Zaradi navedenega učinka zdravljenje s kombinacijo diuretika in β-blokatorja v primarni preventivi pri bolnikih z visokim tveganjem za nastanek sladkorne bolezni ni priporočljivo *(5)*.

Zaviralci renin-angiotenzinskega sistema

ACE-inhibitorji poleg učinkovitega znižanja krvnega tlaka lahko preprečijo nastanek ali upočasnijo napredovanje strukturnih sprememb na srcu, ožilju (npr. diabetične retinopatije) in ledvicah (npr. mikroalbuminurije in proteinurije). Zaradi vpliva na povečanje občutljivosti na inzulin lahko vplivajo na izboljšanje urejenosti krvnega sladkorja. V zelo redkih primerih pa so lahko tudi vzrok hipoglikemije *(6)*. Ne vplivajo na presnovo lipidov.

Bolniki z visokim tlakom in s sladkorno boleznijo za učinkovito znižanje krvnega tlaka običajno potrebujejo več antihipertenzijskih zdravil. Zaradi dokazanih protektivnih učinkov naj bi zdravljenje vedno vključevalo zaviralec renin-angiotenzinskega sistema (RAS). Antagonisti angiotenzina II imajo podobne učinke kot ACE-inhibitorji. Zaradi možnih stranskih učinkov kombinacija ACE-inhibitorja z zaviralcem angiotenzina II ni priporočljiva *(7)*.

Kalcijevi antagonisti

Ločimo dihidropiridinske (nifedipin, amlodipin idr.) in nedihidropiridinske (verapamil in diltiazem) kalcijeve antagoniste. Kalcijevi antagonisti učinkovito znižajo krvni tlak in nimajo neželenih učinkov na metabolizem lipidov in krvnega sladkorja. Bolniki jih večinoma dobro prenašajo. Podobne zaščitne učinke na ledvice kot ACE-inhibitorji imajo tudi nedihidropiridinski kalcijevi antagonisti. Zaradi superiornosti pri preprečevanju diabetične nefropatije pa sodijo ACE-inhibitorji med zdravila prvega izbora *(8)*. Kalcijeve antagoniste zaradi komplementarnega učinka pogosto predpisujemo v kombinaciji z zaviralci RAS, s tem pa ne dosežemo le izrazitejšega znižanja krvnega tlaka, manjša je tudi pojavnost nekaterih neželenih učinkov (oteklin).

β-blokatorji

β-blokatorji tudi pri sladkornih bolnikih učinkovito znižajo krvni tlak in dokazano ščitijo pred nastankom mikrovaskularnih zapletov. Zaradi svojih učinkov pa lahko prikrijejo simptome hipoglikemije. Zdravljenje z β-blokatorji poveča tveganje za razvoj novonastale sladkorne bolezni, lahko so tudi vzrok slabše urejenosti krvnega sladkorja (še posebej v kombinaciji s tiazidnimi diuretiki) *(9)*.

Karvedilol, neselektivni β- in α-1-antagonist, je zaradi metabolne nevtralnosti, manjšega pojavljanja mikroalbuminurije oz. zmanjšanja mikroalbuminurije v primerjavi z metoprololom ter izboljšanja preživetja bolnikov s srčnim popuščanjem, β-blokator izbora pri bolnikih s sladkorno boleznijo *(10)*.

Na splošno β-blokatorji pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo in sladkorno boleznijo ne sodijo med zdravila prvega izbora, so pa nepogrešljivi pri bolnikih s koronarno boleznijo, srčnim popuščanjem in tahikardijo *(11)*.

Diuretiki

Tiazidi in tiazidom podobni diuretiki v nizkih odmerkih ob hkratni omejitvi soli v prehrani učinkovito znižajo krvni tlak zaradi zmanjšanja volumna zunajcelične tekočine, kar še dodatno okrepi antihipertenzijski učinek ACE-inhibitorjev. ACE-inhibitorji lahko preprečijo ali omilijo nekatere neželene učinke diuretikov npr. hipokalemijo, hiperurikemijo in hiperlipidemijo. Tiazidni diuretiki v visokih odmerkih lahko poslabšajo glikemijo zaradi motenj v izločanju inzulina in povečane odpornosti na inzulin *(12)*.

Diuretiki zanke ne sodijo v rutinsko antihipertenzijsko zdravljenje. Uporabljamo jih le pri okrnjeni ledvični funkciji (oGF < 30 ml/min/1,73 m^2) ali izraziti hipervolemiji.

Antagonisti aldosterona (spironolakton in eplerenon) lahko pri izbranih bolnikih učinkovito znižajo krvni tlak. Lahko pa povzročijo hiperkalemijo, h kateri se še posebej nagibajo sladkorni bolniki, ki prejemajo zaviralec RAS.

Tiazidni diuretiki kljub neželenim učinkom na presnovo glukoze, lipidov in elektrolitsko ravnovesje še vedno predstavljajo pomemben (nepogrešljiv) del antihipertenzijskega zdravljenja. V izogib neželenim učinkom jih predpisujemo v nizkih odmerkih in v kombinaciji z drugimi antihipertenzivi. Če je le mogoče, se izogibamo kombinaciji z β-blokatorji *(11)*.

α-blokatorji

α-blokatorji učinkovito znižajo krvni tlak in imajo v primerjavi z ACE-inhibitorji in kalcijevimi antagonisti ugodnejši metabolni profil, vendar zaradi ortostatske hipotenzije ne sodijo med zdravila prvega izbora *(13)*. Predpisujemo jih, kadar je potrebno večtirno zdravljenje, zlasti pri moških z benigno hipertrofijo prostate.

Kombinacijsko zdravljenje

Za takojšnjo uvedbo kombinacijskega zdravljenja (dveh komplementarnih antihipertenzijskih zdravil) se lahko odločimo pri hudi hipertenziji (to je, kadar je sistolični krvni tlak ≥ 20 mmHg in/ali diastolični ≥ 10 mmHg nad ciljno vrednostjo) *(5)*. Pri sladkornih bolnikih z arterijsko hipertenzijo pogosto ugotavljamo odpornost na antihipertenzijsko zdravljenje, kar nas navaja k takojšnji uvedbi kombinacijskega zdravljenja *(11)*.

Možne so številne kombinacije antihipertenzijskih zdravil (slika 1). Zdravljenje temelji na uvedbi zaviralca RAS, ki ga lahko kombiniramo s kalcijevim antagonistom ali tiazidnim diuretikom. Rezultati raziskave ACCOMPLISH tudi pri hipertonikih s sladkorno boleznijo, zaradi manjše pojavnosti srčno-žilnih zapletov ob enakem učinku na krvni tlak potrjujejo superiornost kombinacije ACE-inhibitorja s kalcijevim antagonistom v primerjavi s kombinacijo ACE-inhibitorja in tiazidnega diuretika *(14)*.

Če z navedeno kombinacijo antihipertenzijskih zdravil ne dosežemo zadostnega znižanja krvnega tlaka, pa postopoma dodajamo antihipertenzijska zdravila iz drugih skupin. Zaželeno je, da je tretje antihipertenzijsko zdravilo diuretik. Izbrati moramo dovolj močan in dolgo delujoč diuretik. Izbor prilagajamo drugim spremljajočim boleznim.

ZAKLJUČEK

Z zgodnjim odkrivanjem in zdravljenjem arterijske hipertenzije in drugih dejavnikov tveganja pri bolnikih s sladkorno boleznijo lahko preprečimo ali upočasnimo progres makro- in mikrovaskularnih zapletov. Kakšen je optimalni ciljni krvni tlak pri bolniku z visokim tlakom in s sladkorno boleznijo, še ni dokončno dorečeno. Krvni tlak naj bi znižali pod 140/90 mmHg, zaželeno je, da bi se gibal okoli, ne pa pod 130/80 mmHg. Vse bolnike moramo spodbujati, da spremenijo življenjski stil, zlasti je pomembno postopno zmanjšanje prekomerne telesne teže in omejitev soli. Od zdravil lahko uporabljamo diuretike, β-blokatorje, kalcijeve antagoniste, ACE-inhibitorje in antagoniste angiotenzina II. Zaradi pričakovanih protektivnih učinkov so zaviralci RAS zdravila prvega izbora tako v monoterapiji kot pri kombinacijskem zdravljenju.

LITERATURA

1. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens. 2009; 27: 2121–58.
2. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Circulation. 2007; 115: 114.
3. Turnbull F, Neal B, Algert C, et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Arch Intern Med. 2005; 165: 1410–9.

4. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet. 2007; 369: 201–7.
5. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2007; 28 (12): 1462–536.
6. Herings RM, de Boer A, Stricker BH, et al. Hypoglicemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. Lancet. 1995; 345: 1195.
7. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008; 358 (15): 1547–59.
8. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. N Eng J Med. 2004; 351: 1941.
9. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet. 2007; 369: 201–7.
10. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes melilitus and hypertension: a randomised controlled trial. JAMA. 2004; 292: 2227.
11. Grossman E, Messerli FH. Management of blood pressure in patients with diabetes. Am J Hypertens. 2011; 24: 863–75.
12. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002; 288: 2981–97.
13. Giordano M, Matsuda M, Sanders L, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors, Ca2+ channel antagonists, and alpha-adrenergic blockers on glucose and lipid metabolism in NIDDM patients with hypertension. Diabetes. 1995; 44: 665.
14. Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, et al. Baseline characteristics in the Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) trial: a hypertensive population at high cardiovascular risk. Blood Press. 2007; 16: 13–9.

Polona Selič[1]

Nesramni in žaljivi bolniki v ambulantah družinske medicine: Ali gre za nasilneže in kako z njimi ravnati

Dealing with Family Practice Attendees Who Behave Inappropriately: Are They Violent or Just Annoying?

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: družinska medicina, odnos zdravnik-bolnik, čustva, izzivalno (nasprotovalno) vedenje, nasilno vedenje

V družinski medicini odnos med zdravnikom in bolnikom v pomembni meri vpliva na zadovoljstvo bolnika, pa tudi na bolnikovo sodelovanje v procesu zdravljenja. Bolnikova ocena odnosa z zdravnikom odraža njegovo dojemanje in doživljanje poznanosti, zaupanja, pripadnosti, spoštovanja in všečnosti. Za bolnika so bolj kot zdravnikovo strokovno znanje pomembne komunikacijske in odnosne kompetence. Zdravnik in bolnik oblikujeta medsebojni odnos z različnimi pričakovanji, njuni vlogi sta asimetrični. Tudi zaznavanje bolezni je različno, kar vpliva na pričakovanja in vedenje obeh. V odnosu med zdravnikom in bolnikom je značilno obojestransko pričakovanje zaupanja, sodelovanja in odgovornega ravnanja. Da bi bil dovolj udoben in varen, je treba uravnavati neizogibno ambivalentnost, negotovost in strah pri obeh ter bolnikovo ranljivost in odvisnost. Ti dve sta velikokrat še posebej prisotni pri bolnikih, ki se vedejo odklonilno ali žaljivo. Številni avtorji trdno zastopajo oceno o naraščajočem nasilju bolnikov, obravnavanih na primarni ravni zdravstvenega varstva, raziskave pa zelo redko vključujejo bolnike in njihovo zaznavanje ter vrednotenje neprimernega in/ali nasilnega vedenja. Nasilje je namerno, do agresivnega vedenja pa lahko pride tudi nehote, po nesreči. Zato bi kazalo razlikovati neozaveščeno, »neprimerno« vedenje bolnikov od tistega, pri katerem se bolnik zaveda, da ravna narobe in lahko škodi drugemu (zdravniku), pa se vendarle odloči zanj.

ABSTRACT

KEY WORDS: family practice, doctor-patient relationship, emotions, agonistic behaviour, violent behaviour

The doctor-patient relationship in family medicine is of the utmost importance to patients' satisfaction and their participation in the treatment process. The patient's assessment of this relationship reflects both the perceived and the experienced qualities of the relationship, i.e. acquaintanceship, trust, loyalty, respect and agreeableness. The patients attribute a greater importance to the physicians' communication and relationship skills than their expertise in medicine. The doctor-patient relationship is based on different expectations of the two parties, as their roles are asymmetrical. The patients' expectations and behaviour are affected by their different perceptions of illnesses and health. Since the doctor-patient relationship is characterized by mutual expectation of trust, cooperation, and responsible behaviour, it is important to make this relationship sufficiently comfortable and safe so that the inevitable ambivalence, uncertainty and anxiety of both parties, as well as the patient's vulnerabi-

[1] Doc. dr. Polona Selič, univ. dipl. psih., Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana; polona.selic@siol.net

lity and dependence can be regulated. This is particularly necessary if patients behave in an improper or offensive manner. Many authors present a solid assessment of the growing incidence of violent behaviour in patients at the primary health care level; however, previous studies mostly failed to include patients and their perception as well as evaluation of improper and/or violent behaviour. Violence is intentional, while aggressive or agonistic reactions may occur unintentionally. It is therefore advisable to distinguish unconscious »inappropriate« behaviour of patients from situations where the patient is aware that he or she may be wrong and could harm others (i.e. the doctor), but decides to persist with it.

ODNOS MED ZDRAVNIKOM IN BOLNIKOM

Ob silovitemu razvoju znanosti in tehnike ostaja v družinski medicini nesporna ključna vloga podporne komunikacije med zdravnikom in bolnikom, kar potrjujejo tudi številne raziskave *(1)*. Učinkovitost komunikacije bi bilo treba vseskozi izboljševati s treningom, saj je že dolgo znano, da težave pri učinkovitem zagotavljanju zdravstvenega varstva izvirajo iz težav v sporazumevanju med zdravnikom (oziroma ponudnikom zdravstvenih storitev) in bolnikom, in niso pomembno povezane s tehničnimi zapleti ali opremo, kot je zapisal Teutsch in poudaril, da ima izboljšanje komunikacije ponudnika (zdravstvenih storitev) z bolnikom pozitivne učinke na zdravje oziroma potek zdravljenja *(1)*. Zdravilna moč medicine izhaja iz medosebnih razsežnosti odnosa med bolnikom in zdravnikom *(2)*. Stališča, prepričanja in vrednote obeh vplivajo na ta odnos *(3)*.

Zdravnikov odnos do bolnika je povezan s tem, kako sam doživlja in uresničuje svojo profesionalno vlogo. Bolnikovo dojemanje in ocenjevanje zdravnika pa izhajata iz odnosa med njima, pri čemer sta ključna trajanje odnosa in izkušenost zdravnika, bolnikovo mnenje o zdravniku in bolnikovo zaznavanje zdravnikovega mnenja *(4)*. Koncept zdravljenja, ki temelji na odnosu med zdravnikom in bolnikom, izhaja iz predpostavk, da odnos med zdravnikom in bolnikom vključuje obe osebi v interakciji, ki je recipročna in čustveno obarvana. Vsi procesi, ki vplivajo na medosebne interakcije, delujejo tudi v odnosu med zdravnikom in bolnikom, zato ga zato ni moč opisovati samo s kognitivnimi procesi (zaznavanje, mišljenje, učenje, spomin), temveč je treba upoštevati tudi čustva in razpoloženja obeh *(5)*. Bolnikove skrbi so raznolike – od strahu pred smrtjo, nezmožnostjo, trajnimi posledicami (bolezni ali poškodbe), do strahu pred bolečinami, nezaupanja v medicino, zaskrbljenosti zaradi izgube samostojnosti, neodvisnosti, statusa ipd. Nekdanji paternalistični odnos do bolnika, ko je zdravnik vedel, odločil in določil, kaj je najboljše za bolnika, je zastarel. Za sodobni podporni in v odnos usmerjeni pristop je značilno skupno odločanje. Žal pa odnos med zdravnikom in bolnikom vse bolj določa tudi potrošništvo *(1)*.

Zaznavna raven bolnika

Zdravnik naj bi temeljito in spoštljivo obravnaval bolnikove glavne skrbi in težave, predvsem pa bi moral upoštevati bolnikov odnos do bolezni. Večina zdravnikov še vedno deluje po biomedicinskem modelu, medtem ko prepričanja in stališča bolnikov izhajajo iz sociokulturnih okvirov in ne biologije. Zato naj bi zdravnik upošteval funkcionalni, socialni in simbolni pomen bolezni za bolnika ter se zavedal pristranosti lastnega pogleda na bolezen in zdravljenje *(3)*. Čeravno je zaznavanje bolezni pri zdravniku in bolniku različno, v odnosu med njima običajno deluje napačna domneva o identičnosti obeh zaznavnih ravni *(3, 6, 7)*. Bolnikova (samo)predstavitev bolezni/težav je povezana z njegovimi pričakovanji v zvezi z morebitno boleznijo, težo te bolezni in s pričakovanji o poteku zdravljenja. Po zdravnikovi odločitvi o diagnozi, se bolnik bodisi »umakne« v vlogo bol-

nika ali še naprej deluje kot zdrav človek *(6, 7)*. Instrumentalizirani in objektivizirani odnos med zdravnikom in bolnikom slednjemu onemogoča vzpostaviti kolikor toliko realen odnos do svoje bolezni. Za to potrebuje odnosno empatično komuniciranje in občutek zdravnikovega sočutnega razumevanja *(5–10)*.

Komunikacijske in odnosne kompetence zdravnika

Komunikacijske in odnosne kompetence zdravnika so za bolnika pomembnejše od strokovnega znanja. Zdravnikovi nasveti so lahko učinkoviti le, če pozna bolnikov način življenja in ga bolnik spoštuje *(6, 7)*. Bolniki lažje in hitreje oblikujejo odnos z zdravnikom, ki izpolnjuje njihova pričakovanja in potrebe, na kar najbolj vplivajo zdravnikove veščine komuniciranja. Bolniki pričakujejo, da je zdravnik zainteresiran, da dobro posluša in razumljivo razloži, se je pripravljen pogovarjati ter jih vključuje v odločanje o zdravljenju *(11–13)*. Asimetrija vlog zdravnik – bolnik ima za posledico različno zaznavanje in zahteva jasnost meja, ki jih skušajo nekateri bolniki prestopiti. Odgovornost in vloga zdravnika je, da sprejema bolnikov komunikacijski stil in spodbuja bolnikovo prosto izpoved, kar je tesno povezano s časom. Bolniki bolj cenijo zdravnika, ki si vzame čas in jih pazljivo posluša, njihovo zadovoljstvo v veliki meri izvira iz odsotnosti občutka časovne stiske *(11–13)*.

BOLNIKOVA OCENA ODNOSA Z ZDRAVNIKOM

Bolnikova ocena odnosa z zdravnikom odraža njegovo dojemanje in doživljanje poznanosti, zaupanja, pripadnosti, spoštovanja in všečnosti *(4)*. Povezanost med trajnostjo odnosa, zdravnikovo izkušenostjo in globino odnosa je mogoče ocenjevati v kontekstu posamičnih pričakovanj in zdravstvenih težav bolnika, ob stalnem delovanju za oba zadovoljujoče komunikacije *(14)*. Bolniki, ki ocenjujejo, da zdravnik z njimi komunicira ustrezno in zadovoljujoče, so bolj zadovoljni z zdravstveno oskrbo, sledijo zdravnikovim navodilom in upoštevajo terapevtski režim na eni strani, na drugi pa so bolj zavzeti in pripravljeni deliti osebno doživljanje in informacije, ki so lahko pomembne za veljavno diagnosticiranje zdravstvenih težav *(8–10)*.

Za bolnika je pomemben občutek, da »pozna« zdravnika in da zdravnik pozna njega. Šele če meni, da zdravnik upošteva njegov celotni življenjski kontekst in ne le izolirani zdravstveni problem ali simptom, se počuti sprejet in obravnavan kot oseba. Bolnik ocenjuje, da ga zdravnik razume, če le-ta izraža empatijo ter v komunikaciji seže tudi na osebno in čustveno raven. Bolniki ne zaupajo zdravniku, za katerega čutijo, da jim ne verjame, jih ne jemlje resno ter zmanjšuje težo njihovih težav *(4)*. Same veščine komuniciranja niso dovolj za oblikovanje in vzdrževanje odnosa z bolnikom, saj ta presega izmenjavo informacij ter vključuje zaznavanje, občutke v zvezi z zdravstveno težavo, cilje zdravljenja in psihosocialno podporo *(15, 16)*.

Čustva kot dejavnik v medosebni izmenjavi med zdravnikom in bolnikom

Čustvena razsežnost odnosa med zdravnikom in bolnikom je posebej povezana z nebesednimi sporočili in s komunikacijskimi veščinami, ki določajo, kako oseba obvladuje sebe in medosebne odnose (npr. samozavedanje) *(5)*. Gre za prepoznavanje svojih čustev in njihovega učinkovanja, poznavanje svojih zmogljivosti in omejitev ter čut za lastne vrednote in sposobnosti. Obvladovanje čustev oz. samoobvladovanje lastnega doživljanja, vzgibov in virov predstavljajo samonadzor, odkritost, vestnost, prilagodljivost na spremembe, njihovo obvladovanje in odprtost *(17)*. V odnosu med zdravnikom in bolnikom delujejo čustva na tri med seboj povezane načine: zdravnik in bolnik doživljata in izražata čustva ter ocenjujeta čustva drug pri drugem *(18–24)*.

»NEPRIMERNO« VEDENJE BOLNIKA

Zdravniki družinske medicine skušajo razumeti in napovedati vedenje svojih bolnikov, bolj ali manj zavzeto si prizadevajo odkriti, kaj je povzročilo, da se je oseba vedla, kot se je (npr. »neprimerno«, žaljivo), in kako so s tem povezani dogodki, ki so sledili. Ko zdravnik presoja, kaj so verjetni vzroki dejanj ali dogodkov, upošteva, ali je bolnik ravnal tako, kot je,

zaradi sebe, svojih osebnostnih značilnosti, ali pa je ravnal tako zaradi situacije, v kateri se je znašel *(25)*. Obe možni razlagi (pripisa) pomembno vplivata na zdravnikove nadaljnje stike s tem bolnikom.

Pri presojanju vedenja drugih je verjetneje, da ga dojamemo kot posledico njihovega značaja in ne situacije, v kateri so, in smo pretežno nagnjeni k temu, da druge vidimo odgovorne za njihovo lastno vedenje. To je temeljna pripisovalna (atribucijska) napaka. V določenih okoliščinah smo še bolj nagnjeni k pristranskim sodbam – če kaže, da bo imelo vedenje določene osebe učinek na nas, potem pretežno dojemamo osebo kot odgovorno za to dejanje. Kadar ocenjujemo, da je vedenje posebej namenjeno nam, je dispozicijski pripis še verjetnejši. Ko se ljudje obnašajo skladno z našimi pričakovanji, to navadno pripišemo situaciji. Nepričakovano vedenje pa običajno razumemo kot posledico njihovega »resničnega« značaja *(25)*. Zdravnik nezavedno in vseskozi ocenjuje in primerja vedenje bolnikov – tistih, s katerimi lažje in bolj udobno komunicira, pa tudi onih, ki jih prepoznava kot »težavne«. Do tega pripisa pride ravno na podlagi primerjave, ko obnašanje določene osebe primerja z obnašanjem drugih, in odkriva uglašenost vedenja tega bolnika z vedenjem ostalih. Ob zelo uglašenem vedenju zdravnik sklepa, da je vzrok situacija, če je oseba edina, ki se tako vede, lahko to razume kot posledico njenega značaja oziroma osebnosti. Konstrukt npr. »težavnega« bolnika je nedvomno povezan z zdravnikovo oceno (neprimernega) vedenja bolnika.

V odnosu med zdravnikom in bolnikom ni vzajemnega samorazkrivanja in odprtosti, kar bolnika neizogibno postavlja v odvisni položaj *(4, 6)*. Učinkovito sporazumevanje pomaga uravnavati bolnikova čustva, zagotavlja ustrezno razumevanje medicinskih informacij ter omogoča prepoznavanje in upoštevanje bolnikovih potreb, stališč in pričakovanj *(14)*. Na zdravnika in bolnika vplivajo pretekla in sedanja čustvena stanja in izkušnje ter trenutna medosebna interakcija. Čustva vplivajo na kognitivne procese in vedenje (prosocialno vedenje, priklic, odločanje, prepričevanje, obdelavo informacij in stališča). Praviloma je pozornost v komunikacijskem polju usmerjena na bolnikovo čustveno stanje (tesnobnost, depresijo, simpatijo ali antipatijo do zdravnika), vendar medosebno interakcijo med zdravnikom in bolnikom obarvajo tudi zdravnikova čustva (zahtevni, frustrirajoči bolnik lahko vzbudi jezo, prijeten, relativno zdrav, zavzet in uglajen pa simpatijo). Zdravniki se teh čustev pogosto ne zavedajo ali jih skušajo potlačiti *(18–24)*.

Bolnik, ki se »neprimerno« vede, zelo verjetno vzbudi antipatijo in/ali odpor, zato je priporočljivo namesto o težavnem bolniku razmišljati o težavni obravnavi oziroma težavnem/napornem sporazumevanju *(27)*. Stališča in pričakovanja obeh, pa tudi bolnikova življenjska zgodovina vplivajo na medosebno interakcijo *(26, 27)*. Zdravniki družinske medicine kot »težavne« praviloma ne ocenjujejo klinično problematičnih bolnikov, marveč je »težavnost« bolnika najpogosteje povezana z odnosom med zdravnikom in bolnikom, velikokrat gre v tem odnosu za težave v sporazumevanju ter za neugodno čustvovanje pri zdravniku *(28)*.

ALI JE ŽALJIV IN/ALI NESRAMEN BOLNIK TUDI NASILEN BOLNIK?

Nasilje je vedenje, ki vključuje grožnjo ali dejansko namerno uporabo fizične sile ali moči proti sebi, drugi osebi ali skupini oz. skupnosti, kar povzroči ali zelo verjetno lahko povzroči poškodbe, smrt, psihološko škodo, izkrivljen razvoj ali prikrajšanost. Da lahko neko vedenje opredelimo kot nasilje, mora vsebovati namero, fizično silo ali moč in povzročiti neugodne (škodljive) posledice *(29)*. Velikega razpona uravnavanja medosebne konfliktnosti ne bi smeli povezovati z nasiljem, ampak s področjem agresivnosti. Nasilje je pogosto, vendar napačno rabljeno kot sopomenka za agresivnost, ki je usmerjena bodisi konstruktivno ali destruktivno. Agresivno vedenje lahko izhaja iz neozaveščenih nagibov ali posebnosti razvojnega obdobja. Pomembno je vedeti, da se človek zavestno odloča, kako se bo odzval, in lahko vedno izbere ali prosocialno ali destruktivno strategijo *(30)*. Nasilje je namerno, do agresivnega vedenja pa lahko pride tudi nehote, po nesreči *(29, 30)*. Zato bi kazalo razlikovati neozaveščeno »neprimerno« vedenje bolnikov od

tistega, pri katerem se bolnik zaveda, da ravna narobe in da lahko škodi drugemu (zdravniku), pa se vendarle odloči zanj.

Trenutno je nemogoče določiti obseg agresivnega in/ali nasilnega ravnanja bolnikov v družinski medicini, saj so zapisi/poročila nesistematični, opisi anekdotski, študije pa izvedene na relativno majhnih in ne vedno reprezentativnih vzorcih. Dodatne nejasnosti povzroča tudi različno razumevanje nasilja in agresije; slednja je večidel opisana kot vedenje, ki drugo osebo (zdravstvenega delavca) prestraši *(31)*. Vsekakor velja poudariti, da ni vsako »grdo« vedenje bolnikov tudi nasilno, saj ne vključuje (vseh) elementov nasilja (namere, fizične sile ali moči in neugodne (škodljive) posledice).

Družinski zdravniki opozarjajo na naraščajočo nasilnost bolnikov, agresivnost in/ali nasilnost bolnikov naj bi bila eden od treh najtežjih stresorjev v družinski medicini *(32–34)*. Ustanove (npr. v Veliki Britaniji) sicer beležijo t. i. »incidente«, za obravnavo in reševanje katerih pa nimajo izoblikovanih rešitev *(34)*. Če je ena največjih skrbi zdravnikov družinske medicine strah pred pritožbo s strani bolnika, je takoj za njo strah pred nasilnim vedenjem bolnika, v veliki meri povezan z obiski na domu *(35)*. Naraščajoča socialna in ekonomska prikrajšanost, potrošništvo in nerealna pričakovanja bolnikov na primarni ravni zdravstvenega varstva na eni strani, na drugi pa krčenje pravic iz zdravstvenega zavarovanja in siromašenje storitev javnih zdravstvenih sistemov nedvomno prispevajo k neprimernemu vedenju bolnikov *(31)*. Naish in sodelavci so že pred desetletjem opozorili, da za zagotavljanje celovite varnosti strukturni ukrepi niso dovolj. Avtorji so predlagali krepitev kompetenc za sodelovanje v timu, oblikovanje protokolov ravnanja ob »incidentih«, treninge za uporabo teh protokolov ter njihovo sprotno vrednotenje in prilagajanje *(31)*. Tudi drugi avtorji poročajo, da se zdravstveni delavci, ki so bili deležni ustreznih treningov za spoprijemanje s težavnimi situacijami oziroma bolniki, ki se agresivno ali nasilno vedejo, počutijo varnejše na delovnem mestu *(36)*.

Sansone, Farukhi in Wiederman so leta 2010 izprašali približno 400 bolnikov o njihovem morebitnem motečem ali neprimernem vedenju do zdravstvenih delavcev *(37)*. 48,9 % bolnikov je poročalo o vsaj enem neprimernem vedenju oziroma so dopuščali možnost, da so se tako vedli; 9,1 % je označilo eno neprimerno ravnanje, 20,4 % dve, 10,3 % tri, 5,5 % štiri in 3,5 % vprašanih bolnikov je poročalo o pet ali več neprimernih ravnanjih z liste ponujenih enajstih. Najpogosteje je šlo za »grdo govorjenje o zdravstvenih delavcih v krogu družine (obrekovanje, kritikantstvo (41,3 %)) ali prijateljev (39,5 %), grožnje z udarci/klofutami (7,1 %) in zavračanje plačila zaradi nezadovoljstva ali jeze (6,8 %). Nikogar od vprašanih naj ne bi pospremili iz zdravstvene ustanove varnostniki in zoper nikogar ni bila vložena prijava na policijo. Bolniki, ki so poročali o enem ali več agresivnih odzivih, se niso razlikovali po spolu, bili pa so mlajši in bolj izobraženi *(37)*. V poročilih bolnikov izstopa posredno neprimerno vedenje (ogovarjanje), med tem ko družinski zdravniki opozarjajo na naraščanje nesprejemljivega vedenja bolnikov v neposrednih stikih *(37)*. Kar 71 % kanadskih splošnih zdravnic naj bi bolniki zmerjali in žalili, 33 % pa jih je bilo izpostavljeno telesnemu nasilju v zadnjih 12 mesecih *(38)*. Psihiatri v Združenih državah Amerike v precejšnjem deležu poročajo o telesnem nasilju (35–42 %), med zdravniki družinske medicine pa jih je bilo 61 % izsiljevanih in maltretiranih, da bi napisali recept, vpričo 33 % so bolniki preklinjali in uporabljali neprimerne izraze in 10 % so grozili *(39–41)*. Kar 41 % zdravnikov je v isti študiji poročalo, da so morali poklicati pomoč in odstraniti bolnika iz ordinacije *(41)*. Kanadski podatki govorijo o treh četrtinah zdravnikov, ki so bili izpostavljeni čustvenim zlorabam s strani bolnikov, kar 38 % zdravnic in 26 % njihovih moških kolegov pa je poročalo o telesnem nasilju *(42)*. Številni avtorji trdno zastopajo oceno o naraščajočem nasilju bolnikov, obravnavanih na primarni ravni zdravstvenega varstva, vendar dosedanje raziskave zelo redko vključujejo bolnike in njihovo zaznavanje in vrednotenje neprimernega in/ali nasilnega vedenja *(31)*.

Zdravniki so vajeni ocenjevati vedenje bolnikov, niso pa usmerjeni v razmislek o lastnem ravnanju in zlasti ne o čustvovanju. Za zdravnika družinske medicine je potrebno, da razišče lastni čustveni odziv na »neprimerno« vedenje bolnika. Zelo verjetno bo jezen, razo-

čaran ali se bo počutil nespoštovanega. Pomembno pa je tudi, da upošteva lastni delež v medosebni interakciji *(43)*. Da bi zdravnik lahko razumel bolnikovo vedenje in odzivanje, si mora vzeti dovolj časa za spoznavanje bolnikove življenjske zgodovine in trenutnih življenjskih okoliščin (morebitne zlorabe, razveza, izgube ipd.). Bolniki se neprimerno vedejo, kadar ne zmorejo uravnavati pritiskov in težav v svojem življenju in so pogosto zaznamovani in obremenjeni z neugodnimi življenjskimi izkušnjami, kar vpliva na njihovo (z)možnost vzpostavljanja konstruktivnih medosebnih odnosov *(43, 44)*. Poznavanje življenjskih okoliščin in zgodovine bolnika zdravniku ne služi kot opravičilo za bolnikovo neprijetno ali antagonistično vedenje, ampak kot pomoč za boljše razumevanje in priložnost boljšega uvida v biopsihosocialno stanje bolnika ter ustrezno izhodišče za bolj kakovostno oskrbo *(27, 44, 45)*.

Podporno komuniciranje in bolnikovo »neprimerno« vedenje

Odnos zdravnika do bolnika je v praksi pogosto instrumentalen in ne vključuje podporne odnosnosti *(3, 6, 7, 46)*. Slednja je ključnega pomena ravno pri »neprimernem« vedenju bolnika. Podporno komuniciranje temelji na konceptu socialne podpore in izhaja iz namere nudenja pomoči. Zdravnikovo morebitno nečustveno komuniciranje lahko zavre bolnikove kognitivne odzive in povzroči negotovost ali pa »težavno« vedenje *(43)*. Zdravnik običajno deluje iz racionalne predelave socialne realnosti, bolnik pa pretežno iz emotivno-afektivne ravni, kar je še zlasti opazno pri bolečinah, trpljenju in negotovosti. Bolečina, čustva in razpoloženja so odnosne razsežnosti interakcije med zdravnikom in bolnikom, ki terjajo zdravnikovo empatično držo, kar velja tudi ob »neprimernem« vedenju bolnika *(4, 6, 7, 47)*.

Za odnos med zdravnikom in bolnikom je značilno obojestransko pričakovanje zaupanja, sodelovanja in odgovornega ravnanja. Da bi bil ta odnos dovolj udoben in varen, je treba uravnavati neizogibno ambivalentnost, negotovost in strah pri obeh ter bolnikovo ranljivost in odvisnost. Ta je velikokrat še posebej prisotna pri bolnikih, ki se vedejo odklonilno ali žaljivo *(48)*.

ZAKLJUČEK

Zdravnik družinske medicine, ki zares verjame, da izhaja zdravilna moč medicine iz odnosa med zdravnikom in bolnikom, in sprejema odgovornost za lastni delež pri oblikovanju in vzdrževanju tega odnosa, bo lažje razumel morebitno bolnikovo neprimerno ali celo žaljivo vedenje. Glede na asimetrijo vlog je zdravnik tisti, ki mora uravnavati ambivalentnost ter upoštevati bolnikovo negotovost in/ali tesnobnost, ki lahko delujeta kot samostojni stresor v medosebni interakciji. Brez stalne krepitve veščin v medosebnih odnosih, ki je mogoča le z izkustvenim učenjem, bo zdravnik le težko kos tej nalogi.

LITERATURA

1. Teutsch C. Patient-doctor communication. Med Clin North Am. 2003; 87: 1115–45.
2. Hall JA, Roter DL, Rand CS. Communication of affect between patient and physician. J Health Soc Behav. 1981; 22: 18–30.
3. Platt FW, Keating KN. Differences in physician and patient perceptions of uncomplicated UTI symptom severity: understanding the communication gap. Int J Clin Prac. 2007; 61: 303–8.
4. Ridd M, Shaw A, Lewis G, et al. The patient-doctor relationship: a synthesis of the qualitative literature on patients' perspectives. Br J Gen Pract. 2009; 59: 116–33.
5. Roter DL, Frankel RM, Hall JA, et al. The expression of emotion through nonverbal behavior in medical visits. Mechanisms and outcomes. J Gen Intern Med. 2006; 21 Suppl 1: S28–34.
6. Ule M. Psihologija komuniciranja. Ljubljana: Fakulteta za družbene vede; 2005. p. 352–68.

7. Selič P. Družinska medicina na stičišču kultur – učenje veščin sporazumevanja. In: Kersnik J, ed. Družinska medicina na stičišču kultur. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine SZD; 2004. p. 13–25.
8. Roter DL. Physician/patient communication: transmission of information and patient effects. Md State Med J. 1983; 32: 260–5.
9. Kaplan SH, Greenfield S, Ware JE Jr. Assessing the effects of physician-patient interactions on the outcomes of chronic disease. Med Care. 1989; 27 Suppl 3: S110–27.
10. Greenfield S, Kaplan S, Ware JE Jr. Expanding patient involvement in care. Effects on patient outcomes. Ann Intern Med. 1985; 102: 520–8.
11. Gore J, Ogden J. Developing, validating and consolidating the doctor-patient relationship: the patients' views of a dynamic process. Br J Gen Pract. 1998; 48: 1391–4.
12. Wiles R, Higgins J. Doctor–patient relationships in the private sector: patients' perceptions. Sociology of Health and Illness. 1996; 18: 341–56.
13. Gabel LL, Lucas JB, Westbury RC. Why do patients continue to see the same physician? Fam Pract Res J. 1993; 13: 133–47.
14. Pandhi N, Bowers B, Chen FP. A comfortable relationship: a patient-derived dimension of ongoing care. Fam Med. 2007; 39: 266–73.
15. Arora N. Interacting with cancer patients: the significance of physicians' communication behavior. Soc Sci Med. 2003; 57: 791–806.
16. Henrdon J, Pollick K. Continuing concerns, new challenges, and next steps in physician-patient communication. J Bone Joint Surg Am. 2002; 84: 309–15.
17. Goleman D. Social Intelligence – The New Science of Human Relationships. London: Hutchinson; 2006. p. 41.
18. Isen AM, Rosenzweig AS, Young MJ. The influence of positive affect on clinical problem solving. Med Decis Making. 1991; 11: 221–7.
19. Hall JA, Epstein AM, DeCiantis ML, et al. Physicians' liking for their patients: more evidence for the role of affect in medical care. Health Psychol. 1993; 12: 140–6.
20. Hall JA, Horgan TG, Stein TS, et al. Liking in the physician-patient relationship. Patient Educ Couns. 2002; 48: 69–77.
21. Novack DH. Therapeutic aspects of the clinical encounter. J Gen Intern Med. 1987; 2: 347–54.
22. Patrick CJ, Craig KD, Prkachin KM. Observer judgments of acute pain facial action determinants. J Person Soc Psychol. 1986; 50: 1291–8.
23. Hall JA, Roter DL, Milburn MA, et al. Patients' health as a predictor of physician and patient behavior in medical visits: a synthesis of four studies. Med Care. 1996; 34: 1205–18.
24. Rosenberg EL, Ekman P, Jiang W. Linkages between facial expressions of anger and transient myocardial ischemia in men with coronary artery disease. Emotion. 2001; 1: 107–15.
25. Selič P. Novi odročnik: nebesedno sporazumevanje za vsakdanjo rabo. Ljubljana: Inštitut za psihofiziološke študije Pares; 2007. p. 43–51.
26. Lloyd M, Bor R. Communication Skills for Medicine. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 2009. p. 9–27.
27. Cohen J. Diagnosis and management of problem patients in general practice. J R Coll Gen Pract. 1987; 37: 51.
28. Steinmetz D, Tabenkin H. The 'difficult patient' as perceived by family physicians. Fam Pract. 2001; 18: 495–500.
29. Dahlberg LL, Krug EG. Violence – a global public health problem. In: Krug EG, Dahlberg LL, Mecy JA, et al., eds. World report on violence and health. Geneva: World Health Organization; 2002. p. 1–22.
30. Rus Makovec M. Zloraba moči in duševne motnje ter poti iz stiske. Ljubljana: Cankarjeva založba; 2003. p. 46–9.
31. Naish J, Carter YH, Gray RW, et al. Brief encounters of aggression and violence in primary care: a team approach to coping strategies. Fam Pract. 2002; 19: 504–10.
32. Hobbs FDR. Violence in general practices: a survey of general practitioners' views. Br Med J. 1991; 302: 329–32.
33. Myerson S. Violence to general practitioners and fear of violence. Fam Pract. 1991; 8: 145–7.
34. Chambers R, George V, McNeill A, et al. Health at work in the general practice. Br J Gen Pract. 1998; 48: 1501–4.
35. Ashworth M, Armstrong D. Sources and implications of dissatisfaction among new GPs in the inner-city. Fam Pract. 1999; 16: 18–22.
36. Bayman PA, Hussain T. Receptionists' perceptions of violence in general practice. Occup Med. 2007; 57: 492–8.
37. Sansone RA, Farukhi S, Wiederman MW. Aggressive patient behaviors related to medical care: a cross-sectional self-report survey. Prim Care Companion CNS Disord. 2011; 13. pii: PCC.11m01160.
38. Stewart DE, Ahmad F, Cheung AM, et al. Women physicians and stress. J Womens Health Gend Based Med. 2000; 9: 185–90.
39. Dubin WR, Wilson SJ, Mercer C. Assaults against psychiatrists in outpatient settings. J Clin Psychiatry. 1988; 49: 338–45.
40. Madden DJ, Lion JR, Penna MW. Assaults on psychiatrists by patients. Am J Psychiatry. 1976; 133: 422–5.
41. Sansone RA, Sansone LA, Wiederman MW. Patient bullying: a survey of physicians in primary care. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2007; 9: 56–8.

42. Cook DJ, Griffith LE, Cohen M, et al. Discrimination and abuse experienced by general internists in Canada. J Gen Intern Med. 1995; 10: 565–72.
43. Doug O. Teaching medical learners to appreciate »difficult« patients. Can Fam Physician. 2011; 57: 506–8.
44. Haas LJ, Leiser JP, Magill MK, et al. Management of the difficult patient. Am Fam Physician. 2005; 72: 2063–8.
45. Hahn SR, Kroenke K, Spitzer RL, et al. The difficult patient: prevalence, psychopathology, and functional impairment. J Gen Intern Med. 1996; 11: 1–8.
46. Selič P. Socialna podpora in psihosocialni vidik zdravja v lokalni skupnosti. Družinska medicina. 2006; 4 Suppl 4: 114–25.
47. Milivojević Z. Emocije. 5th ed. Novi sad: Prometej; 2004. p. 482–514.
48. Powers JS. Patient-physician communication and interaction: a unifying approach to the difficult patient. South Med J. 1985; 78: 445–7.

Franc Strle[1]

Klopni meningoencefalitis

Tick-borne Encephalitis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: klopni meningoencefalitis, klinične značilnosti, diagnoza, zdravljenje, preprečevanje

Klopni meningoencefalitis je vnetje možganskih ovojnic (meningitis) in možganov (encefalitis), ki ga povzročajo trije podtipi virusa klopnega meningoencefalitisa: evropski, sibirski in daljnovzhodni. Virus se prenaša z vbodom okuženega klopa, zelo redko z uživanjem okuženega (običajno kozjega) mleka. Klopni meningoencefalitis največkrat poteka kot dvofazna vročinska bolezen s prizadetostjo osrednjega živčevja v drugi fazi. Vzročnega zdravljenja ni, na voljo pa je učinkovito cepivo. Klopni meningoencefalitis je treba prijaviti epidemiološki službi.

ABSTRACT

KEY WORDS: tick-borne encephalitis, clinical characteristics, diagnosis, treatment, prevention

Tick-borne encephalitis is characterized by the inflammation of the meninges (meningitis) and the brain tissue (encephalitis). It is caused by three subtypes of the tick-borne encephalitis virus: European, Siberian and Far Eastern. The virus is transmitted by the bite of an infected tick and only very rarely by the ingestion of infected (usually goat) milk. In the majority of patients, the disease has a two-phase course with manifestations in the central nervous system during the second phase. There is no etiologic treatment, however, effective and safe vaccines do exist. In Slovenia, tick-borne encephalitis is a mandatorily reportable disease.

[1] Prof. dr. Franc Strle, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; franc.strle@kclj.si

DEFINICIJA

Klopni meningoencefalitis (KME) je vnetje možganskih ovojnic (meningitis) in možganov (encefalitis), ki ga povzroča virus KME.

ETIOLOGIJA

Bolezen povzročajo trije podtipi virusa KME: evropski, sibirski in daljnovzhodni *(1)*. Virusi KME so okrogli enovijačni RNA-virusi, ki spadajo v rod *Flavivirus*, družina *Flaviviridae*. Strukturna beljakovina E, ki je glavna ovojnična beljakovina virusa, igra odločilno vlogo pri vstopu virusa KME v celico in pri njegovem izstopu iz celice. Nevtralizirajoča protitelesa proti tej beljakovini ščitijo pred KME *(1, 2)*.

PATOGENEZA

Velika večina (70–98 %) okužb z virusom KME je brezsimptomnih in jih zaznamo le s pojavom specifičnih protiteles *(3, 4)*. Ni pojasnjeno, zakaj je večina okužb z virusom KME brezsimptomnih, kakor tudi ne, zakaj je bolezen pri nekaterih bolnikih razmeroma blaga, pri drugih pa zelo težka.

Po vbodu okuženega klopa vstopi virus v kožne dendritične celice, se v njih pomnožuje in se z njimi prenese v bližje bezgavke, v katerih se pomnoževanje nadaljuje. Iz limfatičnega tkiva se virus po limfi razširi v kri in razseje v razne organe. Obdobje viremije ustreza prvi fazi KME. Prizadetost osrednjega živčevja se ne pokaže v času viremije, marveč z zamikom, to je v drugi fazi bolezni. Poleg neposrednih virusnih okvar nevronov so v razvoj bolezni verjetno vsaj deloma vpleteni imunski mehanizmi *(1, 2)*.

KLINIČNA SLIKA

Prvi bolezenski znaki se pojavijo od 2 do 28 dni po okužbi. Inkubacija je v povprečju krajša (od 3 do 4 dni) po pitju okuženega mleka kot po prenosu z vbodom klopa (od 7 do 14 dni).

Pri približno dveh tretjinah bolnikov z boleznijo, ki jo povzroči evropski podtip virusa KME, poteka bolezen v dveh fazah, pri preostalih pa enofazno *(3, 5, 6)*. Začetno bolezensko obdobje, ki ustreza viremiji in traja od 2 do 7 dni, se kaže z vročino, utrujenostjo, s slabim počutjem, z glavobolom in bolečinami v raznih delih telesa *(7)*. Pri pregledu praviloma ni večjih nenormalnosti, meningitisni znaki niso izraženi. Približno 70 % bolnikov ima levkopenijo in trombocitopenijo, redkeje ugotovimo blage nenormalnosti testov za oceno jetrne funkcije *(8)*. Nato pride do izboljšanja, ki traja približno en teden (1–21 dni); nekateri bolniki so v tem obdobju povsem brez težav. Druga faza bolezni se pokaže z vročino, ki je praviloma višja kot v prvi fazi, in simptomi ter znaki prizadetosti osrednjega živčevja. Približno 50 % odraslih bolnikov s KME ima meningitis, 40–50 % meningoencefalitis, do 10 % pa meningoencefalomielitis *(3, 5–7)*. V tem obdobju je lahko prisotna blaga levkocitoza v periferni krvi, koncentracija C-reaktivnega proteina in hitrost sedimentacije eritrocitov pa sta običajno v normalnih mejah. Likvor je bister. V možganski tekočini je zvišana koncentracija levkocitov (običajno nekaj 10 do nekaj 100×10^6/L, razen prve dni bolezni prevladujejo limfociti), normalna koncentracija glukoze in zmerno zvišana koncentracija beljakovin. Limfocitna pleocitoza lahko traja še več tednov po kliničnem ozdravljenju *(3, 5–7, 9)*.

Meningitis, meningoencefalitis, meningoencefalomielitis

Klinična slika sega od razmeroma blagega meningitisa do hudega meningoencefalitisa, ki ga lahko spremljajo ohromitve.

Meningitis je najbolj pogost klinični odraz KME. Značilni so glavobol, vročina in bruhanje; pri pregledu ugotovimo meningitisne znake, ki so pri večini bolnikov dobro izraženi, pri nekaterih pa le nakazani. Razmeroma pogosto so simptomom in znakom meningitisa pridruženi tudi znaki prizadetosti možganovine (meningoencefalitis). Na encefalitis kažejo motnje zavesti (od blage zaspanosti do globoke nezavesti), motnje zbranosti in pomnjenja, zmedenost, nemir, tresenje udov (zlasti tremor prstov rok) in fascikulacije jezika, včasih izrazit nistagmus. Prizadetost možganskih živcev je redka in običajno asimetrična; najpogosteje so prizadeti očesni in obrazni živci *(3, 5–7)*.

Pri nekaterih bolnikih se simptomom in znakom meningitisa in encefalitisa pridružijo še znaki mielitisa (meningoencefalomielitis). Pri KME, ki ga povzroča evropski podtip

virusa, je mielitis prisoten pri do 10 % bolnikov. Kadar je prizadeta podaljšana hrbtenjača oziroma možgansko deblo (to je na srečo izjemno redko), je potek praviloma neugoden – bolniki imajo zelo visoko vročino in umrejo v nekaj dneh, največkrat zaradi zloma cirkulacije. Pogostejša je prizadetost hrbtenjače. Pokaže se z mlahavimi ohromitvami, ki so posledica okvar sprednjih rogov hrbtenjače. Največkrat ohromijo mišice udov, lahko pa katerikoli deli telesa. Večkrat so prizadeti tako zgornji kot spodnji udje; pareze so bolj izrazite proksimalno (ramenski obroč oziroma kolčni predeli) kot distalno. Ohromitve se praviloma pojavijo v obdobju vročine in so običajno asimetrične. Nekateri bolniki imajo pred nastankom ohromitev v teh predelih nekaj dni hude bolečine. Pareze se slabo popravljajo in večina bolnikov ostane trajno invalidna. Kadar so prizadete dihalne mišice, je potrebno umetno predihavanje. Ti bolniki pogosto ostanejo vezani na pomoč ventilatorja do konca življenja *(5, 9)*.

Abortivna oblika klopnega meningoencefalitisa

Je redka klinična manifestacija okužbe z virusom KME. Gre za glavobol z vročino brez prizadetosti mening, to je za začetno fazo KME, ki traja nekaj dni in ji ne sledi druga, meningoencefalitična faza. Pri okužbah z evropskim podtipom virusa KME prvi fazi bolezni praviloma vedno (> 95 %) sledi druga, meningoencefalitična faza bolezni *(10)*.

Kronična progresivna oblika klopnega meningoencefalitisa

Kronično napredujočo obliko KME povezujejo z okužbo s sibirskim podtipom virusa KME. Pri posameznih bolnikih s KME preide bolezen v kronično obliko z napredujočim telesnim in mentalnim propadanjem, demenco in s smrtjo *(1, 7, 11, 12)*. Podatki o obstoju kroničnega KME in kronične okužbe z virusom KME so nezanesljivi in so predmet polemik, so pa z znanstvenega stališča izjemno zanimivi.

Postencefalitisni sindrom

Dobra tretjina bolnikov s KME, ki ga povzroča evropski podtip virusa KME, ima po preboleli akutni bolezni (dolgo)trajne posledice, ki jih označujemo kot postencefalitisni sindrom. Največkrat se kažejo z glavoboli, utrujenostjo, s slabšim prenašanjem stresov, težavami s spominom, z motnjami zbranosti, ravnotežja in sluha ter s tresenjem *(12–15)*.

PROGNOZA

Potek akutne bolezni in izhod bolezni sta odvisna od podtipa virusa KME, ki povzroča bolezen, od starosti bolnika in najbrž tudi od nekaterih genetskih značilnosti obolele osebe. V povprečju najlažjo bolezen in najugodnejši izhod povzroča evropski podtip virusa KME (smrtnost od 0,5 do 2 %, trajne pareze 5 %, postencefalitisni sindrom od 35 do 40 %), nekoliko težjo sibirski podtip (smrtnost od 2 do 3 %, pri tem podtipu opisujejo kronično progresivno obliko bolezni) in najtežjo daljnovzhodni podtip (smrtnost od 10 do 20 %, trajne pareze od 20 do 40 %, postencefalitisni sindrom od 60 do 70 %) *(1, 2, 4, 6, 10)*. Prognoza je odvisna tudi od starosti bolnika. Podatki za KME, ki ga povzroča evropski podtip virusa, kažejo, da poteka bolezen v povprečju najlažje pri otrocih (70 % ima meningitis; ohromitve so zelo redke, smrt je izjemna; postencefalitisni sindrom je redek), najtežje pa pri starostnikih (> 80 % ima znake encefalitisa, ohromitve so v tej starostni skupini najpogostejše, največja je tudi smrtnost; postencefalitisni sindrom je pogost) *(12, 16–19)*. Nevarnostni dejavnik za pogostost in izraženost postencefalitisnega sindroma je tudi teža akutne bolezni: hujša akutna bolezen pomeni več možnosti za pojav postencefalitisnega sindroma.

DIAGNOZA

Za diagnozo KME morajo biti izpolnjeni trije kriteriji *(3, 5–7, 20)*:

- klinični simptomi in znaki meningitisa ali meningoencefalitisa,
- zvišana koncentracija levkocitov ($> 5 \times 10^6$/L) v možganski tekočini, ki je bistra, in
- potrditev sveže okužbe z virusom KME.

Okužbo potrdimo s prisotnostjo specifičnih protiteles IgM in IgG v serumu ali s serokonverzijo IgG-protiteles proti virusu KME. Najprej se pojavijo protitelesa IgM, nato pa še

IgG. Pri večini bolnikov s KME so na začetku druge faze bolezni v serumu prisotna tako specifična protitelesa IgM kot tudi že protitelesa IgG. Protitelesa IgM ostanejo v serumu več mesecev po akutni okužbi, IgG pa dosmrtno *(3, 5, 7)*. Pri tolmačenju izvidov seroloških preiskav je potrebna previdnost predvsem pri bolnikih s seroznim meningitisom ali z meningoencefalitisom, ki so bili cepljeni proti KME in so bili izpostavljeni klopom v endemskem predelu za KME. V redkih primerih, ko pride do KME kljub predhodnemu cepljenju, se specifična protitelesa IgM pojavijo šele konec prvega tedna po začetku meningoencefalitisne (druge) faze bolezni, ko protitelesa IgG, ki so bila prisotna že ob začetku bolezni, močno porastejo *(21–23)*. Za zanesljivo diagnozo KME je pri osebah, ki so bile proti KME cepljene, treba dokazati tvorbo specifičnih protiteles znotraj možgansko-krvne pregrade *(6)*.

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

KME je treba ločiti od seroznih meningitisov oziroma meningoencefalitisov, ki jih povzročajo drugi virusi, od virusnih okužb, ki potekajo z vročino, glavobolom in s simptomi, ki nakazujejo prizadetost živčevja, ter od drugih bolezni, ki jih prenašajo klopi, kot so lymska borelioza, humana granulocitna anaplazmoza, babezioza, tularemija in nekatere rikecioze *(3, 5–7)*.

Prva faza (začetno, viremično obdobje) KME je zelo podobna humani granulocitni anaplazmozi. Obe bolezni sta pri večini bolnikov časovno povezani z vbodom klopa, pri obeh boleznih sta klinično v ospredju vročina in glavobol, laboratorijsko pa levkopenija in trombocitopenija, pri nekaterih bolnikih tudi nekoliko zvišana aktivnost jetrnih encimov. Mrzlice, mialgije in artralgije ter povišana koncentracija C-reaktivnega proteina in zvišana aktivnost laktatne dehidrogenaze govorijo v prid anaplazmoze, njihova odsotnost pa v prid KME *(6, 24)*.

ZDRAVLJENJE

Zdravila, ki bi delovalo proti virusu KME, nimamo, zato smo pri obravnavi bolnikov s KME omejeni na simptomatsko ukrepanje. Pomembno je protibolečinsko zdravljenje, ustrezno uravnavanje elektrolitnih in tekočinskih potreb, zmanjševanje možganskega edema in podpora vitalnih funkcij, npr. z uravnavanjem cirkulacije in umetnim predihavanjem *(3, 5, 7)*.

PREPREČEVANJE

Preprečevanje KME je usmerjeno v preprečitev prenosa virusa z okuženim mlekom, v zmanjšanje možnosti prenosa virusa s klopi in v cepljenje.

Preboleli klopni meningoencefalitis ščiti pred ponovno boleznijo

Klinični podatki prepričljivo kažejo, da dobimo KME samo enkrat – kdor KME preboli, je pred nadaljnjimi simptomatskimi okužbami oziroma pred ponovnim KME dosmrtno zaščiten *(3, 5)*.

Pasterizacija mleka

Prenos virusa KME z okuženim mlekom in mlečnimi izdelki je redek in ga je mogoče enostavno in učinkovito preprečiti s pasterizacijo mleka in mlečnih izdelkov *(3, 5, 7)*.

Preprečevanje prenosa virusa s klopa na človeka

Preprečevanje KME in drugih bolezni, katerih povzročitelje prenašajo klopi, je tradicionalno osredotočeno na zmanjšanje izpostavitve klopom, kar vključuje izogibanje predelom, kjer so klopi, uporabo repelentov, nošnjo svetlih oblačil, na katerih klope lažje opazimo, pokritje telesa z obleko, npr. dolge hlače s hlačnicami v obuvalu, srajce z dolgimi rokami, zavestno iskanje klopov po izpostavitvi in njihovo čimprejšnjo odstranitev, ter na vplive na okolje (npr. redna košnja trave v okolici hiše, uporaba akaracidov, vpliv na populacijo srnjadi). Omenjena priporočila so videti samoumevna, vendar je učinkovitost nekaterih ukrepov omejena, vprašljiva ali pa še ni bila ustrezno ocenjena. Ker pride do prenosa virusa KME zelo kmalu po vbodu klopa, ima zavestno iskanje klopov in njihova čimprejšnja odstranitev za preprečevanje KME

manjši pomen kot za preprečevanje lymske borelioze *(3, 5–7)*.

Cepljenje

Cepljenje je najučinkovitejši način preprečevanja KME *(3, 7, 25)*.

Cepiva

V Evropi sta registrirani dve cepivi, FSME-IMMUN® in Encepur®. Vsebujeta inaktiviran evropski podtip virusa KME. Preprečujeta bolezen, ki jo povzroča evropski, pa tudi tisto, ki jo povzročata sibirski in daljnovzhodni podtip virusa KME. Cepivo FSME-IMMUN® je registrirano za uporabo pri odraslih in otrocih, starih leto ali več, cepivo Encepur® pa za uporabo pri odraslih in otrocih, starih tri leta ali več.

Sheme cepljenja

Shem cepljenja je več, vse pa temeljijo na osnovnem cepljenju, ki mu sledijo poživitveni odmerki. Za popolno osnovno cepljenje so potrebni trije odmerki cepiva, v razmaku 1–3 in 9–12 mesecev med prvim in drugim ter drugim in tretjim odmerkom. Imunost ohranjamo s poživitvenimi odmerki: prvi odmerek damo tri leta po dokončanem osnovnem cepljenju, vsak naslednji pa na pet let. Zaradi slabšega imunskega odziva so pri starejših osebah priporočljivi poživitveni odmerki na tri leta (za cepivo FSME-IMMUN® po 60. letu, za cepivo Encepur® pa po 50. letu starosti).

Cepljenje s prvima dvema odmerkoma po možnosti opravimo v zimskih mesecih, da dosežemo zaščito pred začetkom sezone aktivnosti klopov. Kadar želimo doseči zaščito v kratkem času, lahko uporabimo »hitro shemo« v skladu z navodili proizvajalca *(3, 7, 25)*. Učinkovitost zaščite naj bi bila primerljiva kot po običajnem cepljenju, vendar je raziskav učinkovitosti hitre sheme razmeroma malo.

Če oseba ni prejela odmerkov po priporočeni shemi, pač pa z daljšimi presledki ali je za dlje časa prekinila cepljenje, postopka ne začenjamo znova, ampak cepljenje nadaljujemo z manjkajočimi odmerki *(25, 26)*. Primer: če je nekdo prejel le dva odmerka cepiva pred petimi leti, kasneje pa je na zaščito pozabil, naj dobi tretji odmerek cepiva, nato pa nadaljuje cepljenje s poživitvenimi odmerki po predvideni shemi. Daljši presledki med odmerki praviloma ne znižajo koncentracije protiteles po dokončanem cepljenju, je pa zaščita v obdobju pred zapoznelim odmerkom manj zanesljiva.

Način cepljenja

Cepivo se daje intramuskularno v deltoidno mišico, pri majhnih otrocih lahko v anterolateralni del stegna. Cepimo lahko sočasno z drugimi cepivi (živimi ali mrtvimi), vendar ne na isto mesto *(25)*.

Odmerki

Odmerki cepiva so odvisni od starosti prejemnika; starostne meje se pri cepivih, ki so na voljo v Evropi, nekoliko razlikujejo. Pri osebah, ki so mlajše od 16 let, je odmerek cepiva FSME-IMMUN® 0,25 ml, pri starejših pa 0,5 ml; pri osebah, ki so mlajše od 12 let, je odmerek cepiva Encepur® 0,25 ml, pri starejših pa 0,5 ml.

Varnost in učinkovitost

Obe cepivi sta varni in učinkoviti; še posebno veliko podatkov je za cepivo FSME-IMMUN®, ki so ga doslej porabili več kot 100 milijonov odmerkov. Po dveh odmerkih osnovnega cepljenja se razvijejo zaščitna protitelesa pri približno 90 % cepljenih, po treh odmerkih pa je zaščitenih več kot 98 % oseb z normalno imunostjo.

Neželeni učinki so blagi in razmeroma redki. Najpogosteje se pojavita lokalna bolečina in bolečnost na mestu injekcije; rdečina in oteklina sta redki (< 1 %). Kratkotrajna vročina po cepljenju je pri odraslih redka, pri majhnih otrocih pa razmeroma pogosta. Nevrološki zapleti so izjemno redki *(25)*.

Omejitve in kontraindikacije

Cepljenja ne izvedemo pri osebah z akutno vročinsko boleznijo. Cepljenje je kontraindicirano v primeru hude alergične reakcije po predhodnem odmerku cepiva proti KME, podatka o hudi alergični reakciji na sestavine cepiva (poleg aktivne sestavine so v cepivu tudi preostanki formaldehida, neomicina,

gentamicina in protaminsulfata) ali anafilaktične preobčutljivosti za jajca (viruse KME gojijo na celični kulturi piščančjih fibroblastov).

Kontroliranih kliničnih raziskav, ki bi ocenile varnost cepiva za uporabo med nosečnostjo, ni, zato cepimo nosečnice le po skrbni individualni presoji potencialnega tveganja in koristi. Čeprav ni nobenega dokaza, ki bi potrjeval domnevo, da cepljenje lahko sproži avtoimunost ali poslabša potek avtoimunske bolezni, je pri osebi z avtoimunsko boleznijo potrebna previdnost, saj podatkov, ki bi zagotavljali varnost cepljenja pri tej skupini bolnikov, še ni dovolj *(25)*.

Proizvajalec cepiva in številna priporočila predlagajo, da se pri imunsko oslabelih osebah preveri učinek cepljenja s serološkim testiranjem približno štiri tedne po drugem odmerku in da je v primeru neustreznega odziva treba ponoviti drugi odmerek ter nato nadaljevati s tretjim odmerkom po običajni shemi. Čeprav je pristop videti logičen, prepričljivih kliničnih podatkov zanj ni. Na splošno velja pravilo, da učinkovitosti zaščite po cepljenju ne preverjamo z določanjem protiteles v serumu.

Slovenska priporočila

Priporočila za cepljenje proti KME za zdravnike cepitelje pripravlja Center za nalezljive bolezni in okoljska tveganja Inštituta za varovanje zdravja Republike Slovenije (IVZ) in so dosegljiva na spletni strani IVZ (http://www.ivz.si).

V Sloveniji cepljenje proti KME opredeljujejo Zakon o nalezljivih boleznih, Pravilnik o cepljenju, zaščiti z zdravili in varstvu pred vnosom in razširjenjem nalezljivih bolezni in vsakoletni Program imunoprofilakse in kemoprofilakse *(27, 28)*. Zakon o nalezljivih boleznih in Pravilnik določata, da je cepljenje proti KME obvezno za osebe, ki so pri svojem delu ali praktičnem pouku izpostavljene okužbi z virusom KME. Program imunoprofilakse in kemoprofilakse navaja tudi, da je cepljenje proti KME priporočljivo za vse osebe, starejše od enega leta, ki bivajo na endemskem območju ali predvidevajo aktivnosti na endemskem območju. Čeprav so omenjena priporočila v veljavi že dolgo časa (obvezno cepljenje za poklicno izpostavljene od leta 1986 – stroške krije delodajalec; obvezno cepljenje za dijake in študente, ki so izpostavljeni med šolanjem pri praktičnem pouku od leta 1990 – stroške krije zdravstveno zavarovanje; priporočilo za osebe, ki živijo na endemskem področju ali tja potujejo, od leta 1996 – samoplačniki), je precepljenost nizka.

Precepljenost v Sloveniji

Ugotovitve raziskave, ki so jo opravili na IVZ v letu 2007, kažejo, da je dobilo vsaj en odmerek cepiva proti KME le približno 12 % slovenskega prebivalstva, starega 15 let ali več. Med njimi so prevladovali tisti, ki so se proti KME cepili v okviru obveznega cepljenja; med vsemi cepljenimi osebami je bilo le 37 % takih, ki so se za cepljenje odločilo samoiniciativno, kar je zelo malo, saj je velik del Slovenije endemsko področje za KME in je incidenca KME v Sloveniji med najvišjimi v Evropi *(29, 30)*.

LITERATURA

1. Gritsun TS, Lashkevich VA, Gould EA. Tick-borne encephalitis. Antiviral Res. 2003; 57: 129–46.
2. Mansfield KL, Johnson N, Phipps LP, et al. Tick-borne encephalitis virus – a review of an emerging zoonosis. J Gen Virol. 2009; 90: 1781–94.
3. Kaiser R. Tick-borne encephalitis. Infect Dis Clin N Am. 2008; 22: 561–75.
4. Gustafson R, Svenungsson B, Forsgren M, et al. Two-year survey of the incidence of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis in a high-risk population in Sweden. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1992; 11: 894–900.
5. Dumpis U, Crook D, Oksi J. Tick-borne encephalitis. Clin Infect Dis. 1999; 28: 882–90.
6. Bogovič P, Lotrič-Furlan S, Strle F. What tick-borne encephalitis may look like: clinical signs and symptoms. Travel Med Infect Dis. 2010; 8: 246–50.
7. Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. Lancet. 2008; 371: 1861–71.

8. Lotrič-Furlan S, Strle F. Trombocytopenia – a common finding in the initial phase of tick borne encephalitis. Infection. 1995; 23: 203–6.
9. Kaiser R, Holzmann H. Laboratory findings in tick-borne encephalitis – correlation with clinical outcome. Infection. 2000; 28: 78–84.
10. Lotrič-Furlan S, Avšič-Županc T, Strle F. An abortive form of tick-borne encephalitis (TBE) – a rare clinical manifestation of infection with TBE virus. Wien Klin Wochenschr. 2002; 114: 627–9.
11. Poponnikova TV. The clinical picture of chronic tick-borne encephalitis in children. Int J Med Microbiol. 2008; 298 (Suppl 1): 351–5.
12. Mickiene A, Laiskonis A, Günther G, et al. Tick-borne encephalitis in an area of high endemicity in Lithuania: disease severity and long-term prognosis. Clin Infect Dis. 2002; 35: 650–8.
13. Gunther G, Haglund M, Lindquist L, et al. Tick-borne encephalitis in Sweden in relation to aseptic meningo-encephalitis of other etiology: a prospective study of clinical course and outcome. J Neurol. 1997; 244: 230–8.
14. Kaiser R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994–98: a prospective study of 656 patients. Brain. 1999; 122: 2067–78.
15. Haglund M, Forsgren M, Lindh G, et al. A 10-year follow-up study of tick-borne encephalitis in the Stockholm area and a review of the literature: need for a vaccination strategy. Scand J Infect Dis. 1996; 28: 217–24.
16. Logar M, Arnez M, Kolbl J, et al. Comparison of the epidemiological and clinical features of tick-borne encephalitis in children and adults. Infection. 2000; 28: 74–7.
17. Lesnicar G, Poljak M, Seme K, et al. Pediatric tick-borne encephalitis in 371 cases from an endemic region in Slovenia, 1959 to 2000. Pediatr Infect Dis J. 2003; 22: 612–7.
18. Arnež M, Avšič - Županc T. Tick-borne encephalitis in children: an update on epidemiology and diagnosis. Expert Rev Anti Infect Ther. 2009; 7: 1251–60.
19. Logar M, Bogovic P, Cerar D, et al. Tick-borne encephalitis in Slovenia from 2000 to 2004: comparison of the course in adult and elderly patients. Wien Klin Wochenschr. 2006; 118: 702–7.
20. Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. Vaccine. 2003; 21: 36–40.
21. Lotric - Furlan S, Avsic - Zupanc T, Strle F. Tick-borne encephalitis after active immunization. Inter J Med Microbiol. 2008; 298: 309–13.
22. Stiasny K, Holzmann H, Heinz FX. Characteristics of antibody responses in tick-borne vaccination breakthroughs. Vaccine. 2009; 27: 7021–6.
23. Andersson CR, Vene S, Insulander M, et al. Vaccine failures after active immunisation against tick-borne encephalitis. Vaccine. 2010; 28: 2827–31.
24. Lotric - Furlan S, Petrovec M, Avšič - Županc T, et al. Epidemiological, clinical and laboratory distinction between human granulocytic ehrlichiosis and the initial phase of tick-borne encephalitis. Wien Klin Wochenschr. 2002; 114: 636–40.
25. IVZ, CNB: navodila za cepljenje proti klopnemu meningoencefalitisu za zdravnike cepitelje [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravljenja, Center za nalezljive bolezni, oddelek za program cepljenja; 2010 [citirano 2013 Jan 27]. Dosegljivo na: http://www.ivz.si
26. Schöndorf I, Schönfeld C, Nicolay U, et al. Response to tick-borne encephalitis (TBE) booster vaccination after prolonged time intervals to primary immunization with the rapid schedule. Int J Med Microbiol. 2006; 296 Suppl 40: 208–12.
27. Zakon o nalezljivih boleznih. Uradni list RS št. 69/95.
28. Pravilnik o določitvi Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2011. Uradni list RS št. 80/2011.
29. Grgič Vitek M. Epidemiologija klopnega meningoencefalitisa in precepljenosti v Sloveniji [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2011.
30. Grgič - Vitek M, Klavs I. High burden of tick-borne encephalitis in Slovenia – challenge for vaccination policy. Vaccine. 2011; 29: 5178–83.

Igor Švab[1], Igor Muževič[2]

Neenakosti in krivice v dostopu do osnovne zdravstvene dejavnosti v Sloveniji

Inequality and Injustice when Accessing Primary Health Service in Slovenia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: neenakost, družinska medicina

Enakost in pravičnost v zdravju sta kriterija, ki ju uporabljamo, kadar hočemo presoditi kakovost zdravstvene oskrbe in zdravstvenega sistema. Predstavljata enega ključnih ciljev, ki ga poskuša doseči dober zdravstveni sistem. Pri doseganju tega cilja ima posebno vlogo in pomen osnovna zdravstvena dejavnost, saj brez dobre osnovne zdravstvene dejavnosti ne moremo doseči pravičnega sistema. V Sloveniji, ki gradi na tradiciji osnovne zdravstvene dejavnosti iz časov Andrije Štamparja, se, ne glede na skrb, krivice dogajajo. Zanje je večinoma odgovorna zdravstvena politika, nekaterim od njih pa se je možno izogniti tudi ob vsakdanjem delu v ambulanti. Čim pravičnejša obravnava bolnikov predstavlja ideal, ki se mu moramo čim bolj približati. Gre namreč za eno poglavitnih načel medicinskega profesionalizma, ki je posebej pomembno v družinski medicini.

ABSTRACT

KEY WORDS: equity, family medicine

Justice and equity in health are the criteria we use when we want to assess the quality of health care and health systems. They represent key targets that a good health system needs to achieve. Primary care has a key role in achieving this objective as a fair health care system is not possible without strong primary care. In Slovenia, which builds on the tradition of primary care, established by Andrija Štampar, injustices still happen, regardless of the efforts to avoid them. Health policy is largely responsible for them, yet some can be avoided even during everyday work in the surgery. The equitable treatment of patients represents an ideal we must strive for. It is one of the important principles of medical professionalism, which is particularly relevant in family medicine.

[1] Prof. dr. Igor Švab, dr. med., Katedra za družinsko medicino, Poljanski nasip 56, 1000 Ljubljana; igor.svab@mf.uni-lj.si

[2] Igor Muževič, dr. med., Sinopsis d. o. o., Kopališka ulica 7, 4240 Radovljica

UVOD

Enakost v zdravju je pojem, ki ga uporabljamo, kadar hočemo preučevati razlike v kakovosti zdravstvene oskrbe v različnih populacijah. Ta pojem lahko vključuje razlike v pogostosti bolezni, razlike v zdravstveni oskrbi ali pa razlike v dostopu do zdravstvenega varstva. Razlike nastanejo zaradi različnih razlogov, med katerimi so najbolj znani etnični in socialno-ekonomski razlogi, spol in starost. Znano je, da se najpogosteje dogaja, da imajo največje ovire v dostopanju do zdravstvene službe tisti, ki jo najbolj potrebujejo *(1)*. Neenakosti so dobro znane in pogosto raziskovane zlasti na področju javnega zdravja. Pomemben vidik neenakosti je dostop do zdravstvenega varstva. Razlogi za razlike v dostopu so številni, najpomembnejši pa so: nesposobnost plačevanja storitev in ekonomske omejitve, pomanjkanje vira zdravstvene oskrbe in izvajalcev, pravne ovire, strukturne ovire, neustrezna organizacija in sistem financiranja, jezikovne ovire, zdravstvena pismenost, pomanjkanje raznolikosti izvajalcev ter starost bolnika.

Nesposobnost plačevanja storitev in ekonomske omejitve

Ljudje brez zdravstvenega zavarovanja bodo zdravstvene oskrbe deležni kasneje, večja je tudi verjetnost, da ne bodo prejeli zdravil, oz. si bodo zdravljenje lahko privoščili le bogati *(2)*. Pravičen zdravstven sistem je tak, kjer imajo ljudje prost dostop do zdravstvenih storitev *(3)*.

Pomanjkanje vira zdravstvene oskrbe in izvajalcev

Če ni na voljo zdravstvene službe, bodo bolniki teže dostopali do nje, obiskov bo manj, slabše bo zdravstveno stanje. Dodaten zdravnik na primarni ravni na 10.000 prebivalcev zmanjšuje neenakost v obravnavi različnih družbenih slojev prebivalstva, zmanjša stopnjo sprejemov v bolnišnico za 6 %, obisk urgentnih služb za 10 % in zniža stopnjo umrljivosti za 6 % *(4)*.

Pravne ovire

Dostop do zdravstvene oskrbe je lahko omejen iz najrazličnejših pravnih razlogov, zaradi katerih bolniki nimajo pravice do zdravstvenih uslug, ki bi jim lahko koristile. Problem je dobro znan v državah s tržno naravnanim (zavarovalniškim) sistemom, kjer določene zavarovalnice nekaterih zdravstvenih uslug ne krijejo (npr. v Združenih državah Amerike) *(5)*. Po drugi strani pa lahko dostop do zdravstvene oskrbe omejuje tudi preširoka dodelitev pravic do zdravstvene oskrbe na deklarativni ravni, ki nima finančnega zaledja in ustrezne podlage v zdravstveni infrastrukturi.

Strukturne ovire

Strukturne ovire lahko predstavljajo slabe možnosti prevoza, nezmožnosti priti na pregled ob določenem času, dolge čakalne dobe, predolgo čakanje na pregled v čakalnici.

Neustrezna organizacija in sistem financiranja

Razdrobljenost zdravstvenega varstva predstavlja oviro za dostop do ustrezne oskrbe. Usmerjenost sistema v »vertikalne programe« zdravstvene oskrbe, kjer se večja pozornost nameni posameznim boleznim, nujno pomeni, da bodo bolniki z drugimi boleznimi diskriminirani *(6)*. Zdravstveni sistem, ki je usmerjen v specialistično zdravstveno oskrbo, je povezan z večjimi neenakostmi. Dokazano je, da imajo bolniki, ki obiskujejo specialiste drugih strok, ne da bi predhodno obiskali zdravnika na primarni ravni, slabšo, bolj invazivno in dražjo zdravstveno oskrbo *(4)*.

Jezikovne ovire

Jezikovne razlike omejujejo dostop do zdravstvene oskrbe za manjšine, ki jezika večinske populacije ne poznajo. V vse bolj globalni in multikulturni Evropi to predstavlja vse večji problem.

Zdravstvena pismenost

Bolniki, ki imajo težave s pridobivanjem, predelavo in razumevanjem osnovnih zdravstvenih informacij, bodo zaradi tega deležni manj zdravstvene oskrbe in ta bo tudi slabše kakovosti. Tako npr. bolniki, ki ne razumejo pomena zdravega življenjskega sloga, ne morejo

vedeti, na katere simptome morajo biti pozorni in kdaj iskati pomoč.

Pomanjkanje raznolikosti izvajalcev

Pomembno je, da izvajalci zdravstvene službe razumejo kulturo svojih bolnikov in da govorijo njihov jezik.

Starost bolnika

Starost je lahko dejavnik pri zdravstveni neenakosti zaradi številnih razlogov. Vzrok je lahko ekonomski, pojavljajo pa se lahko tudi druge ovire, kot so omejena gibljivost ali pomanjkanje prevoza. Starejši ljudje redkeje uporabljajo svetovni splet, ki je pomemben vir informacij *(7)*.

VLOGA IN POMEN OSNOVNE ZDRAVSTVENE DEJAVNOSTI

Reševanje teh problemov predstavlja eno glavnih nalog zdravstvene politike, ki se s tem izzivom ukvarja v okviru širšega konteksta primarnega zdravstvenega varstva in socialne pravičnosti neke države *(8)*. Ena pomembnih metod za preseganje neenakosti je ustrezno organizirana osnovna zdravstvena dejavnost, znotraj katere ima družinska medicina ključno vlogo *(4, 9–12)*.

Osnovna zdravstvena dejavnost je namreč tisti del zdravstvenega sistema, ki je najbolj občutljiv za težave, povezane s pravičnostjo pri dostopu do zdravstvenih uslug. Dobri zdravstveni sistemi bi morali omogočiti prost dostop do zdravstvenih storitev na osnovni ravni, zagotoviti dovolj izvajalcev v vseh okoljih in odstraniti morebitne pravne ovire v dostopnosti do te službe. Strukturnih ovir pri dostopanju ne bi smelo biti oz. bi morale biti čim manjše. Organiziranost in financiranje osnovne zdravstvene dejavnosti bi morala biti takšna, da ne bi prihajalo do diskriminacije v dostopnosti do zdravstvenih uslug oz. njihove kakovosti. Izvajalci zdravstvene službe bi morali razumeti kulturo, v kateri delajo, in seveda tudi jezik ljudi, ki jih oskrbujejo. Posebno pozornost je treba nameniti marginalnim skupinam in starim, ker so pri njih ovire do dostopanja do zdravstvene službe načeloma večje.

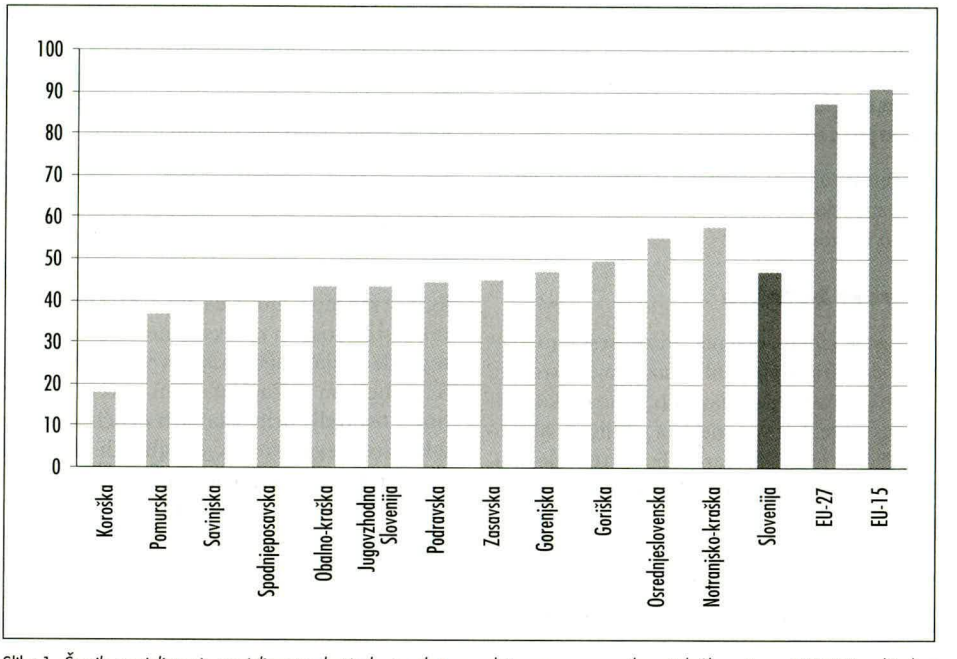
Brez kakovostne osnovne zdravstvene dejavnosti ni pravičnega zdravstvenega sistema *(9, 13)*. Zaradi tega zdravstvena politika, ki resno razmišlja o pravičnosti zdravstvenega sistema, poudarja pomen osnovne zdravstvene dejavnosti in jo ustrezno podpira *(8)*.

STANJE V SLOVENIJI

Slovenski zdravstveni sistem izhaja iz tradicije, ki je močno poudarjala pravičnost in pravično dostopnost do zdravstvene službe. Odraz tega gledanja je sistem zdravstvenih domov. S prehodom v kapitalistični sistem je vse bolj v ospredje prihajala skrb za učinkovitost zdravstvenega sistema, včasih tudi na račun pravičnosti v dostopu do zdravstvene službe. Tako imamo v Sloveniji ljudi, ki si ne morejo privoščiti zdravstvene oskrbe. Soočamo se s pomanjkanjem zdravstvenega kadra, in to ravno na tistih področjih zdravstvenega varstva, kjer je ta kader najbolj potreben, tj. na področju družinske medicine in posebej v ruralnih okoljih, ki so za mlade zdravnike manj zanimiva. V Evropski uniji (EU) znaša povprečno število družinskih zdravnikov na 100.000 prebivalcev 87, v Sloveniji pa zgolj 50. Povprečno število zdravnikov drugih specialnosti v EU je 243, v Sloveniji pa 192 na 100.000 prebivalcev. To pomeni, da bi potrebovali 70 % oziroma približno 700 dodatnih družinskih zdravnikov in 27 % zdravnikov drugih specialnosti, da bi dosegli povprečje EU *(13, 14)*. Ponazoritev pomanjkanja zdravnikov na področju družinske medicine po posameznih regijah Slovenije v primerjavi s povprečjem EU je prikazana na sliki 1. Iz slike lahko razberemo, da je po posameznih regijah mreža zdravnikov družinske medicine zelo neenakomerno razporejena, kar povečuje neenakost dostopa prebivalcev posameznih regij do osnovne zdravstvene dejavnosti v Sloveniji.

V Sloveniji je leta 2005 družinski zdravnik imel na voljo povprečno zgolj 6,93 minut časa za obravnavo bolnikov. Družinski zdravnik je med delom v redni ambulanti skrbel za povprečno 1.771 ljudi (leta 2012 povprečno že za 1.900), v enem tednu pa je pregledal 161 bolnikov, opravil 53 telefonskih posvetov in 73 večjih administrativnih storitev *(15)*.

Zaradi ekonomskih razlogov se zmanjšuje število pravic iz zdravstvenega zavarovanja.



Slika 1. Število specialistov in specializantov družinske in splošne medicine po posameznih regijah Slovenije na 100.000 prebivalcev v letu 2011 in v Evropski uniji leta 2010 (13, 14). EU – Evropska unija.

Pojavljajo se čakalne dobe na pregled v specialistični službi, ki se jim je možno ogniti, če si bolnik lahko privošči neposredno plačilo izvajalcu. Osnovna zdravstvena dejavnost in zdravstveni sistem sta postala zelo razdrobljena. Soočamo se z novimi izzivi: z bolniki, ki prihajajo iz drugih okolij, ki pogosto slabo razumejo naš jezik. Vse to kaže na težave, s katerimi se bolj ali manj uspešno sooča slovenska zdravstvena politika.

VLOGA DRUŽINSKE MEDICINE V SLOVENIJI

Večino odgovornosti za to stanje nosijo tisti, ki ustvarjajo zdravstveni sistem in o tem odločajo. Slovenska družinska medicina se v reševanje problemov vpleta preko svojih predstavnikov v zdravniških organizacijah in preko sindikalne dejavnosti. S težavami pa se soočajo tudi zdravniki sami ob svojem delu.

Zdravniške organizacije in predstavniki družinske medicine znotraj njih bi se morali zavedati, da so zastopniki najrevnejših, najbolj ponižanih in od družbenih krivic prizadetih ljudi, ne samo lastnih stanovskih interesov. Zdravniki, ki najbolje poznajo delovanje zdravstvenega sistema, bi se morali aktivno vključiti v politiko reševanja problematike neenakomerne dostopnosti do zdravstvenih storitev na sistemski ravni, saj je neodgovorno nestrokovnjakom prepustiti proste roke pri določanju zdravstvene politike, ki vpliva na zdravstveno oskrbo vsega prebivalstva. Aktivno bi morali opozarjati na težave v pravičnosti v zdravstvenem sistemu in ne sprejemati sklepov, ki to pravičnost zmanjšujejo. Resnica je pogosto bistveno drugačna. Zdravniki se pogosto zavzemajo za vzpostavljanje ovir, za plačevanje storitev in uvajanje participacij, kar vse povečuje družbene razlike. Res je sicer, da je razlog za take odločitve nezadovoljstvo, da se družbene neenakosti in njihovo reševanje prelagajo na zdravnika, ki jih ne more razrešiti.

Za pravičnost se lahko zdravnik zavzema tudi v odnosu do bolnika v svoji ambulanti. To lahko naredi tako, da ne diskriminira svojih bolnikov. Poskrbeti bi morali, da je naše znanje čim širše in da se nam ne zgodi, da

zaradi tega, ker se raje ukvarjamo z arterijsko hipertenzijo, slabše skrbimo za bolnike z duševnimi boleznimi. Izogibati bi se morali stereotipov in predsodkov in enako profesionalno obravnavati svoje bolnike ne glede na njihovo kulturno in socialno okolje ali njihovo izobrazbo *(16)*. To je zelo zahtevna naloga, ki ji v celoti nikoli ne bomo kos. Vedno bodo obstajali bolniki, s katerimi bomo lažje vzpostavili stik, in taki, ki nam bodo neprijetni.

ZAKLJUČEK

Neenakostim v zdravstvenem sistemu, s katerimi se sooča zlasti zdravnik v osnovni zdravstveni dejavnosti, se je praktično nemogoče izogniti. Razlike v obravnavi nastajajo zaradi različnosti bolnikov, zaradi zdravstvenega sistema in zaradi različnosti izvajalcev. Ne glede na to pa čim pravičnejša obravnava bolnikov predstavlja ideal, ki se mu moramo poskusiti čim bolj približati. Gre namreč za eno pomembnih načel medicinskega profesionalizma, ki je posebej pomembno v družinski medicini.

LITERATURA

1. Mercer SW, Watt GCM. The inverse care law: clinical primary care encounters in deprived and affluent areas of Scotland. Ann Fam Med. 2007; 5 (6): 503–10.
2. Glazier RH, Agha MM, Moineddin R, et al. Universal health insurance and equity in primary care and specialist office visits: a population-based study. Ann Fam Med. 2009; 7 (5): 396–405.
3. Gwatkin DR, Ergo A. Universal health coverage: friend or foe of health equity? Lancet. 2011; 377 (9784): 2160–1.
4. Starfield B. Primary care: an increasingly important contributor to effectiveness, equity, and efficiency of health services. SESPAS report 2012. Gac Sanit. 2012; 26 Suppl 1: 20–6.
5. Starfield B. The Obama presidency: what may happen, what needs to happen in health policies in the USA. J Epidemiol Community Health. 2009; 63 (4): 265–6.
6. Van Weel C, Sparks B. Caring for people's health around the world: a family physician in every community. Fam Med. 2007; 37: 616–7.
7. Bowling A. Honour your father and mother: ageism in medicine. Brit J Gen Pract. 2007; 57: 2.
8. Sanders D, Baum FE, Benos A, et al. Revitalising primary healthcare requires an equitable global economic system – now more than ever. J Epidemiol Comm Health. 2011; 65 (8): 661–5.
9. Rasanathan K, Montesinos EV, Matheson D, et al. Primary health care and the social determinants of health: essential and complementary approaches for reducing inequities in health. J Epidem Comm Health. 2011; 65 (8): 656–60.
10. Starfield B. Global health, equity, and primary care. J Am Board Fam Med. 2007; 20 (6): 511–3.
11. Starfield B. State of the art in research on equity in health. J Health Polit Policy Law. 2006; 31 (1): 11–32.
12. Zarocostas J. WHO calls for return to primary care to help ailing health systems. BMJ. 2008; 337: a2109.
13. Zbirka podatkov o izvajalcih zdravstvene dejavnosti (BPI) [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2011 [citirano 2012 Jan 14]. Dosegljivo na: http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=46&pi=5&_5_id=29&_5_PageIndex=0&_5_groupId=185&_5_newsCategory=&_5_action=ShowNewsFull&pl=46-5.0
14. Physicians by medical specialty [internet]. Eurostat public health database, European Commission; 2013 [citirano 2012 Jan 15]. Dosegljivo na: http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=hlth_rs_spec&lang=en
15. Živčec Kalan G, Petek Šter M, Kersnik J. Determinants of family physicians' workload. Zdrav Vestn. 2012; 81: 461–9.
16. Bernheim SM, Ross JS, Krumholz HM, et al. Influence of patients' socioeconomic status on clinical management decisions: a qualitative study. Ann Fam Med. 2008; 6 (1): 53–7.

Alenka Trop Skaza[1]

Epidemiologija pnevmokoknih okužb v Sloveniji

Epidemiology of Pneumococcal Infections in Slovenia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *Streptococcus pneumoniae,* invazivne pnevmokokne bolezni, dejavniki tveganja, razširjenost, Slovenija

Bakterija *Streptococcus pneumoniae* je del normalne mikrobne flore nosnožrelne sluznice pri približno 20–40 % zdravih otrok in 5–10 % odraslih. Povzroča invazivne in neinvazivne bolezni. Čeprav je znanih preko 90 serotipov, večino okužb povzroča manjše število serotipov. Najpomembnejši dejavnik tveganja za bolezen je starost. Incidenca invazivnih pnevmokoknih bolezni je največja pri dojenčkih, otrocih do 4 let in pri starejših od 65 let. V Sloveniji so invazivne pnevmokokne bolezni pod stalnim nadzorom, vsi izolati so tipizirani, prav tako je obvezna prijava teh bolezni. V letu 2011 je bilo mikrobiološko potrjenih 255 primerov invazivnih pnevmokoknih bolezni, večinoma je šlo za pljučnice z bakteriemijo. Pri odraslih in otrocih je bil najpogostejši serotip 14, zastopanost drugih serotipov pa je bila različna. Poleg invazivnih bolezni predstavljajo veliko breme tudi neinvazivne pnevmokokne bolezni, zlasti vnetje srednjega ušesa pri otrocih, ki je pogosto povezano z empiričnim antibiotičnim zdravljenjem. Poleg visokih incidenčnih stopenj pnevmokoknih invazivnih bolezni predstavlja velik javnozdravstveni problem tudi naraščanje odpornosti pnevmokokov proti številnim antibiotikom. Izkušnje iz držav, ki so že pred leti uvedle rutinsko cepljenje otrok s konjugiranimi pnevmokoknimi cepivi, kažejo, da je cepljenje najučinkovitejši način za zmanjševanje incidenčnih stopenj. Poleg tega pa imajo konjugirana cepiva tudi posredni učinek zaradi zmanjševanja nosilstva.

ABSTRACT

KEY WORDS: *Streptococcus pneumoniae,* invasive pneumococcal diseases, risk factors, prevalence, Slovenia

Streptococcus pneumoniae is a part of the normal bacterial flora of the nasopharyngeal mucosa of approximately 20–40% of all healthy children and 5–10% of all healthy adults. It causes invasive and non-invasive diseases. Although over 90 serotypes are known, most infections are caused by a small number of serotypes. The most important risk factor for the disease is age. The incidence of invasive pneumococcal diseases is highest in babies, children up to 4 years of age, and adults over the age of 65. In Slovenia, invasive pneumococcal diseases are constantly monitored, all isolates are typed, and it is mandatory to report these diseases. A total of 255 cases of invasive pneumococcal diseases were biologically confirmed in 2011; these were mostly cases of pneumonia with bacteraemia. The most common serotype in adults and children was serotype 14, whereas the frequencies of other serotypes varied. In addition to invasive diseases, non-invasive pneumococcal diseases, particularly middle ear infection in children, which is frequently connected to empiric antibiotic therapy, also present a great burden. In addition to the high incidence rates of invasive pneumococcal diseases, the increasing resistance of pneumococci to many antibiotics presents a major public health problem

[1] Prim. dr. Alenka Trop Skaza, dr. med., Zavod za zdravstveno varstvo Celje, Ipavčeva ulica 18, 3000 Celje; alenka.skaza@zzv-ce.si

as well. Based on the experiences of countries in which children have been routinely vaccinated using pneumococcal conjugate vaccines for several years now, vaccination is the most effective way of reducing incidence rates; conjugate vaccines also have an indirect effect due to the reduction of carriage rates.

UVOD

Bakterija *Streptococcus pneumoniae* je po Gramu pozitiven kok, ki je lahko obdan s polisaharidno ovojnico. Sevi, ki ovojnice nimajo, niso patogeni. Običajno se pojavlja v parih oz. kratkih verižicah *(1, 2)*.

Bakterija je del normalne mikrobne flore nosnožrelne sluznice pri približno 20–40 % zdravih otrok in 5–10 % zdravih odraslih *(3)*. Prenos okužbe je kapljičen, bakterija pa v zunanjem okolju hitro propade. Do razvoja bolezni pride, ko bakterija *S. pneumoniae* kolonizira bolj oddaljena tkiva, ob hudih okužbah pa pride do bakteriemije in sepse.

Bakterija *S. pneumoniae* povzroča invazivne pljučne bolezni (IPB), kot so pljučnice z bakteriemijo, sepsa, meningitis, ter lokalne neinvazivne bolezni, ki so pogostejše, a manj nevarne (pljučnica, vnetje srednjega ušesa, sinuzitis, bronhitis). Pri otrocih lahko povzroči spontani peritonitis, pri alkoholikih endokarditis, pri bolnikih z revmatoidnim artritisom pa septični artritis. Če pri mlajših osebah ugotovimo pnevmokokno okužbo v mehkih delih ali sklepih, jih je smiselno testirati na okužbo z virusom humane imunske pomanjkljivosti (angl. *human immunodeficiency virus*, HIV). Do bakteriemije pride v 25–30 % primerov bolnikov s pnevmokokno pljučnico in pri več kot 80 % bolnikov z meningitisom *(4)*.

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA OKUŽBO

Incidenca IPB je najvišja pri dojenčkih in pri osebah, starejših od 65 let. V državah v razvoju je pnevmokok pomemben povzročitelj smrti, saj na leto zaradi pnevmokoknih okužb umre milijon otrok, mlajših od 5 let. Okužbi so najbolj izpostavljeni otroci od šestega meseca do četrtega leta, incidenca pa je zaradi neizdelanega imunskega sistema in visoke stopnje kolonizacije najvišja pri otrocih, starih 6–11 mesecev. Starejši ljudje najpogosteje zbolevajo za pljučnico, zaradi oslabljenega imunskega statusa pa lahko pride do invazivne okužbe z visoko smrtnostjo *(5)*.

Drugi dejavniki tveganja za razvoj pnevmokokne okužbe so: podhranjenost, prenaseljenost, slabše družbenoekonomske razmere, alkoholizem, okužbe s HIV in kronične bolezni (sladkorna bolezen, jetrna ciroza, kronična ledvična bolezen ali odpoved, obstruktivna pljučna bolezen).

Pomemben dejavnik tveganja so tudi nebakterijske okužbe dihal, predvsem gripa. Kolonizacija in pnevmokokne okužbe so pogostejše v zimskih mesecih, ko je tudi gripe in drugih akutnih okužb dihal več.

Izbruhi pnevmokoknih okužb so sicer redki, pojavljajo pa se v zavetiščih, vojašnicah, šolah in vrtcih *(6)*. V afriškem meningealnem pasu so izbruhi pogostejši *(7)*.

Smrtnost je pri invazivnih pnevmokoknih boleznih različna, pri sepsi in meningitisu tudi do 50 %. V razvitih državah je smrtnost pri pnevmokokni bakteriemiji do 20 % pri odraslih, pri starejših tudi do 40 % kljub pravilnemu antibiotičnemu zdravljenju in intenzivni podporni terapiji. Po prebolelem meningitisu so pogoste trajne nevrološke posledice od prizadetosti sluha, duševne prizadetosti do motoričnih motenj *(8)*.

EPIDEMIOLOGIJA PNEVMOKOKNIH OKUŽB V SVETU

Več različnih serotipov povzroča neinvazivne bolezni (vnetje srednjega ušesa, sinuzitis), serotipi 1, 5, 6A, 14, 19F in 23F pa so v svetovnem merilu najpogostejši povzročitelji IPB pri otrocih, mlajših od 5 let. Serotipi 1, 5, in 14 globalno povzročajo 28–43 % IPB, v dvajsetih najrevnejših državah sveta okoli 30 % IPB. Serotipa 23F in 19F skupaj povzročata

9–18 % IPB, serotip 18C pa je pogost povzročitelj IPB v Evropi, Severni Ameriki in Oceaniji *(9)*. Serotipi 6B, 9V, 14, 19A, 19F in 23F so pogosteje povezani z antibiotično rezistenco *(10)*.

V Evropi je bila v letu 2009 incidenca IPB 4,4/100.000 prebivalcev, najbolj ogrožena starostna skupina so otroci, stari 0–4 leta, ter starejši od 65 let *(11)*. Nizka incidenca IPB v Evropi je posledica univerzalnega cepljenja otrok v številnih evropskih državah. Pred uvedbo cepljenja je bila povprečna letna incidenca IPB pri otrocih, mlajših od 2 let, 44/100.000, v Združenih državah Amerike (ZDA) pa 167/100.000 *(12)*. V Evropi in ZDA bakterija *S. pneumoniae* pri odraslih povzroča 30–50 % zunajbolnišničnih pljučnic, ki zahtevajo bolnišnično zdravljenje.

EPIDEMIOLOGIJA PNEVMOKOKNIH OKUŽB V SLOVENIJI

V Sloveniji je prijava IPB obvezna po Zakonu o nalezljivih boleznih *(13)*. Prijavljajo se sepsa (A40.3), streptokokni meningitis (G00.2) ter bakterija *S. pneumoniae* kot vzrok bolezni, uvrščen drugje (B95.3). V skladu z zakonodajo je treba pnevmokokne meningitise prijaviti v 3–6 urah, sepse pa v roku 3 dni po postavitvi diagnoze.

V obdobju od leta 2004 do 2010 je bila povprečna incidenca IPB najvišja pri otrocih do prvega leta starosti in je znašala več kot 65/100.000, sledila je starostna skupina 2–4 let. Povprečna incidenca IPB nato s starostjo upada in začne naraščati pri starejših od 65 let *(14)*.

Poleg IPB pomembno breme predstavljajo neinvazivne pnevmokokne bolezni. V letu 2009 je bilo v Sloveniji zabeleženih preko 12.000 primerov gnojnih in neopredeljenih vnetij srednjega ušesa, daleč največ pri otrocih. Zaradi težav z ušesi je bilo v zunajbolnišnični oskrbi evidentiranih blizu 50.000 obiskov otrok, starih do 6 let *(15)*.

Slovenski zdravstvenostatistični podatki kažejo, da je v osnovnem zdravstvu incidenčna stopnja zunajbolnišničnih pljučnic (ZBP) pri starejših od 15 let približno 10/1.000 prebivalcev. V slovenske bolnišnice je v povprečju letno zaradi ZBP sprejetih okoli 6.000 bolnikov. Največji delež hospitalizacij predstavljajo starejši od 65 let. Večina ZBP je etiološko neopredeljenih, po podatkih iz literature pa je najpogostejši povzročitelj bakterija *S. pneumoniae (16, 17)*.

V letu 2011 je bilo v Sloveniji mikrobiološko potrjenih 255 primerov IPB (incidenca 12,4/100.000 prebivalcev), večinoma je šlo za pljučnice z bakteriemijo. Skoraj četrtina vseh primerov je bila pri otrocih, mlajših od 15 let. Najvišji stopnji obolevanja sta bili v starostni skupini otrok, mlajših od 5 let (incidenca 52,8/100.000), in pri starejših od 65 let (incidenca 29,3/100.000). Najvišja incidenčna stopnja IPB v letu 2011 je bila v koroški regiji, sledi Gorenjska, najnižja pa je bila v goriški regiji.

Pri odraslih je bil najpogostejši serotip 14 (30 primerov), sledijo serotipi 3, serotip 9V, serotip 4, serotip 7F, serotip 23F, serotip 1 in drugi. Pri otrocih je bil prav tako najpogostejši serotip 14 (23 primerov), sledi serotip 6A, 23F, serotipi 4, 6B, 9V in 19A ter drugi.

Poleg visokih incidenčnih stopenj predstavlja velik javnozdravstveni problem tudi naraščanje odpornosti pnevmokokov proti številnim antibiotikom. V letu 2011 je bilo na penicilin odpornih in vmesno odpornih 12,9 % izolatov, na eritromicin 24,3 %, na trimetoprim s sulfametoksazolom 20,8 %, na tetraciklin pa 8,6 %. Zaskrbljujoče je zlasti naraščanje makrolidne odpornosti pri otrocih, saj je odpornost za eritromicin 44,3 %.

ZAKLJUČEK

Visoka incidenca IPB in naraščanje odpornosti bakterije *S. pneumoniae* na antibiotike v Sloveniji predstavljata velik javnozdravstveni problem. Najučinkovitejša strategija za obvladovanje teh bolezni je cepljenje.

Podatki iz držav, kjer je že uvedeno rutinsko cepljenje otrok s konjugiranimi pnevmokoknimi cepivi, so pokazali, da se je zaradi cepljenja pomembno znižalo breme IPB med otroki *(9)*. Zaradi vzpostavitve kolektivne imunosti se je zmanjšalo nosilstvo in pojavljanje IPB tudi pri starostnikih *(18)*.

Raziskava, opravljena med starostniki v domovih starejših občanov v Sloveniji leta 2006, je pokazala, da je proti pnevmokoknim okužbam v povprečju cepljenih le 4,3 % starostnikov, starejših od 65 let *(19)*.

V Veliki Britaniji je od leta 2003, ko brezplačno cepljenje omogočajo vsem starejšim od 65 let, cepljenih skoraj 70 % ljudi nad to starostjo. Cepljenje starejših od 65 let statistično pomembno zmanjša incidenco pljučnic, posledično hospitalizacijo in smrtnost *(20)*.

Verjetno je pot do boljše precepljenosti proti pnevmokoknim okužbam pri nas seznanjanje laične in strokovne javnosti o možnosti zaščite pred temi okužbami s cepljenjem, čakamo implementacijo rutinskega cepljenja otrok proti pnevmokoknim okužbam v Program cepljenja in zaščite z zdravili. Trenutno se stroški cepljenja (stroški cepiva in zdravstvene storitve) proti pnevmokoknim okužbam v utemeljenih in dokumentiranih primerih, pri katerih indikacijo postavi zdravnik ustrezne specialnosti, krijejo iz sredstev obveznega zdravstvenega zavarovanja.

LITERATURA

1. Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, et al. Streptococcus pneumoniae. In: Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, et al., eds. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002. p. 217–35.
2. Pletz MW, Maus U, Krug N, et al. Pneumococcal vaccines: mechanism of action, impact on epidemiology and adaption of the species. Int J Antimicrob Agents. 2008; 32 (3): 199–206.
3. Ihan A. Okužbe dihal. In: Gubina M, Ihan A, eds. Medicinska bakteriologija z imunologijo in mikologijo. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2002. p. 353–8.
4. Forbes BA, Solun DF, Weissfeld AS. Infections of the lower respiratory tract. In: Bailey WR, Finegold SM, Martin WJ, et al., eds. Bailey and Scott's diagnostic microbiology. 11th ed. St. Louis: Mosby; 2002. p. 884–98.
5. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on recommended use of pneumococcal conjugate vaccine. Can Commun Dis Rep. 1999; 25: 4.
6. Cartwright K. Pneumococcal disease in western Europe: burden of disease, antibiotic resistance and management. Eur J Pediatr. 2002; 161 (4): 188–95.
7. Yaro S, Lourd M, Traore Y, et al. Epidemiological and molecular characteristics a higly lethal pneumococcal meningitis epidemic in Burkina Faso. Clin Infect Dis. 2006; 43 (6): 693–700.
8. Goetghebuer T, West TE, Wermenbol V, et al. Outcome of meningitis caused by Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b in children in The Gambia. Trop Med and Inter Health. 2000; 5 (3): 207–13.
9. Johnson HL, Knoll MD, Levine OS, et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. PLoS Med. 2010; 7 (10): e1000348.
10. Kyaw ME, Schaffner W, Craig AS, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant Streptococcus pneumoniae. N Engl J Med. 2006; 354 (14): 1455–63.
11. ECDC. Letno epidemiološko poročilo 2011 [internet]. Stockholm: European centre for disease prevention and control [citirano 2012 Dec 18]. Dosegljivo na: http://www.ecdc.europa.eu/sl/publications/Publications/1111_SUR_Annual_Epidemiological_Report_on_Communicable_Diseases_in_Europe.pdf
12. Isaacman DJ, Mcintosh ED, Reinert RR. Burden of invasive pneumococcal diseasae and serotype distribution among Streptococcus pneumoniae isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. Int J Infect Dis. 2010; 14 (3): 197–209.
13. Zakon o nalezljivih boleznih. Uradni list RS št. 33/2006.
14. Paragi M. Epidemiološke značilnosti povzročitelja pneumokoknih okužb [internet]. In: Kraiger A. Javno zdravje – izzivi in dobre prakse 2010. Zbornik predstavitev; 2010 Dec 3–4; Portorož, Slovenija [citirano 2012 Dec 16]. Ljubljana: Sekcija za preventivno medicino Slovenskega zdravniškega društva; 2011. Dosegljivo na: http://www.spm.si/dogodki/redno-letno-posvetovanje-sekcije-za-preventivno-medicino-2010/zbornik
15. Zdravstveno statistični letopis 2010 [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2012 [citirano 2012 Dec 7]. Dosegljivo na: http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=109&pi=3&_3_id=1863&_3_PageIndex=0&_3_groupId=228&_3_newsCategory=&_3_action=ShowNewsFull&pl=109-3.0.
16. Mušič E, Osolnik K, Tomič V, et al. Priporočila za obravnavo zunajbolnišnične pljučnice odraslih (prenovljena in dopolnjena izdaja, 2010). Zdrav Vest. 2010; 79: 245–64.
17. Osolnik K. Pljučnica domačega okolja. Med Razgl. 2008; 47 (1): 31–5.
18. Jakson LA, Janoff EN. Pneumococcal vaccination of elderly adults: new paradigms for protection. Clin Infect Dis. 2008; 47 (10): 1328–38.
19. IVZ: Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji v letu 2011 [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2011 [citirano 2012 Dec 18]. Dosegljivo na: http://www.ivz.si/gradiva_nalezljive_bolezni?pi=5&_5_Filename=6048.pdf&_5_MediaId=6048&_5_AutoResize=false&pl=105-5.3.
20. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, et al. Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population: the EVAN-65 study. Clin Infect Dis. 2006; 43 (7): 860–8.

Bojan Tršinar[1]

Možnosti zdravljenja s preparati rastlinskega izvora na področju urologije

Possibilities of Treatment with Herbal Agents in Urology

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: fitoterapija, benigna hiperplazija prostate, kronični prostatitis, erektilna disfunkcija

Članek povzema zdravljenje nekaterih uroloških bolezni s preparati rastlinskega izvora ali fitoterapijo. Prikazana sta učinkovitost in varnost izvlečkov pritlikave žagastolistne palme (*Serenoa repens*) in afriške slive (*Pygeum africanum*) pri zdravljenju neprijetnih simptomov mokrenja zaradi benigne hiperplazije prostate, izvlečkov cvetnega prahu in bioflavina quercetina pri kroničnem prostatitisu – sindromu kronične pelvične bolečine ter izvlečkov ginka in ginsenga pri bolnikih z erektilno disfunkcijo. Številne študije kažejo, da bi bila lahko učinkovitost fitoterapije podobna učinkovitosti sinteznih zdravil, vendar z manj stranskimi učinki.

ABSTRACT

KEY WORDS: phytotherapy, benign prostate hyperplasia, chronic prostatitis, erectile dysfunction

This article summarizes the treatment of certain urological diseases with herbal agents or phytotherapy. It explains the efficacy and safety of extracts of saw palmetto (*Serenoa repens*), and African plum tree (*Pygeum africanum)* for treatment of lower urinary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia, of pollen extracts and bioflavonoid quercetin for chronic prostatitis – chronic pelvic pain syndrome and of extracts of *Gingko biloba* and ginseng for erectile dysfunction. Many studies have shown that the efficacy of phytotherapy could be comparable with synthetic drugs however with less side effects.

[1] Prof. dr. Bojan Tršinar, dr. med., Klinični oddelek za urologijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; bojan.trsinar@siol.net

UVOD

Zdravljenje s preparati rastlinskega izvora ali fitoterapija pomeni uporabo rastlin ali njihovih izvlečkov v medicinske namene. Fitoterapija je del komplementarne ali alternativne medicine. Zanimanje za fitoterapijo se povečuje povsod po svetu. Fitoterapija naj bi bila primerna tako za preprečevanje kot tudi za zdravljenje različnih bolezni, za izboljšanje splošnega zdravja in za preprečevanje staranja *(1)*.

Večina zdravil rastlinskega izvora je na razpolago brez predpisovanja na recept, zato je zelo pomembno, da vemo, da lahko nekatera zdravila rastlinskega izvora delujejo kot sintetična zdravila, tudi s stranskimi učinki in toksičnostjo. Možna je tudi njihova interakcija s sinteznimi zdravili. Aktivne komponente in mehanizmi delovanja preparatov rastlinskega izvora pa so v večini primerov še vedno nedorečeni in v fazi raziskovanj.

Zanimanje za fitoterapijo je vse večje tudi v urologiji, zato morajo biti tudi urologi in zdravniki družinske medicine dobro seznanjeni o njeni učinkovitosti in varnosti. Pomembno je, da znajo svojim bolnikom svetovati o prednostih in tudi škodljivostih zdravil rastlinskega izvora. Večina bolnikov se odloči za fitoterapijo, ker verjame, da je varnejša od sinteznih zdravil. Naravna zdravila naj bi bila po mnenju večine uporabnikov netoksična, imela naj bi tudi manj stranskih učinkov. Taka zdravila so tudi lažje dostopna.

Namen prispevka je prikazati uporabo fitoterapije pri zdravljenju bolnikov z neprijetnimi simptomi mokrenja zaradi benigne hiperplazije prostate (angl. *lower urinary tract simptoms / benign prostatic hyperplasia,* LUTS/BHP), s kroničnim prostatitisom oziroma s sindromom kronične pelvične bolečine (angl. *chronic prostatitis – chronic pelvic pain syndrome,* CP-CPPS) in z erektilno disfunkcijo (ED).

FITOTERAPIJA PRI SIMPTOMIH SPODNJEGA URINARNEGA TRAKTA ZARADI BENIGNE HIPERPLAZIJE PROSTATE

Številni moški po svetu uporabljajo izvlečke rastlinskega izvora za zdravljenje LUTS/BHP in za preprečevanje njihovega napredovanja. BHP je pogosto bolezensko stanje med starejšimi moškimi. To je histološki proces, katerega natančen nastanek ni povsem jasen, povzroča pa obolevnost predvsem zaradi motenj mokrenja. Klinično pomembna BHP, ki jo definiramo kot zmerno do hudo LUTS (angl. *International Prostate Symptom Score*, IPSS ≥ 7) in znižani maksimalni pretok seča (≤ 15 ml/s) prizadene nad 35 % moških med 70. in 79. letom starosti *(2)*.

Moške z motečimi LUTS/BHP lahko zdravimo s tradicionalno medikamentozno terapijo (z alfa-adrenergičnimi antagonisti ali z inhibitorji 5 alfa-reduktaze), z minimalno invazivno terapijo (npr. s termoterapijo), s transuretralno resekcijo prostate ali s klasično kirurško prostatektomijo.

Alfa-adrenergični antagonisti znižujejo tonus gladke mišice na vratu sečnega mehurja in v prostatični kapsuli. Relativno hitro izboljšajo simptome mokrenja in tudi pretok seča. Njihovi pogosti stranski učinki so predvsem vrtoglavica, retrogradna ejakulacija in posturalna hipotenzija. Inhibitorji 5 alfa-reduktaze zmanjšujejo velikost prostate, zmanjšujejo tudi nevarnost za akutni zastoj seča in potrebo po kirurškem zdravljenju povečane prostate. Njihovi stranski učinki se kažejo predvsem v zmanjšanju volumna ejakulata in tudi erektilni disfunkciji. Za bolnike z večjimi težavami mokrenja in z večjo prostato je učinkovitejša kombinacija teh zdravil, kar pa je povezano z večjimi stranskimi učinki in večjimi stroški.

Danes poznamo skoraj 30 različnih fitoterapevtskih snovi za zdravljenje LUTS/BHP. Najbolj so preiskovani izvlečki iz plodov pritlikave žagastolistne palme (*Serenoa repens*, SerRe) (botanično ime *Sabal serrulata*), ki raste v jugovzhodnih delih ZDA. Na drugem mestu po proučevanju pa so izvlečki iz lubja afriške slive (*Pygeum africanum*).

Za SerRe dokazujejo, da inhibira encim 5 alfa-reduktazo, ki katalizira pretvorbo testosterona v aktivni dihidrotestosteron, blokira intraprostatične androgene receptorje in ima tudi protivnetno delovanje. Vsi ti učinki so bili dokazani predvsem *in vitro, in vivo* pa zanesljivih podatkov nimamo.

Znanih je več raziskav o vplivu SerRe na LUTS/BHP. Carraro in sodelavci so ugotovili,

da je bilo izboljšanje točk IPSS in kakovosti življenja enako v skupini bolnikov, ki so prejemali SerRe, kot v skupini bolnikov, ki so prejemali finasterid. Znižanje prostatičnega specifičnega antigena (angl. *prostate-specific antigen,* PSA) in volumna prostate so opažali samo v skupini s finasteridom. Ta raziskava pa je trajala zelo kratek čas in ni imela placebo skupine *(3)*.

Debruyne in sodelavci so primerjali učinkovitost SerRe s tamsulozinom. Zaključili so, da sta obe zdravili pri bolnikih pri LUTS/BHP enako učinkoviti, tako glede izboljšanja IPSS-a kot tudi maksimalnega pretoka seča. Tudi ta raziskava ni imela placebo skupine *(4)*.

Bent in sodelavci so napravili prospektivno, s placebom kontrolirano raziskavo o učinkovitosti in varnost SerRe pri bolnikih pri LUTS/BHP. Raziskava je trajala eno leto. Spremembe v simptomih mokrenja, v maksimalnem pretoku seča, v volumnu prostate in rezidualnem seču so bile približno enake tako v skupini s SerRe kot v skupini s placebom *(5)*.

Anceschi in sodelavci so ugotavljali vpliv SerRe na intra- in postoperativne zaplete pri bolnikih s kirurškim zdravljenjem LUTS/BHP. Skupina bolnikov, ki je prejemala izvlečke SerRe pred operacijo, ni imela intraoperativnih zapletov in tudi ni imela potrebe po transfuziji krvi. Tudi postoperativni potek zdravljenja je bil pri tej skupini pomembno ugodnejši *(6)*.

V naši prospektivni, nekontrolirani, postmarketinški raziskavi smo s fitoterapijo zdravili 76 bolnikov z LUTS/BHP *(7)*. Raziskava je trajala eno leto. Bolniki so prejemali izvleček SerRe v obliki ene kapsule Prostasana® dnevno. Ena kapsula Prostasana® je vsebovala 320 mg izvlečka SerRe. Statistično pomembno izboljšanje simptomov mokrenja, kakovosti življenja in maksimalnega pretoka seča smo opazovali tako po 6 mesecih kot po 12 mesecih zdravljenja. Vsi trije parametri so se izboljševali glede na dolžino jemanja zdravila. Vrednosti celokupnega PSA se niso pomembno spreminjale. Velikost prostate se je nepomembno zmanjšala po šestih mesecih zdravljenja. Naši bolniki tudi niso opažali pomembnih sprememb na erektilni funkciji oziroma libidu. 88 % bolnikov je ocenilo učinkovitost zdravila kot zmerno ali dobro, varnost zdravila pa je bila dobra v 92 %. Podobno oceno so podali tudi lečeči zdravniki. Stranske učinke zdravila je navajalo osem bolnikov, v večini primerov je šlo za nejasne bolečine v trebuhu.

In vitro raziskave dokazujejo, da imajo izvlečki iz lubja afriške slive, *Pygeum africanum* tri primarne mehanizme delovanja: inhibicijo rastnega faktorja, protivnetno in antiandrogeno delovanje *(1)*.

Ishani in sodelavci so napravili meta analizo 18 raziskav s 1.562 bolniki z LUTS/BHP, ki so se zdravili z izvlečki lubja afriške slive. Ugotovili so zmanjšanje nokturije za 19 % v primerjavi s placebom ter povečanje maksimalnega pretoka seča za 23 % in znižanje rezidualnega seča za 24 % v primerjavi s placebom *(8)*.

Hutchison in sodelavci so ugotavljali učinkovitost izvlečkov *Pygenum africanum* proti tamsulozinu in finasteridu pri 2.351 moških z LUTS/BHP. Pomembno izboljšanje simptomov mokrenja so opazovali pri 68 % bolnikov s tamsulozinom, pri 57 % s finasteridom in pri 43 % bolnikov s *Pygeum africanum (9)*.

Meta analizo dveh študij s 70 bolniki je napravil Mantovani. V prvi študiji je zdravil bolnike s 220 mg SerRe 30 dni. V drugi študiji so bolniki prejemali ali 320 mg SerRe ali 25 mg *Pygeum africanum* 30 dni. Obe skupini bolnikov sta pokazali pomembno izboljšanje simptomov mokrenja in velikosti prostate, obe zdravili so bolniki tudi dobro prenašali *(10)*.

FITOTERAPIJA PRI KRONIČNEM PROSTATISITU – SINDROMU KRONIČNE PELVIČNE BOLEČINE

CP-CPPS je ena najbolj pogostih pa tudi najmanj poznanih bolezni v urologiji. Vzrok, naravni potek in tudi pravilno zdravljenje kronične pelvične bolečine so še vedno nejasni. Nezadovoljstvo tako bolnikov kot tudi zdravnikov, ki zdravijo te bolnike, je zelo veliko, zato je to obolenje še posebno zanimivo za alternativno medicino.

Vzroki CP-CPPS so lahko odraz različnih dejavnikov. Pri nekaterih bolnikih gre za pravo bakterijsko okužbo, vendar je objektivno nismo dokazali (morda odvzem kulture ni bil primeren, lahko nismo iskali pravih mikroogranizmov – ureaplazme, mikoplazme, ali pa bakterij z uporabljeno tehniko nismo mogli identificirati). V odsotnosti bakterijskega vzroka pa je lahko vzrok kronične pelvične bolečine vnetje ali avtoimunska bolezen.

Simptomatičen odgovor na antibiotike je lahko posledica direktnega protivnetnega učinka in ne antimikrobnega učinka antibiotika. Možno je tudi, da je kronična pelvična bolečina posledica mišičnega spazma, ki je lahko sekundaren odgovor na okužbo ali na vnetje na tem področju. Pelvični mišični spazem lahko vodi v kronično intermitentno hipoksijo, ki se lahko popravi z antioksidantno terapijo.

Standardno zdravljenje CPPS je še vedno uporaba antibiotikov, alfa-adrenergičnih antagonistov in protivnetnih zdravil. Fitoterapija je ena izmed alternativ klasičnemu zdravljenju. Med najbolj raziskanimi naravnimi zdravili za zdravljenje kroničnega prostatitisa so izvlečki cvetnega prahu (peloda) in zdravljenje s polifenolnim bioflavinom quercetinom.

Izvlečki cvetnega prahu se za zdravljenje CP-CPPS uporabljajo že več kot 40 let. Tržijo se pod različnimi imeni – Cernilton®, Prostat/Poltit®, Pollstimol®. Cvetni prah pridobivajo iz treh vrst rastlin: *Secale cereale L*, *Phleum pratense L* in *Zea mays L*, pri čemer je razmerje 30 : 1,5 : 1 *(11)*. V cvetnem prahu sicer ugotavljamo različne aminokisline, ogljikove hidrate, lipide, vitamine in minerale. Izvlečke cvetnega prahu so proučevali tako v predkliničnih kot kliničnih študijah. Ugotovili so, da imajo relaksacijski učinek na gladke mišice mehurja in sečnice, močan protivnetni in proliferativni učinek *(12)*.

V študiji Wagenlehnerja in sodelavcev je sodelovalo 139 bolnikov z vnetnim CP-CPPS. Tri mesece so prejemali izvleček cvetnega prahu oziroma placebo. Po koncu raziskave so ugotavljali statistično pomembno izboljšanje pelvične bolečine v preiskovani skupini, prav tako je bilo v tej skupini statistično izboljšanje vseh simptomov mokrenja, kakovosti življenja in zmanjšano število levkocitov v seču po masaži prostate. 63 % bolnikov v preiskovani skupini proti 42 % v placebo skupini je opisovalo učinek zdravila kot dober, oziroma zelo dober *(11)*.

Polifenolni bioflavin quercetin je rastlinski pigment, ki ima močne protivnetne in antioksidativne lastnosti. Med drugim ga najdemo tudi v rdečem vinu, zelenem čaju, čebuli, jabolkih in jagodah. Vnetje zmanjšuje preko inhibicije tvorbe citokinov, kot so interlevkini (IL) in dejavnik tumorske nekroze (angl. *tumor necrosis factor*, TNF). Ti citokini so povišani v semenu in prostatični tekočini bolnikov s CP-CPPS.

V prospektivni, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji, ki je trajala štiri tedne, so bolniki prejemali 500 mg quercetina dvakrat na dan. V preiskovani skupini je bilo izboljšanje simptomov statistično pomembno v primerjavi s placebo skupino. Vsaj 25 % izboljšanje simptomov je navajalo 20 % bolnikov s placebom in kar 67 % bolnikov v preiskovani skupini. Stranski učinki quercetina so bili redki, bolniki so navajali predvsem navzeo in bolečine v sklepih *(13)*. Pomembno je vedeti, da to zdravilo lahko interagira s kinoloni.

V drugi prospektivni študiji je 100 bolnikov s CP-CPPS šest mesecev po zdravljenju s quercetinom navajalo pomembno izboljšanje simptomov v 84 %. Bolniki so jemali ali samo quercetin (preparat Prosta-Q) ali pa so jemali quercetin skupaj z izvlečki cvetnega prahu (Q-Urol) *(14)*.

Večina avtorjev priporoča 6-tedensko zdravljenje s quercetinom dva- do trikrat na dan s hrano. Pri nekaterih bolnikih so se simptomi CP-CPPS-ja izboljšali šele po treh mesecih. Pogosto so kombinirali quercetin z brobleainom in papainom za izboljšanje absorbcije.

FITOTERAPIJA PRI EREKTILNI DISFUNKCIJI

Pričakovanja številnih bolnikov glede sodobne terapije ED so bila pogosto prevelika, zato se mnogi razočarani odločajo tudi za fitoterapijo. Med rastlinskimi izvlečki se za zdravljenje ED najpogosteje uporabljata ginko in ginseng.

Dvokrpi ginko (*Ginko biloba L*) je drevo, ki so ga odkrili v Aziji, kjer ga zaradi zdravilnih lastnosti uporabljajo že 5.000 let. Učinkovino najdemo v njegovih pahljačastih listih. Drevo ima izredno dolgo življenjsko dobo, saj lahko doseže tudi več kot 1.000 let starosti. Njegova trdoživost je posledica predvsem nekaterih snovi, ki so zelo učinkoviti antioksidanti. Izvlečki listov ginka vsebujejo flavonske glikozide (myrecitin in quercetin) in terpene (ginkolidi, biolobalidi). Izvlečki ginka širijo krvne žile, preprečujejo zlepljenje trombocitov in izboljšujejo prekrvljenost možga-

nov ter udov. Uporabljajo pa se tudi za zdravljenje ED.

Sikora in sodelavci so objavili rezultate dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije, v kateri so bolniki 24 tednov prejemali 240 mg izvlečka ginka zaradi vaskulogene ED. Med preiskovano in placebo skupino ni bilo statistično pomembnih razlik *(15)*.

Znana je tudi študija, v kateri je sodelovalo 60 bolnikov z ED, ki niso reagirali na papaverinske injekcije. 12 do 18 mesecev so bili zdravljeni z izvlečkom ginka. Prekrvljenost penisa je bila pri nekaterih bolnikih izboljšana že po 6. do 8. tednih. Polovica bolnikov je imelo ponovno erekcijo po šestih mesecih zdravljenja.

Korejski rdeči ginseng (*Panax ginseng*) je eden od najbolj pogosto uporabljenih ginsengovih produktov. Prodajajo ga pod komercialnim imenom Panax®. Ginseng je sicer počasti rastoča trajna rastlina z mesnatimi koreninami, ki pripada razredu *Panax*. Izvlečki ginsenga vsebujejo steroide, peptide, D glukozide. Aktivna komponenta ginsenga naj bi bili tetraciklični triterpenski saponini. Laboratorijsko je bilo dokazano, da ginseng povzroča relaksacijo gladkih mišičnih vlaken kavernoznih teles s povišanjem izločanja dušikovega oksida (angl. *nitric oxide,* NO) *(17)*.

Rezultati dvojno slepe, s placebom kontrolirane raziskave so pokazali, da je po korejskem rdečem ginsengu izboljšanje erekcije navajalo 60 % bolnikov, v placebo skupini pa le 20 %. Med stranskimi učinki so opazovali predvsem nespečnost. Priporočali so le trimesečno terapijo *(18)*.

ZAKLJUČEK

Fitoterapija je pomembna pri zdravljenju nekaterih uroloških bolezni. Zavedati pa se moramo tudi nekaterih njenih potencialnih nevarnosti. Možno je, da smo postavili napačno diagnozo in da bolniki zato niso dobili primerne standardne terapije s sinteznimi zdravili. Pomembno je tudi, da bolniki sami povedo, da se zdravijo s fitoterapijo, sicer pa jih je o tem potrebno vprašati. V nasprotnem primeru bi namreč lahko prišlo do zapletov zaradi interakcij med fitoterapijo in standardno terapijo. Bolnike moramo poučiti tudi o tem, da vsa zdravila rastlinskega izvora niso varna in brez toksičnosti. Za pravilno vrednotenje zdravljenja različnih bolezni s fitoterapijo, tudi uroloških, je v prihodnje potrebno napraviti še več prospektivnih, dvojno slepih raziskav, ki bodo trajale dovolj dolgo in v katerih bo sodelovalo zadostno število bolnikov.

LITERATURA

1. Kim SW. Phytotherapy: emerging therapeutic option in urologic disease. Transl Androl Urol. 2012; 1 (3): 181–91.
2. Jakobsen SJ, German CJ, Guess HA, et al. New diagnostic and treatment guidelines for benign prostatic hyperplasia. Potential impact in the United States. Arch Intern Med. 1995; 155 (5): 477–81.
3. Carraro JC, Raynaud JP, Koch G, et al. Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1,098 patients. Prostate. 1996; 29 (4): 231–40.
4. Debruyne F, Koch G, Boyle P, et al. Comparison of phytotherapeutic agent (Permixon) with an alpha-blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a 1-year randomized international study. Eur Urol. 2002; 41 (5): 497–506.
5. Bent S, Kane C, Shinohara K, et al. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med. 2006; 354 (6): 557–66.
6. Anceschi R, Bisi M, Ghidini N, et al. Serenoa repens (Permixon®) reduces intra- and postoperative complications of surgical treatments of. Minerva Urol Nefrol. 2010; 62 (3): 219–23.
7. Tršinar B. Učinkovitost in varnost naravnega zdravila Serenoa repens pri zdravljenju LUTS/BPH. V tisku.
8. Ishani A, Mac Donald R, Nelson D, et al. Pygeum africanum for the treatment of patients with: a systematic review and quantitative meta-analysis. Am J Med. 2000; 109 (8): 654–64.
9. Hutchison A, Farmer R, Verhamme K, et al. The efficacy of drugs for the treatment of LUTS/BPH, a study in 6 European countries. Eur Urol. 2007; 51(1): 207–15.

10. Mantovani F. Serenoa repens in benign prostatic hypertrophy: analysis of 2 Italian studies. Minerva Urol Nefrol. 2010; 62 (4): 335–40.
11. Wagenlehner FM, Schneider H, Ludwig M, et al. A pollen extract (Cernilton) in patients with inflammatory chronic prostatitis – chronic pelvic pain syndrome: a multi centre, randomised, prospective, double-blind placebo-controlled phase 3 study. Eur Urol. 2009; 56 (3): 544–51.
12. Kamijo T, Sato S, Kitamura T. Effect of cernitin pollen-extract on experimental nonbacterial prostatitis in rats. Prostate. 2001; 49(2): 122–31.
13. Shoskes DA, Zeitlin SI, Shahed A, et al. Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial. Urology. 1999; 54(6): 960–3.
14. Shoskes DA, Nickel JC, Kattan MW. Phenotypically directed multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective study using UPOINT. Urology. 2010; 75 (6): 1249–53.
15. Sikora R, Sohn MH, Engelke B, et al. Randomized placebo-controlled study on the effects of oral treatment with Ginkgo biloba extract in patients with erectile dysfunction [izvleček]. J Urol. 1998; 159 Suppl 5: 240A.
16. Sikora R, Sohn M, Deutz FJ, et al. Ginkgo biloba extract in the therapy of erectile dysfuncton [izvleček]. J Urol. 1989; 141: 188.
17. Choi YD, Xin ZC, Choi HK. Effect of Korean red ginseng on the rabbit corpus cavernosal smooth muscle. Int J Impot Res. 1998; 10 (1): 37–43.
18. Hong B, Ji YH, Hong JH, et al. A double-blind crossover study evaluating the efficacy of korean red ginseng in patients with erectile dysfunction: a preliminary report. J Urol. 2002; 168 (5): 2070–3.

Martina Turk[1], Mišo Šabovič[2]

Patofiziologija kronične bolezni ven in novosti v razumevanju venske bolečine

Pathophysiology of Chronic Venous Disease and New Understandings of Venous Pain

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kronična bolezen ven, patofiziologija, venska bolečina, C-vlakna, nociceptor

Kronično bolezen ven patogenetsko označuje kronično vnetje in okvara mikrocirkulacije. Kronično vnetje prizadene tako vensko steno kot tudi venske zaklopke. Refluks in venska hipertenzija vnetje še pospešita, kar pa vodi v njuno dodatno poslabšanje. Kronična bolečina spodnjih okončin je najpogostejši simptom kronične bolezni ven in je ni mogoče vedno povezati z objektivno oceno stopnje bolezni. Bolniki jo največkrat opišejo kot občutek težkih nog, otekanja, krčev, napetosti ali srbenja. Je posledica aktivacije nociceptorjev v venski steni in na nivoju mikrocirkulacije, do katere pride zaradi sproščanja vnetnih mediatorjev ob lokalnem vnetju. V odsotnosti objektivnih znakov bolezni je bolečina pogosto podcenjena in nezdravljena.

ABSTRACT

KEY WORDS: chronic venous disease, pathophysiology, venous pain, C-fiber, nociceptor

Chronic venous disease is pathogenically characterized by chronic inflammation and deterioration of microcirculation. Chronic inflammation affects vein wall and vein valves. It is enhanced by reflux and venous hypertension. As pathogenic mechanisms reinforce each other the progress of the disease pursues. Chronic venous pain is the most common symptom of chronic venous disease and can be described as leg heaviness, tension, cramps, swelling, and pruritus. It cannot be always correlated to the objective assessment of the disease. Chronic venous pain is attributed to the activation of C-fiber nociceptors in the capillaries and vein wall. These are activated by inflammatory mediators released at the local site of the inflammation. Venous pain is often under estimated and not optimally treated as it may present without objective clinical signs of chronic venous disease.

[1] Martina Turk, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

[2] Prof. dr. Mišo Šabovič, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; miso.sabovic@kclj.si

UVOD

Kronična bolezen ven (KBV) predstavlja veliko ekonomsko breme in negativno vpliva na kakovost življenja. V napredovali obliki se izrazi kot venska razjeda, ki se zdravi več mesecev, pogosto tudi več let. Negativen vpliv na kakovost življenja pa lahko ima že v začetnih, predkliničnih oblikah, saj so simptomi moteči in lahko pomembno zmanjšajo kakovost življenja bolnikov. Za pravilno vrednotenje simptomatike KBV je nujno ustrezno poznavanje njene patofiziologije.

OPREDELITEV KRONIČNE BOLEZNI VEN

KBV označujejo simptomi in znaki, ki nastanejo zaradi venske hipertenzije. Je posledica morfoloških in funkcijskih sprememb venske stene in zaklopk, ki so lahko primarne (idiopatske) ali pa nastopijo kot sekundarne po preboleli venski trombozi.

Venska hipertenzija je posledica obstrukcije, refluksa ali kombinacije obeh. Med simptome KBV lahko sodijo bolečina, srbenje, krči, občutek težkih, pekočih, oteklih, utrujenih ali nemirnih nog. Znaki KBV so lahko teleangiektazije, retikularne vene, varikozne vene, edem ter kožne spremembe, kot so hiperpigmentacija, lipodermatoskleroza, ekcem ali razjeda *(1)*.

Opredelimo jo po klasifikaciji CEAP (angl. *Clinical Severity, Etiology or Cause, Anatomy, Pathophysiology*), ki zajema klinično opredelitev (C – tabela 1), etiološko opredelitev (E – primarna, sekundarna, kongenitalna), anatomsko opredelitev (A – povrhnje, globoke, prebodne vene) in patofiziološko opredelitev (P – refluks, obstrukcija, oboje). Za natančno postavitev diagnoze je treba opraviti dvojni (Duplex) ultrazvok ven *(2)*.

Tabela 1. *Klinična klasifikacija kronične bolezni ven znotraj sistema CEAP (2). CEAP – angl. Clinical Severity, Etiology or Cause, Anatomy, Pathophysiology.*

Stopnja	Opis znakov
C0	brez znakov venske bolezni
C1	teleangiektazije ali retikularne vene
C2	varikozne vene
C3	edem
C4a	pigmentacija in/ali ekcem
C4b	lipodermatoskleroza in/ali bela atrofija
C5	zaceljena venska razjeda
C6	aktivna venska razjeda
S	simptomatska
A	asimptomatska

PREVALENCA IN DEJAVNIKI TVEGANJA

Ocene prevalence KBV se razlikujejo. V *Edinburgh Vein Study* opisujejo prisotnost varikoznih ven pri 40 % moških in 32 % žensk. Starostno prilagojena prevalenca KBV je bila 9,2 % za moške in 6,6 % za ženske *(3)*. Sicer v različnih študijah ugotavljajo, da so varikozne vene prisotne pri 20–35 % žensk in pri 7–20 % moških *(1)*.

Prevalenca KBV narašča s starostjo in je v večini študij višja pri ženskah. Ostali dejavniki tveganja vključujejo dednost, debelost, nosečnost, dolgotrajno stojo, višjo telesno višino, stanje po vnetju ven ali poškodbi noge *(4)*.

MOTEN VENSKI TOK KRVI IN KRONIČNO VNETJE

Nizka strižna napetost, moten pulzatilni tok, prisoten turbulentni tok, predvsem pa sprememba smeri toka krvi v venah spodbujajo vnetje in delujejo protrombotično. Zaradi zastajanja krvi se vene spodnjih okončin razširijo, pride do razmika venskih zaklopk, to vodi v nizko strižno napetost, nadaljnje strukturne spremembe venske stene, nastane lahko turbulentni tok *(4)*.

Posledica spremenjene strižne napetosti je aktivacija levkocitov in nadalje njihova adhezija in migracija preko endotelija, kar povzroča vnetje in posledično preoblikovanje venske stene in zaklopk. Zaradi zmanjšanja strižne napetosti nastaja transformirajoči rastni dejavnik β1, ki sproži migracijo gladkih mišičnih celic v intimo. Pride do proliferacije fibroblastov, ki sintetizirajo matriksno metaloproteinazo (MMP), slednja prevlada nad učinkom tkivnih inhibitorjev metaloproteinaz (TIMP). Posledica neravnotežja MMP/TIMP je razgradnja elastina in kolagena ter neenakomerno kopičenje zunajceličnega matriksa. To vodi v mestoma atrofične

mestoma hipertrofične dele venske stene in poškodbo venskih zaklopk, kar se izrazi kot refluks *(2)*.

Predpostavlja se, da so kožne spremembe pri KBV posledica kroničnega vnetja. V bioptičnih vzorcih KBV prizadete kože so dokazali povečano število makrofagov, T limfocitov in mastocitov. Prav tako so pri bolnikih s KBV dokazali infiltracijo venske stene in zaklopk z monociti in makrofagi, in sicer na področjih endotelija z izraženo znotrajcelično adhezijsko molekulo 1 (angl. *intercellular cell adhesion molecule 1*, ICAM-1). Venska hipertenzija torej vodi v kopičenje levkocitov in spodbuja vnetni odziv *(4)*.

VPLIV NA MIKROCIRKULACIJO IN NEVROPATIJA

Pri KBV se povišan tlak v venah prenese do mikrocirkulacije, povrhnje kožne kapilare se tako povečajo in postanejo torturozne (večkratno zasukane okoli vzdolžne osi). Nastane mikroedem, ki preprečuje normalno izmenjavo snovi med kapilarami in kožo. Ishemija na nivoju mikrocirkulacije prispeva k nastanku venske razjede *(5)*. V sklopu KBV je neodvisno od ostalih bolezenskih stanj opisana tudi nevropatija *(6)*.

PATOFIZIOLOGIJA VENSKE BOLEČINE

Vene so oživčene s senzornimi vlakni, ki izhajajo iz venske stene in perivenoznega vezivnega tkiva, kamor sega mikrocirkulacija. Večinoma gre za majhna nemielizirana C-vlakna, katerih subendotelijski in perivaskularni živčni končiči so nociceptorji. Signal bolečine se preko nociceptorjev in C-vlaken prenese do hrbtenjače in nato do možganov. Večina nociceptorjev je polimodalnih, kar pomeni, da se odzovejo tako na mehanske, termične kot kemične dražljaje. Raztegnitev vene sama po sebi ni pomemben vir bolečine. Pomembno vlogo pri aktivaciji venskih in perivenskih nociceptorjev pa imajo vnetni mediatorji *(7)*.

Zgodnji dogodek v patogenezi KBV je torej zastajanje krvi v venah, ki vodi v lokalno hipoksijo. Hipoksija aktivira endotelijske celice, pride do sinteze in sproščanja mediatorjev, ki spodbujajo vnetje. Med te sodijo bradikinin, trombocite-aktivirajoči dejavnik, prostaglandini in levkotrien B4. Posledica tega je aktivacija venskih in perivenskih nociceptorjev, kar pojasni zgodnji pojav bolečine v patogenezi KBV. Endotelijske celice in nevtrofilci so vir lokalnega vnetja, posledica tega je ekstravazacija plazme, edem venske stene in okolnih tkiv in s časom strukturno preoblikovanje venske stene. Do aktivacije kemičnih poti, ki so posledica lokalne hipoksije in vodijo v aktivacijo nociceptorjev, pride že pred strukturnim preoblikovanjem venske stene. To pojasni, zakaj se bolečina kot simptom KBV pojavi pred izraženimi kliničnimi znaki KBV in pred ultrazvočnim dokazom refluksa. Hkrati je verjetno, da je bolečina predvsem posledica aktivacije nociceptorjev na nivoju mikrocirkulacije in ne na nivoju venske stene.

KLINIČNE LASTNOSTI VENSKE BOLEČINE

Venska bolečina ima lastnosti visceralne bolečine: je difuzna, težko jo je lokalizirati in opisati njeno kakovost, največkrat gre za občutek neprijetnosti. V primerjavi s kožno senzorno bolečino jo pri isti intenziteti bolniki doživljajo kot bolj neprijetno, kot taka ima večji čustveni vpliv *(8)*. Pomembno vpliva na kakovost življenja, zato jo moramo pravilno vrednotiti. Ustrezna obravnava bolnikov s KBV je omogočena z razumevanjem patofiziologije nastanka in narave venske bolečine, ki je sicer s strani zdravnikov velikokrat podcenjena.

ZDRAVLJENJE

Kompresijska terapija je temelj zdravljenja KBV, zlasti pomembna je v sklopu obravnave venskih razjed in v preprečevanju postrombotičnega sindroma. Kompresijo lahko izvajamo s kratkoelastičnim, dolgoelastičnim povojem ali s kompresijskimi nogavicami.

Zdravljenje vključuje več različnih posegov. Kirurško zdravljenje zajema podvezo vene safene pred njenim vtočiščem v globoki sistem in odstranitev prizadete vene. Skleroterapija (sklerozacija s peno, sklerozacija s tekočino) se pogosto kombinira z drugimi posegi za zdravljenje KBV. Na veljavi pridobiva endovaskularna terapija (endovenozna laserska terapija, radiofrekvenčna ablacija), saj je mini-

malno invaziven poseg, ki se izvaja ambulantno, hkrati pa po njej beležijo najmanj ponovitev. Gre za termični metodi, ki temeljita na vstavitvi katetra v obolelo veno, segrevanje konice katetra pa povzroči uničenje venske stene *(2, 9)*.

Venoaktivna zdravila okrepijo učinkovitost kompresijske terapije. Venoaktivna zdravila imajo na nivoju makrocirkulacije predvsem protivnetni učinek, hkrati pa lahko vplivajo na noradrenergično pot in izboljšajo tonus ven. Na nivoju mikrocirkulacije vplivajo na prepustnost kapilar, limfno drenažo, tok krvi in učinkujejo protivnetno. Pomemben je predvsem vpliv na interakcije med levkociti in endotelijem *(2)*. Mehanizem delovanja je odvisen od učinkovine. Glede na raziskave največjo klinično učinkovitost pri zdravljenju KBV pripisujejo mikroniziranim flavonoidom *(10)*.

ZAKLJUČEK

Čeprav natančen mehanizem nastanka in napredovanja KBV ni popolnoma znan, se osrednja vloga v patogenezi KBV pripisuje kroničnemu vnetju in motenemu venskemu toku krvi. Obe stanji sta med seboj tesno povezani. Simptomi KBV so lahko prisotni že pred izraženo klinično sliko ali objektivno ultrazvočno potrditvijo KBV. To je posledica aktivacije nociceptorjev v venski steni in na nivoju mikrocirkulacije, ki jo sproži kronično vnetje. Zgodnje zdravljenje, ki preprečuje vensko hipertenzijo, refluks in vnetje, je zato ključno pri preprečevanju napredovanja KBV.

LITERATURA

1. Nicolaides AN. Investigation of chronic venous insufficiency: A consensus statement (France, March 5–9, 1997). Circulation. 2000; 102 (20): E126–63.
2. Nicolaides AN, Allegra C, Bergan J, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence. Int Angiol. 2008; 27 (1): 1–59.
3. Evans CJ, Fowkes FG, Ruckley CV, et al. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. J Epidemiol Community Health. 1999; 53 (3): 149–53.
4. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PD, et al. Chronic venous disease. N Engl J Med. 2006; 355 (5): 488–98.
5. Fagrell B, Intaglietta M. Microcirculation: its significance in clinical and molecular medicine. J Intern Med. 1997; 241 (5): 349–62.
6. Reinhardt F, Wetzel T, Vetten S, et al. Peripheral neuropathy in chronic venous insufficiency. Muscle Nerve. 2000; 23 (6): 883–7.
7. Vital A, Carles D, Serise JM, et al. Evidence for unmyelinated C fibres and inflammatory cells in human varicose saphenous vein. Int J Angiol. 2010; 19 (2): 73–7.
8. Strigo IA, Bushnell MC, Boivin M, et al. Psychophysical analysis of visceral and cutaneous pain in human subjects. Pain. 2002; 97 (3): 235–46.
9. Raju S, Neglén P. Chronic venous insufficiency and varicose veins. N Engl J Med. 2009; 360 (22): 2319–27.
10. Gohel MS, Davies AH. Pharmacological agents in the treatment of venous disease: an update of the available evidence. Curr Vasc Pharmacol. 2009; 7 (3): 303–8.

Miroslav Vujasinović[1]

Eksokrina insuficienca trebušne slinavke pri rizičnih skupinah bolnikov

Exocrine Pancreatic Insufficiency in High-risk Groups of Patients

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: eksokrina insuficienca trebušne slinavke, sladkorna bolezen, celiakija, kronični pankreatitis

Eksokrina insuficienca trebušne slinavke je posledica bolezni trebušne slinavke (cistična fibroza, kronični pankreatitis, akutni pankreatitis, tumorji trebušne slinavke), ekstrapankreatičnih bolezni (sladkorna bolezen, celiakija) ter gastrointestinalnih in pankreatičnih operativnih posegov. Določanje elastaze-1 v blatu predstavlja »zlati standard« v diagnozi eksokrine insufience trebušne slinavke. Osnova zdravljenja je nadomestno zdravljenje s pankreatičnimi encimi.

ABSTRACT

KEY WORDS: exocrine pancreatic insufficiency, diabetes mellitus, coeliac disease, chronic pancreatitis

Exocrine pancreatic insufficiency is a consequence of pancreatic diseases (cystic fibrosis, chronic pancreatitis, acute pancreatitis, pancreatic tumors), extrapancreatic diseases (diabetes mellitus, coeliac disease) and gastrointestinal or pancreatic surgical resections. Measuring fecal elastase-1 levels is a »gold standard« for the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency. Pancreatic enzyme replacement therapy is the mainstay of treatment.

[1] Asist. mag. Miroslav Vujasinović, dr. med., Oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec; miroslav.vujasinovic@sb-sg.si

UVOD

Trebušna slinavka je druga največja prebavna žleza, z endokrinim in eksokrinim izločanjem, ki na dan izloči približno 1–1,5 l soka. Del žleze z eksokrinim izločanjem proizvaja sok, ki vsebuje encime, brez katerih razgradnja beljakovin, maščob in ogljikovih hidratov ne bi bila možna. Sok se izloča v dvanajstnik in se pomeša s hrano, ki tja pride iz želodca. Na ta način prihaja do razgradnje hrane na drobne delce in se lahko hranljive snovi preko sluznice tankega črevesa absorbirajo v kri. Če se omenjeni encimi ne sproščajo tako, kot je treba, govorimo o eksokrini insuficienci pankreasa oz. trebušne slinavke (EIP) *(1)*.

ETIOLOGIJA

Etiološke dejavnike za EIP lahko delimo v tri glavne skupine, odvisno od osnovne bolezni (tabela 1) *(2)*.

Najpogostejši vzrok za EIP je kronični pankreatitis, ki ga označuje progresivna ireverzibilna okvara endokrinega in eksokrinega dela organa. Klinično vidna bolezen se pojavi povprečno 5–10 let po začetku bolezni. EIP se verjetno razvije že prej, vendar se jo pogosto prepozno diagnosticira. Najpogostejši vzrok za kronični pankreatitis je cistična fibroza v otroški dobi in alkoholizem v odrasli populaciji *(3)*. Malabsorpcija je klinično prepoznavna, šele ko aktivnost pankreatične lipaze pade pod 10 % normalne in propade že 85–90 % parenhima trebušne slinavke *(4)*.

Nastanek EIP po prebolelem akutnem pankreatitisu (AP) ni dovolj raziskan. Zaenkrat ni dokazov, ki bi govorili v prid pomembne EIP v zgodnji fazi AP. Stopnja in klinična pomembnost EIP korelira z obsegom nekroze med prebolevanjem AP. Pogostnost EIP v poznem obdobju po AP (1–18 mesecev) je od 39 do 85 %. Po dveh letih ima EIP še približno 10 % bolnikov. Pri vseh bolnikih po prebolelem AP se priporoča nadaljnje ambulantno sledenje vsaj od 6 do 18 mesecev zaradi morebitnega razvoja EIP *(2)*.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo (SB) se lahko pojavi eksokrina insuficienca trebušne slinavke pri 30–55 % bolnikov, odvisno od tipa in trajanja bolezni *(5–7)*. V slovenski študiji smo na vzorcu 150 bolnikov, razdeljenih v tri skupine (SB tipa 1, inzulinsko odvisni SB tipa 2 in inzulinsko neodvisni SB tipa 2), ugotovili incidenco EIP 5,4 %, kar je sicer nižje v primerjavi z ostalimi študijami, vendar še vedno predstavlja pomemben klinični problem v vsakdanjem kliničnem delu *(8)*. Spremljanje bolnikov s sladkorno boleznijo bi moralo vsebovati tudi oceno tveganja za razvoj EIP.

Pri bolnikih z nezdravljeno celiakijo je incidenca EIP približno 40 % in je najpogosteje reverzibilna po fazi okrevanja črevesnih resic na brezglutenski prehrani *(9, 10)*. Pri tovrstnih bolnikih lahko dosežemo izboljšanje kakovosti življenja z nadomestnim encimskim zdravljenjem *(11)*.

EIP se razvija po operativnih posegih (pankreatektomija, gastrektomija, posegi na tankem črevesju) in je lahko prisotna kot spremljajoča bolezen pri bolezenskih stanjih, kot so sistemske avtoimunske bolezni, kronične vnetne črevesne bolezni, sindrom razdražljivega črevesja, cistična fibroza, Shwachman-Diamondov sindrom in okužba z virusom humane imunske pomanjkljivosti *(1, 2)*.

KLINIČNA SLIKA

Glavna klinična značilnost EIP je malabsorpcija maščob in posledična steatoreja, ki jo pogosto spremljajo bolečine v trebuhu, meteorizem, driske, slabost in hujšanje. V kolikor je neprepoznana, malabsorpcija lahko

Tabela 1. *Etiološki dejavniki eksokrine insuficience pankreasa (2).*

Izguba funkcionalnega parenhima trebušne slinavke	Zmanjšanje sekrecije ob ohranjenem parenhimu trebušne slinavke	Postcibalna asinhronija
pankreatitis	obstrukcija pankreatičnega izvodila	resekcija želodca
tumorji slinavke	zmanjšana endogena stimulacija	sindrom kratkega črevesa
cistična fibroza	intraluminalna aktivacija	
resekcija trebušne slinavke		

povzroči pomanjkanje hranljivih snovi, predvsem v maščobi topnih vitaminov.

DIAGNOZA

V preteklosti se je diagnoza EIP postavljala z direktnimi in indirektnimi testi. Pomanjkljivosti direktnih testov (sekretinski-pankreoziminski test, endoskopski sekretinski test, Lundhov test) so bile invazivnost, tehnična zahtevnost in težka dostopnost. Tudi indirektni test (določanje količine maščob v vzorcu 72-urnega zbranega blata) ni bil enostaven za izvajanje in interpretacijo. V devetdesetih letih prejšnjega stoletja so se razvile nove laboratorijske metode, kot so pankreolaurilni urinski in serumski test ter določanje himotripsina in elastaze v blatu *(1)*. V zadnjih letih imamo na voljo tudi dihalne teste ($^{13}C/^{14}C/H_2$), ki še vedno niso postali del rutinske diagnostične obdelave (pomanjkljivosti so visoka cena in nekajurno trajanje preiskave).

Danes kot »zlati standard« v sodobni diagnostiki EIP uporabljamo določanje koncentracije elastaze-1 v enkratnem vzorcu blata z metodo encimskega imunskega testa (angl. *enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) (normalna referenčna vrednost nad 200 µg/g). Vrednost fekalne elastaze-1 med 100 in 200 µg/g govori v prid blage do zmerne EIP in manj kot 100 µg/g v prid težke oblike EIP (občutljivost in specifičnost preiskave sta bistveno večji pri težki obliki bolezni).

ZDRAVLJENJE

Že več kot sto let imamo možnost nadomestnega encimskega zdravljenja bolnikov z boleznimi trebušne slinavke. Osnovni cilji zdravljenja so: redno odvajanje normalno formiranega blata (zmanjšanje driske in steatoreje), izboljšanje prehranjenosti (zvečanje telesne mase) in izboljšanje kakovosti življenja bolnika *(3)*. Sodobni farmacevtski pripravki imajo veliko število majhnih delcev (delci < 1,6 mm, ki prehajajo pilorus hkrati s hrano), možnost boljšega razporejanja med hrano v želodcu, na želodčno kislino odporno oblogo delcev ter hitro in popolno sproščanje v dvanajstniku *(2)*. Na slovenskem trgu je trenutno dostopno zdravilo v obliki kapsule, ki je sestavljena iz lipaze, amilaze in proteaze v odmerkih 10.000, 25.000 in 40.000 enot. Posebnega pomena je količina lipaze v zdravilu. Začetni odmerek mora biti vsaj od 25.000 do 40.000 enot na obrok (zdravilo se zaužije med obrokom) s postopnim titriranjem do maksimalno 80.000 enot na obrok *(1, 2, 12)*. Odmerke zdravila prilagajamo stopnji motenosti prebave in glede na vsebnost maščob v obroku (pomemben je pogovor z bolnikom in edukacija zaradi boljšega sodelovanja v procesu zdravljenja). Ob tem bolnikom svetujemo alkoholno abstinenco, dieto z zmanjšano vsebnostjo maščob in uživanje več manjših obrokov na dan. Pri vseh bolnikih z dokazano EIP je treba opraviti oceno nutritivnega statusa in pravočasno nadomeščati pomanjkljive snovi (laboratorijsko določanje v maščobi topnih vitaminov, vitamina B, zalog železa, kalcija, magnezija, fosfatov idr.).

ZAKLJUČEK

EIP je pogosto neprepoznana bolezen, ki se lahko pojavi v rizičnih skupinah, kot so bolniki s kroničnim pankreatitisom, po prebolelem akutnem pankreatitisu, po operativnih posegih v trebuhu, s sladkorno boleznijo, celiakijo, cistično fibrozo, kronično vnetno črevesno boleznijo in sistemskimi avtoimunskimi boleznimi. Diagnozo postavljamo z določanjem elastaze-1 v blatu in nato začnemo z nadomestnim encimskim zdravljenjem.

LITERATURA

1. Löhr JM. Exocrine pancreatic insufficiency. 2nd ed. Bremen: Uni-Med; 2010.
2. Tooulli J, Biankin AV, Oliver MR, et al. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations. Med J Austral. 2010; 193 (8): 461–7.
3. Markovič S. Kronični pankreatitis. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. Interna medicina. Ljubljana: Littera picta; 2005. p. 558–63.

4. Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutritients in health and disease. Gut. 2005; 54 (Suppl 6): 1–28.
5. Hardt PD, Hauenschild A, Nalop J, et al. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients. Pancreatology. 2003; 3 (5): 395–402.
6. Icks A, Haastert B, Giani G, et al. Low fecal elastase-1 in type I diabetes mellitus. Z Gastroenterol. 2001; 39 (10): 823–30.
7. Nunes ACR, Pontes JM, Rosa A, et al. Screening for pancreatic exocrine insufficiency in patients with diabetes mellitus. Am J Gastroenterol. 2003; 98 (12): 2672–5.
8. Vujasinovic M, Zaletel J, Popic B, et al. Exocrine pancreatic insufficiency in patients with diabetes mellitus. Gut. 2012; 61 (Suppl 3): A235.
9. Carroccio A, Iacono G, Montalto G, et al. Pancreatic enzyme therapy in childhood celiac disease. A double-blind prospective randomized study. Dig Dis Sci. 1995; 40 (12): 2555–60.
10. Evans KE, Leeds JS, Morley S, et al. Pancreatic insufficiency in adult celiac disease: do patients require long-term enzyme supplementation? Dig Dis Sci. 2010; 55 (10): 2999–3004.
11. Leeds JS, Hooper AD, Hurlstone DP, et al. Is exocrine pancreatic insufficiency in adult coeliac disease a cause of persisting symptoms? Aliment Pharmacol Ther. 2007; 25 (3): 265–71.
12. Dominguez-Muñoz JE. Chronic pancreatitis and persistent steatorrhea: what is the correct dose of enzymes? Clin Gastroenterol Hepatol. 2001; 9 (7): 541–6.

Marko Gričar[1]

Nova fiksna kombinacija zdravil za preprečevanje srčno-žilnih bolezni

New Fixed-dose Drug Combination for Cardiovascular Disease Prevention

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: srčno-žilne bolezni, koronarna srčna bolezen, antiagregacijska zdravila, acetilsalicilna kislina, bisoprolol, kombinirana zdravila

Acetilsalicilna kislina je najpogosteje uporabljano antiagregacijsko zdravilo tako v primarni kot v sekundarni preventivi srčno-žilnih bolezni, pa tudi v okviru dvojnega protitrombocitnega zdravljenja. Običajen odmerek v našem okolju je 100 mg dnevno. Bisoprolol je selektivni zaviralec adrenergičnih receptorjev β_1, ki je pri nas registriran za zdravljenje koronarne srčne bolezni, srčnega popuščanja in arterijske hipertenzije. Rezultati kliničnih študij so pokazali izboljšanje preživetja in funkcijskega statusa pri bolnikih s srčnim popuščanjem, pri koronarni srčni bolezni pa so zaviralci receptorjev β zaradi zmanjševanja srčne frekvence in s tem srčnega dela oziroma porabe kisika med temeljnimi zdravili. Srčno-žilna ogroženost je manjša pri bolnikih, ki redno jemljejo predpisana zdravila. Prednost kombiniranih zdravil se kaže v zmanjšanju števila dnevno zaužitih tablet in v večji rednosti jemanja zdravil, zato lahko od novega kombiniranega preparata, ki vsebuje bisoprolol in acetilsalicilno kislino, pričakujemo koristi za prognozo bolnikov.

ABSTRACT

KEY WORDS: cardiovascular diseases, coronary heart disease, antiplatelet agents, acetylsalicylic acid, bisoprolol, single-pill combinations

Acetylsalicylic acid is the most widely used antiplatelet agent in both primary and secondary prevention of cardiovascular diseases, including dual antiplatelet therapy. The daily dose in our system is usually 100 mg. Bisoprolol is a selective blocker of β_1 adrenergic receptors and is approved for the management of patients with coronary heart disease, congestive heart failure and arterial hypertension. The results of randomized clinical trials have firmly established their role in patients with heart failure, while β blockers remain the cornerstone drug of angina pectoris management. Cardiovascular risk increases in patients with poor adherence to prescribed medication. Combined drugs (single-pill combinations) provide an opportunity to reduce the number of daily ingested tablets and to improve adherence. A newly registered drug formulation containing a combination of bisoprolol and acetylsalicylic acid is expected to improve adherence and prognosis.

[1] Asist. Marko Gričar, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; marko.gricar@gmail.com

POMEN IN DELOVANJE ACETILSALICILNE KISLINE

Pri koronarni srčni bolezni je uporaba antiagregacijske terapije utemeljena s patofiziologijo aterosklerotičnega plaka in potrebo po preprečevanju njegove destabilizacije in razpočenja, ki sta odgovorna za nastanek akutnega koronarnega sindroma (AKS).

Acetilsalicilna kislina (angl. *acetylsalicylic acid*, ASA) se hitro resorbira iz črevesja, nato pa se v približno 20 minutah v jetrih pretvori v salicilat, ki zavira agregacijo trombocitov preko zaviranja trombocitne ciklooksigenaze-1 (angl. *cyclooxigenase-1*, COX-1) in posledičnega zaviranja nastajanja tromboksana A_2 (angl. *thromboxane* A_2, TXA_2), ki je močan induktor trombocitne agregacije in vazokonstrikcije. Gre za ireverzibilno zavoro COX-1, zato se agregacija normalizira šele po nastanku novih trombocitov.

VLOGA ACETILSALICILNE KISLINE PRI PREPREČEVANJU SRČNO-ŽILNIH BOLEZNI

Acetilsalicilna kislina izboljšuje prognozo bolnikov s koronarno srčno boleznijo. V raziskavi PHS (angl. *Physicians' Health Study*) je ASA v odmerku 325 mg vsak drugi dan povzročila pomembno 44 % znižanje tveganja za prvi miokardni infarkt in neznačilno 4 % znižanje relativnega tveganja za srčno-žilno smrt. V podskupini 333 bolnikov s stabilno angino pektoris pa se je tveganje za prvi miokardni infarkt znižalo za kar 87 % *(1)*. V raziskavi SAPAT (angl. *Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial*) je dodatek 75 mg ASA k sotalolu zmanjšal pojavnost miokardnega infarkta in nenadne smrti za 34 %, pojavnost neusodnih žilnih dogodkov pa za 32 % *(2)*. Tudi metaanaliza skupine ATC (angl. *Antithrombotic Trialists' Collaboration*), ki je leta 2002 analizirala podatke o 18.788 bolnikih po miokardnem infarktu iz 12 raziskav, je pokazala, da ASA v primerjavi s placebom pomembno zmanjša pojavnost srčno-žilnih dogodkov *(3)*. Ista skupina je leta 2009 potrdila, da ASA v primarni preventivi privede do 12 % znižanja relativnega tveganja za hude žilne dogodke (miokardni infarkt, možganska kap, srčno-žilna smrt) predvsem na račun dramatičnega 5 % znižanja absolutnega tveganja za neusodni miokardni infarkt, pri čemer pa neto učinek na pojavnost možganske kapi ni bil statistično značilen zaradi povečanega tveganja za hemoragično možgansko kap zaradi jemanja ASA *(4)*. Upoštevati je seveda treba, da ASA poveča verjetnost vseh krvavitev, zato avtorji priporočajo, da je pri bolnikih brez znanih žilnih bolezni (primarna preventiva) treba natančno pretehtati med koristnostjo ASA in nezanemarljivim tveganjem pojava krvavitev *(4)*. ASA je priporočena kot antiagregacijsko zdravljenje pri skoraj vseh bolnikih z ugotovljeno koronarno srčno boleznijo, ki nimajo kontraindikacij (priporočilo stopnje I, raven dokazov A), in pri bolnikih, katerih ogroženost po točkovniku SCORE presega 10 % (po ureditvi krvnega tlaka) *(5)*.

POMEN IN LASTNOSTI BISOPROLOLA

Bisoprolol je selektivni zaviralec adrenergičnih receptorjev β_1, ki je pri nas registriran za zdravljenje koronarne srčne bolezni, srčnega popuščanja in arterijske hipertenzije. Rezultati več kliničnih študij so pokazali izboljšanje preživetja in funkcijskega statusa pri bolnikih s srčnim popuščanjem, zdravljenih z bisoprololom, kar je bisoprololu utrlo pot v smernice za zdravljenje te hude bolezni *(6, 7)*. Tablete vsebujejo od 1,25 mg do 10 mg bisoprololijevega fumarata. Običajni odmerek za zdravljenje koronarne srčne bolezni je 5 mg dnevno, kar je moč povečati do 10 mg in celo 20 mg dnevno. Odmerki za zdravljenje srčnega popuščanja so vsaj na začetku nižji, potrebno je previdno titriranje ob skrbnem nadzoru. Bisoprolol ima približno enako izražene hidrofilne in lipofilne lastnosti, zato se dobro resorbira in ima ob tem tudi dovolj dolg razpolovni čas za odmerjanje enkrat dnevno. Za zdravljenje arterijske hipertenzije je registriran kombiniran preparat, ki vsebuje bisoprolol in diuretik hidroklorotiazid, nedavno pa je bilo registrirano kombinirano zdravilo, ki vsebuje bisoprolol in ASA v ustreznih odmerkih.

ODMERJANJE ACETILSALICILNE KISLINE IN BISOPROLOLA

V Evropi se največ uporablja odmerek 100 mg ASA dnevno, saj so pri povečanju odmerka

od 75 mg na 160 mg ugotovili podvojitev pojavnosti krvavitev iz peptičnih razjed v zgornjih prebavilih, pri odmerku 325 mg pa je bilo to tveganje kar štirikrat večje *(8)*. Bisoprolol bolnikom odmerjamo glede na doseganje ciljne srčne frekvence, glede na krvni tlak ter glede na prenašanje in morebitne neželene učinke, dnevni odmerki pa so navadno v razponu od 1,25 mg do 10 mg.

ACETILSALICILNA KISLINA IN BISOPROLOL V ENI TABLETI – ZAKAJ?

V okviru primarne in sekundarne preventive je težko zagotavljati bolnikovo rednost in vztrajanje pri jemanju predpisanih zdravil. Bolniki po miokardnem infarktu in bolniki s srčnim popuščanjem, kar sta glavni indikaciji za jemanje zaviralcev adrenergičnih receptorjev, so soočeni z jemanjem številnih zdravil. Mnogi jemanje zdravil podzavestno enačijo z znakom bolezni (saj zdravi ne jemljejo zdravil), čemur neredko sledi miselna zmota, da bo opustitev jemanja zdravil tudi znak zdravja. Tu igrajo pomembno vlogo tudi sorodniki, prijatelji in drugi psevdostrokovnjaki, ki bolnika opozarjajo na škodljivost jemanja »te kemije«, kakor pravijo zdravilom. Pogosto smo v klinični praksi in v stikih z bolniki priča tudi pavšalnemu štetju dnevno zaužitih tablet, pri čemer se bolniki redko poglobijo v podrobnosti o namenu in pomenu posameznih tablet. Želijo si zmanjšanja števila zdravil oz. tablet. Polipragmazija ali polifarmacija se največkrat pojavljata pri starejših bolnikih in sta dejavnika tveganja za zbolevnost in umrljivost, zato sta oz. bi morala biti deležna pozornosti tako zdravnikov kot farmacevtov *(9, 10)*.

Prednost kombiniranih zdravil se kaže v zmanjšanju števila dnevno zaužitih tablet in v večji rednosti jemanja zdravil, kar je neposredno povezano z uspešnostjo zdravljenja; srčno-žilna ogroženost je manjša pri bolnikih, ki redno jemljejo predpisana zdravila *(11, 12)*. Nova kombinacija ustreznega odmerka bisoprolola in ASA v eni tableti bo bolnikom olajšala redno jemanje zdravil, kar lahko vodi k uspešnejšemu zdravljenju in manjšemu tveganju za samovoljno opuščanje zdravil.

LITERATURA

1. Ridker PM, Manson JE, Gaziano JM, et al. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized, placebo-controlled clinical trial. Ann Intern Med. 1991; 114 (10): 835–9.
2. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. Lancet. 1992; 340 (8833): 1421–5.
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002; 324 (7329): 71–86.
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009; 373 (9678): 1849–60.
5. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Eur Heart J. 2012; 33 (13): 1635–701.
6. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. 1999; 353 (9146): 9–13.
7. McGavin JK, Keating GM. Bisoprolol: a review of its use in chronic heart failure. Drugs. 2002; 62 (18): 2677–96.
8. Weil J, Colin-Jones D, Langman M, et al. Prophylactic aspirin and the risk of peptic ulcer bleeding. BMJ. 1995; 310 (6983): 827–30.
9. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. Am J Geriatr Pharmacother. 2007; 5 (4): 345–51.
10. Premuš Marušič A. Polipragmazija in predpisovanje zdravil starostnikom [internet]. 2011 [citirano 2013 Feb 18]. Dosegljivo na: http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/Posveti_konference_2011/polifarmacija_060911/Alenka_Premusic_Marusic_polipragmazija_starostniki_060911.pdf
11. Chobanian AV. Impact of nonadherence to antihypertensive therapy. Circulation. 2009; 120 (16): 1558–60.
12. Burnier M. Medication adherence and persistence as the cornerstone of effective antihypertensive therapy. Am J Hypertens. 2006; 19 (11): 1190–6.

1–177

Pages

Legal and Ethical Norms for the Replacement of a Personal Physician When Dealing with Violent Patients – Jože Balažic 1
Chronic Vein Disease Treatment and Its Influence on Quality of Life – Igor Bartenjev 5
The Role of Vaccination in Prevention of Invasive Pneumococcal Infections and Antibiotic Resistance – Bojana Beović 9
Disclosure of Health Data to Occupational, Traffic and Sports Medicine Specialists, Appointed Physicians and Employers – Urban Brulc 15
Diabetes and Triglycerides – Matija Cevc 23
Impact of Pharmaceutical Dosage Forms on Pharmacokinetics of Drugs – Andreja Čufar 27
Repeat Dispensing Prescription – the Role of the Community Pharmacist in Managing Medication Use – Mojca Galeša, Tomislav Laptoš, Andreja Čufar 33
Epidemiology of Tick-borne Encephalitis in Slovenia – Marta Grgič Vitek 39
Comprehensive Management of the Lymphoma Patient – Barbara Jezeršek Novaković 47
New Guidelines for the Management of Heart Failure – Borut Jug 55
How to Diagnose an Emergency Case among Several Everyday Patient Complaints? – Janko Kersnik 61
Family History as a Basic Predictive Genetic Test in Family Medicine – Zalika Klemenc - Ketiš 67
New Guidelines for Detection and Treatment of Osteoporosis – Tomaž Kocjan 73
Vaccination and the Role of the Family Physician – Nena Kopčavar Guček 79
Pharmaceutical Preparations as an Opportunity for Individually Prepared Medicine – Simona Mitrovič 87
Treatment of Chronic Venous Insuficiency in Family Practice – Blaž Mlačak, Mateja Bulc 93
Can We Influence Osteoarthritis Progression and Reduce Pain? – Katja Perdan - Pirkmajer, Matija Tomšič 99
Violent Patients in Family Practice – Tonka Poplas Susič, Katerina Bubnič Sotošek 105
Violent Patients in Clinics – Role of the Police – Robert Praček 109
The Implementation of Clinical Pharmacist Services in Primary Health Care – Presentation of the Development Program Pharmacotherapy Groups and Clinical Pharmacist's Consultations – Alenka Premuš Marušič, Jana Mrak, Jurij Fürst 115
Tick-borne Encephalitis Prevention in Family Practice – Simona Repar Bornšek, Barbara Mazej Poredoš 121
Has the Choice of Antihypertensive Drug Become a Routine Task? – Barbara Salobir 129
Dealing with Family Practice Attendees Who Behave Inappropriately: Are They Violent or Just Annoying? – Polona Selič 135
Tick-borne Encephalitis – Franc Strle 143
Inequality and Injustice when Accessing Primary Health Service in Slovenia – Igor Švab, Igor Muževič 151
Epidemiology of Pneumococcal Infections in Slovenia – Alenka Trop Skaza 157
Possibilities of Treatment with Herbal Agents in Urology – Bojan Tršinar 161
Pathophysiology of Chronic Venous Disease and New Understandings of Venous Pain – Martina Turk, Mišo Šabovič 167
Exocrine Pancreatic Insufficiency in High-risk Groups of Patients – Miroslav Vujasinović 171
New Fixed-dose Drug Combination for Cardiovascular Disease Prevention – Marko Gričar 175

Ljubljana, March 2013